

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392606 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.15

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.17

(54) СЕЛЕКТИВНОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЗ
ИНТЕРНАЛИЗОВАННЫХ КОНЬЮГАТОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ

(31) 63/163,008; 63/163,017; 63/163,028

(32) 2021.03.18

(33) US

(86) PCT/US2022/071211

(87) WO 2022/198232 2022.09.22

(71) Заявитель:
СИДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Джефффри Скотт, Лиски Райан,
Моквист Филип, Данкан Николь,
Биндман Ной, Окили Николь, Сентер
Питер, Авастхи Дивья (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к конъюгатам биологически активных соединений, при этом такой конъюгат состоит из последовательности аминокислот, содержащей трипептид, который придает селективность в отношении расщепления гомогенатом опухолевой ткани для высвобождения свободного лекарственного препарата и/или улучшает биораспределение в опухолевую ткань по сравнению с гомогенатом нормальной ткани от того же вида, при этом нормальная ткань является местом возникновения нежелательного явления, связанного с введением нуждающемуся в этом субъекту-человеку терапевтически эффективного количества конъюгата сравнения, аминокислотная последовательность которого представляет собой дипептид, который, как известно, поддается селективному расщеплению катепсином В.

A1

202392606

202392606

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579181EA/032

СЕЛЕКТИВНОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЗ ИНТЕРНАЛИЗОВАННЫХ КОНЬЮГАТОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США 63/163 017, поданной 18 марта 2021 г., предварительной заявке США 63/163 028, поданной 18 марта 2021 г., и предварительной заявке США 63/163 008, поданной 18 марта, 2021 г., все из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки и для все целей.

ПОДАЧА ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ВИДЕ ТЕКСТОВОГО ФАЙЛА ASCII

[2] Содержание следующего поданного текстового файла ASCII в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки: машиночитаемая форма (CRF) перечня последовательностей (название файла: 761682006140SEQLIST.TXT, дата записи: 16 марта 2022 г., размер: 403 КБ).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[3] Данное изобретение относится к соединениям на основе конъюгата лиганд-лекарственный препарат (LDC) и их композициям, включая конъюгаты антитело - лекарственный препарат (ADC), которые обладают улучшенной селективностью в отношении целевых клеток по сравнению с нецелевыми клетками. Данное изобретение также относится к лекарственным препаратам и лекарственным препаратам в сочетании с линкерами, которые применимы как часть соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат.

[4] Традиционные конъюгаты лиганд-лекарственный препарат демонстрируют биологическую активность в отношении целевых клеток, которые имеют целевой фрагмент, распознаваемый лигандным звеном конъюгата, посредством связывания с целевым фрагментом, а затем попадания в клетку посредством интернализации связанного конъюгата. Селективность в отношении целевых клеток по сравнению с нецелевыми клетками обеспечивают преимущественно с помощью традиционного конъюгата лиганд-лекарственный препарат, поскольку целевой фрагмент в большем количестве присутствует на целевых клетках по сравнению с нецелевыми нормальными клетками, которые являются клетками, не предназначенными для воздействия на них конъюгата. Когда подразумевается, что на кондициональное высвобождение конъюгированного соединения, которое является цитотоксическим в свободной форме, влияет внутриклеточная протеаза, за интернализацией связанного конъюгата следует ферментативный процессинг пептидного линкерного звена конъюгата.

[5] Уменьшение преждевременного высвобождения цитотоксического соединения, которое в ином случае приведет к нежелательным побочным эффектам, из традиционных дипептидных конъюгатов лиганд-лекарственный препарат обеспечивают за счет

оптимизации селективности в отношении конкретной лизосомальной протеазы, которая считается повышенной в раковых клетках. Поскольку протеаза, отвечающая за внутриклеточный процессинг традиционных конъюгатов лиганд-лекарственный препарат, является общей для всех клеток, селективность в отношении целевых клеток обусловлена главным образом большей представленностью целевого фрагмента на клетках, на которые направлено действие конъюгата, независимо от разных уровней внутриклеточной активности процессирующей протеазы в целевых раковых клетках и нецелевых нормальных клетках. Однако этот подход не учитывает возможную разницу в воздействии высвобождаемого цитотоксического соединения между раковой и нормальной тканью, что в данном случае используется в конъюгатах лиганд-лекарственный препарат по настоящему изобретению.

[6] Таким образом, дипептидные последовательности традиционных конъюгатов лиганд-лекарственный препарат, которые были сконструированы для селективного воздействия на них внутриклеточной протеазы, уровень которой повышен в раковых клетках опухолевой ткани, могут подвергаться воздействию протеаз, присутствующих исключительно в нормальной ткани. Такое воздействие может возникать в микроокружении нормальной ткани или в клетках нормальной ткани после иммунологически специфического или неспецифического поглощения этими клетками, что приводит в целевой или нецелевой токсичности, соответственно. Эта токсичность является более острой требующей разрешения проблемой для целевой доставки соединений с высокой цитотоксичностью. Поэтому считается, что конъюгат лиганд-лекарственный препарат с усовершенствованной пептидной последовательностью, который обеспечивает меньшее воздействие на нормальную ткань по сравнению с традиционными дипептидными конъюгатами лиганд-лекарственный препарат и, следовательно, снижает воздействие цитотоксического соединения, высвобождаемого из них, сохраняя при этом эффективность, обеспечиваемую этими традиционными конъюгатами, улучшит переносимость терапии.

[7] Дополнительно считается, что конъюгат лиганд-лекарственный препарат, имеющий усовершенствованную пептидную последовательность, который больше подвержен протеолизу опухолевой ткани, чем протеолизу нормальной ткани, по сравнению с протеолизом традиционного дипептидного конъюгата лиганд-лекарственный препарат этими тканями, также снизит воздействие высвобождаемого цитотоксического соединения, что будет способствовать улучшению переносимости терапии. Определение этих протеолитических различий с использованием тканевых гомогенатов должно выявить различия, обусловленные микроокружением этих тканей и/или следующие за клеточной интернализацией.

[8] Чтобы обеспечить решение этой проблемы в данной области техники, в данном документе описаны конъюгаты лиганд-лекарственный препарат, имеющие пептидные линкерные звенья, чьи последовательности приводят к более селективному воздействию на целевые клетки опухолевой ткани цитотоксического соединения, высвобождаемого из

конъюгата, по сравнению с воздействием на клетки нормальной ткани свободного цитотоксина, вследствие чего улучшается переносимость конъюгата с сохранением при этом эффективности традиционных дипептидных конъюгатов при лечении рака у субъекта-млекопитающего. Эта разница в воздействии может быть результатом большей селективности в отношении протеолиза конъюгатов лиганд-лекарственный препарат, имеющих придающие селективность пептидные последовательности, в опухолевой ткани относительно протеолиза в нормальной ткани по сравнению с протеолизом традиционного дипептидного конъюгата. Поскольку изменение пептидной последовательности также может влиять на физикохимические свойства конъюгированного соединения, может наблюдаться большее воздействие вследствие улучшенного биораспределения в опухолевой ткани, но не в нормальной ткани, и/или лучшее распределение после попадания в эти ткани, что преимущественно удерживает конъюгированное соединение в опухолевой ткани и/или преимущественно элиминирует конъюгированное соединение из нормальной ткани. Эти эффекты биораспределения могут даже стать доминантными факторами в сравнении с преимущественным протеолизом, который может быть трудно наблюдать *in vivo*.

[9] Таким образом, конъюгированные соединения, имеющие пептидные последовательности, обеспечивающие повышенное воздействие высвобождаемого свободного цитотоксического соединения на опухолевую ткань по сравнению с нормальной тканью, должны демонстрировать уменьшенную нежелательную токсичность вследствие того, что пептидные последовательности в целом менее подвержены протеолизу в нормальной ткани или ее клетках по сравнению с опухолевыми, и/или вследствие улучшенных фармакокинетических свойств конъюгированных соединений, содержащих эти пептидные последовательности, которые селективны в отношении опухолевой ткани относительно нормальной ткани.

[10] Следовательно, конъюгаты лиганд-лекарственный препарат по настоящему изобретению имеют два уровня селективности в отношении целевых клеток в сравнении с нецелевыми нормальными клетками: (1) селективное проникновение в целевые клетки и (2) сниженное воздействие конъюгированного соединения на нормальную ткань по сравнению с опухолевой тканью. В связи с этим вторым уровнем селективности ожидается снижение токсичности в нормальной ткани с обеспечением меньшего количества нежелательных явлений, связанных с традиционной целевой терапией.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[11] В одном принципиальном варианте осуществления изобретения предложена композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, представленного формулой 1:



или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где

L представляет собой лигандное звено;

LU представляет собой линкерное звено; и

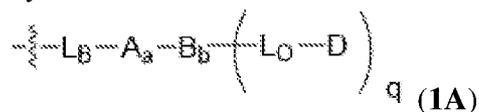
D' представляет число от 1 до количества лекарственных звеньев (D) в каждом

фрагменте лекарственный препарат-линкер по формуле $-LU-D'$; и

нижний индекс p является числом от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8, или равен около 4 или около 8,

при этом лигандное звено получено из антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела, которые способны к селективному связыванию с антигеном опухолевой ткани для последующего высвобождения лекарственного звена в виде свободного цитотоксического соединения,

при этом фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле $-LU-D'$ в каждом из соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции имеет структуру по формуле **1A**:



или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли,

где волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к L ;

D представляет собой лекарственный фрагмент цитотоксического соединения;

L_B представляет собой фрагмент, ковалентно связывающий лиганд;

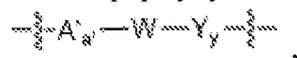
A представляет собой первое необязательное звено растяжения;

нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A , соответственно;

B представляет собой необязательное звено разветвления;

нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B , соответственно;

L_O представляет собой вторичный линкерный фрагмент, при этом вторичный линкер имеет формулу:



где волнистая линия, смежная с Y , указывает место ковалентного присоединения L_O к лекарственному звену, а волнистая линия, смежная с A' указывает место ковалентного присоединения к остатку фрагмента лекарственный препарат-линкер;

A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, которое в отсутствие B становится подзвеном A ,

нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно,

W представляет собой пептидное расщепляемое звено, при этом пептидное расщепляемое звено представляет собой непрерывную последовательность из до 12 (например, 3-12 или 3-10) аминокислот, причем последовательность состоит из придающего селективность трипептида, который обеспечивает повышенную селективность воздействия на опухолевую ткань по сравнению с нормальной тканью свободного цитотоксического агента, высвобождаемого из соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции, по сравнению с цитотоксическим агентом,

высвобождаемым из соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат сравнительной композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которой пептидная последовательность пептидного расщепляемого звена представляет собой дипептид -валин-цитруллин- или -валин-аланин-;

при этом опухолевые и нормальные ткани получены от вида грызунов, а композиция формулы 1 обеспечивает указанную повышенную селективность воздействия, демонстрируемую:

сохранением эффективности в модели с ксенотрансплантатом опухоли сравнительной композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат при введении в таком же эффективном количестве и согласно такой же схеме введения, которые ранее были определены для сравнительной композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат, и

снижением плазменной концентрации свободного цитотоксического соединения, высвобождаемого из соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции, и/или сохранением нормальных клеток в ткани при введении в таком же самом эффективном количестве и согласно такой же схеме введения, что и в модели с ксенотрансплантатом опухоли, не несущему опухоль грызуну по сравнению с эквивалентным (например, таким же) введением сравнительной композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которой лигандные звенья обеих композиций конъюгатов заменены несвязывающим антителом,

при этом цитотоксичность в отношении клеток в ткани человека того же типа, что и нормальные клетки в ткани не несущего опухоль грызуна, по меньшей мере частично является причиной нежелательного явления у субъекта-человека, которому вводят терапевтически эффективное количество сравнительной композиции конъюгата;

Y представляет собой самоуничтожающееся спейсерное звено; и

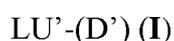
нижний индекс y равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 Y, соответственно;

нижний индекс q представляет собой целое число от 1 до 4 или от 1 до 3,

при условии, что нижний индекс q равен 1, когда нижний индекс b равен 0, и нижний индекс q равен 2, 3 или 4, когда нижний индекс b равен 1; и

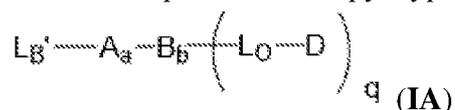
при этом соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции имеют структуру по формуле 1, в которой нижний индекс p заменен нижним индексом p', где нижний индекс p' представляет собой целое число от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8, или равен 4 или 8.

[12] В родственном принципиальном варианте осуществления предложено соединение лекарственный препарат-линкер по формуле I:



[13] или его соли, в частности его фармацевтически приемлемой соли, где LU^x способен образовывать ковалентную связь между L и LU формулы 1, и поэтому его иногда называют предшественником линкерного звена; и D' представляет от 1 до 4

лекарственных звеньев, при этом соединение лекарственный препарат-линкер дополнительно определяется структурой формулы **1A**:



[14] где L_B' способен преобразовываться в L_B формулы **1A**, тем самым образуя ковалентную связь с L формулы **1**, и поэтому его иногда называют фрагментом-предшественником, ковалентно связывающим лиганд, а остальные переменные группы формулы **1A** соответствуют определению для формулы **1A**.

[15] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложена композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, представленного формулой **1**:



или его фармацевтически приемлемой соли, где

L представляет собой лигандное звено;

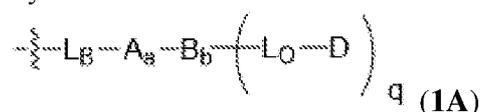
LU представляет собой линкерное звено;

D' представляет от 1 до 4 лекарственных звеньев (D) в каждом фрагменте лекарственный препарат-линкер по формуле- $LU-D'$; и

нижний индекс p является числом от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8, или равен около 4 или около 8,

при этом лигандное звено получено из антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела, которые способны к селективному связыванию с антигеном опухолевой ткани для последующего высвобождения лекарственного(-ых) звена(звеньев) в виде свободного лекарственного препарата,

при этом фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле $-LU-D'$ в каждом из соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции имеет структуру по формуле **1A**:



или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли,

где волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к L ;

D представляет собой лекарственное звено;

L_B представляет собой фрагмент, ковалентно связывающий лиганд;

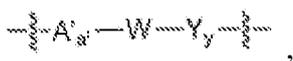
A представляет собой первое необязательное звено растяжения;

нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A , соответственно;

B представляет собой необязательное звено разветвления;

нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B , соответственно;

L_O представляет собой вторичный линкерный фрагмент, при этом вторичный линкер имеет формулу:



где волнистая линия, смежная с Y, указывает место ковалентного присоединения L₀ к лекарственному звену, а волнистая линия, смежная с A' указывает место ковалентного присоединения к остатку фрагмента лекарственный препарат-линкер;

A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, которое в отсутствие B становится подзвеном A,

нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно,

W представляет собой пептидное расщепляемое звено, при этом пептидное расщепляемое звено содержит трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом:

первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной или представляет собой серин;

вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина или представляет собой глицин или серин, или пролин; и

третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина или представляет собой пролин,

при этом первая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует любой из P1, P2 или P3, вторая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует одной из двух оставшихся аминокислот P1, P2 или P3, а третья из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует последней оставшейся из аминокислот P1, P2 или P3,

при условии, что -P3-P2-P1- не представляет собой -Glu-Val-Cit- или -Asp-Val-Cit-; Y представляет собой самоуничтожающееся спейсерное звено;

нижний индекс y равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 Y, соответственно; и

нижний индекс q представляет собой целое число от 1 до 4,

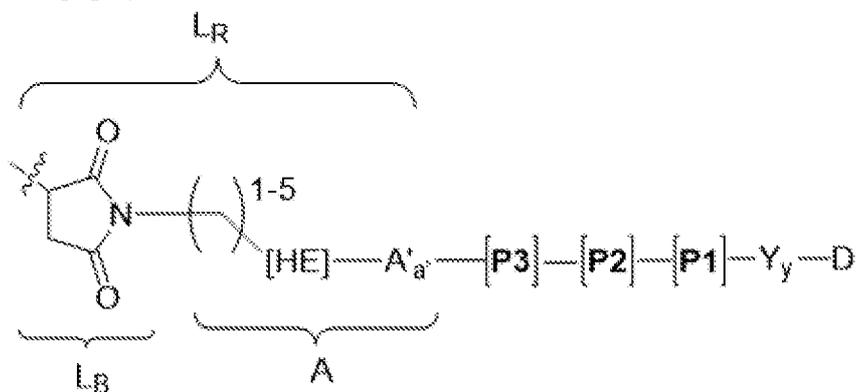
при условии, что нижний индекс q равен 1, когда нижний индекс b равен 0, и нижний индекс q равен 2, 3 или 4, когда нижний индекс b равен 1; и

при этом соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции имеют структуру по формуле **1**, в которой нижний индекс p заменен нижним индексом p', где нижний индекс p' независимо представляет собой целое число от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8, или равен 4 или 8.

[16] В некоторых вариантах осуществления первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной; вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина; а третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина.

[17] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложена композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат формулы **1**, причем соединения

конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер по формуле 1Н:



или его фармацевтически приемлемых солей, которая необязательно имеет незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, и при этом

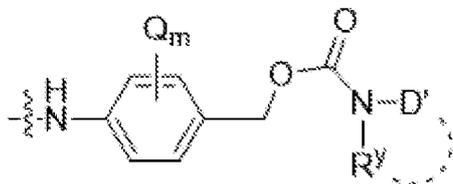
HE представляет собой усиливающее гидролиз звено;

A' представляет собой, при наличии, подзвено указанного первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A'; и

волнистая линия указывает место ковалентного связывания с атомом серы лигандного звена.

[18] В некоторых вариантах осуществления, которые можно комбинировать с любыми из предыдущих вариантов осуществления, в данном документе предложена композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, где HE представляет собой - (C=O).

[19] В некоторых вариантах осуществления, которые можно комбинировать с любыми из предыдущих вариантов осуществления, в данном документе предложена композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, где -Y_y-D имеет структуру:



где -N(R^y)D' представляет собой D, где D' представляет собой остаток D;

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к P1;

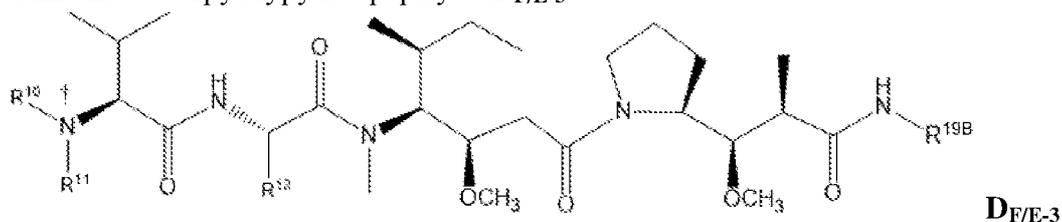
пунктирная линия указывает на необязательную циклизацию R^y с D';

R^y представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил в отсутствие циклизации с D' или необязательно замещенный C₁-C₆ алкилен при циклизации с D';

каждый Q независимо выбран из группы, состоящей из -C₁-C₈ алкила, -O-(C₁-C₈ алкила), галогена, нитро и циано; и

нижний индекс m равен 0, 1 или 2.

[20] В некоторых вариантах осуществления, которые можно комбинировать с любыми из предыдущих вариантов осуществления, в данном документе предложена композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, где D представляет собой цитотоксический лекарственный препарат, причем цитотоксический лекарственный препарат представляет собой содержащее вторичный амин соединение ауристатиона, где атом азота вторичного амина является местом ковалентного присоединения к фрагменту лекарственный препарат-линкер, и при этом содержащее вторичный амин соединение ауристатиона имеет структуру по формуле $D_{F/E-3}$:

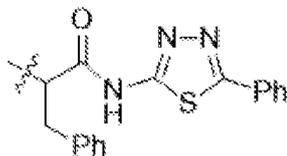


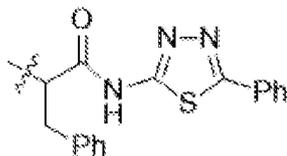
где символ кинжала указывает на место ковалентного присоединения атома азота, который обеспечивает карбаматную функциональную группу;

один из R^{10} и R^{11} представляет собой водород, а другой представляет собой метил;

R^{13} представляет собой изопропил или $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; и

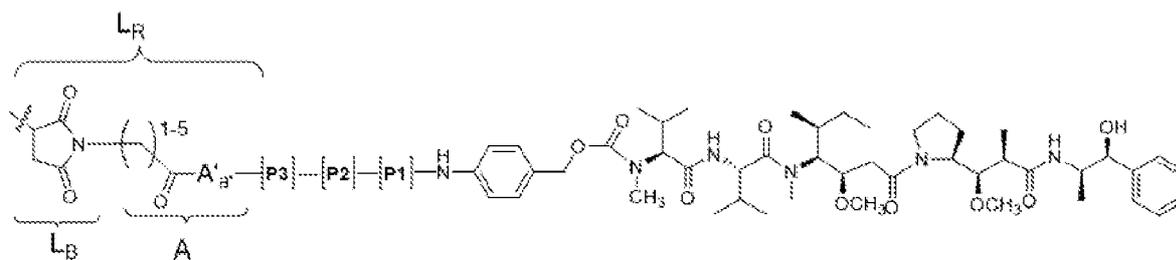
R^{19B} представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -тиазолил, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -пиридил, $-\text{CH}(\text{CH}_2-p\text{-Cl-Ph})$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -хинол-3-ил, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{C}(=\text{O})\text{NH}-p\text{-Cl-Ph}$, или



R^{19B} имеет структуру , где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к оставшейся части соединения ауристатиона.

[21] В некоторых вариантах осуществления, которые можно комбинировать с любыми из предыдущих вариантов осуществления, в данном документе предложена композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, где содержащее вторичный амин соединение ауристатиона представляет собой монометилауристин E (ММАЕ) или монометилауристин F (ММАФ).

[22] В некоторых вариантах осуществления, которые можно комбинировать с любыми из предыдущих вариантов осуществления, в данном документе предложена композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, где нижний индекс q равен 1, а соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер по формуле 1H-ММАЕ:



(формула IH-MMAE)

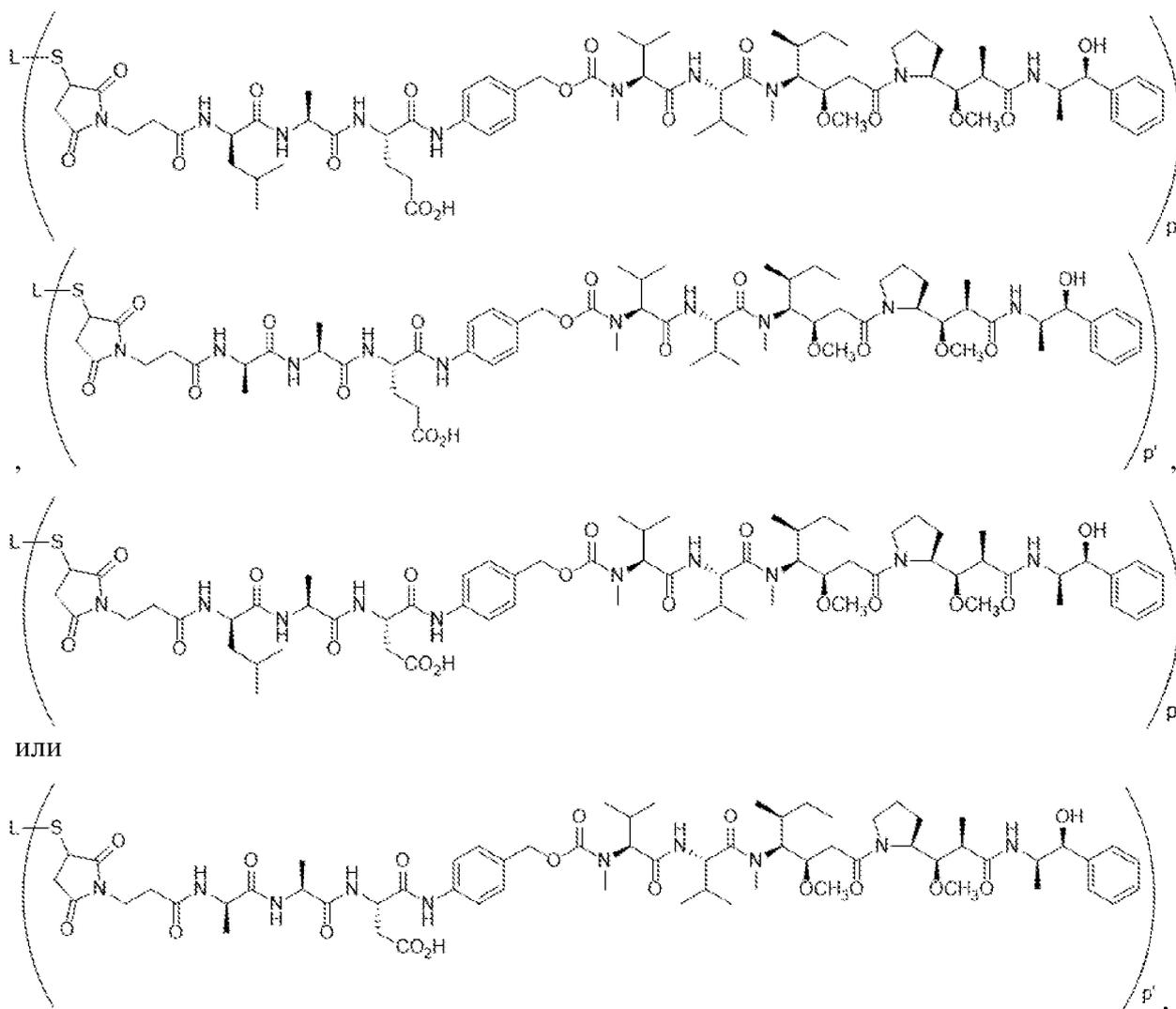
или его фармацевтически приемлемой соли, которая необязательно имеет незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, и при этом:

нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует; и

волнистая линия указывает место ковалентного связывания с атомом серы лигандного звена.

[23] В некоторых вариантах осуществления, которые можно комбинировать с любыми из предыдущих вариантов осуществления, в данном документе предложена композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, где пептидное расщепляемое звено представляет собой трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом: аминокислота P3 трипептида находится в D-аминокислотной конфигурации; одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью ниже чем у лейцина; а другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala. В некоторых вариантах осуществления одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а аминокислота P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления -P2-P1- представляет собой -Ala-Glu- или -Ala-Asp-. В некоторых вариантах осуществления -P3-P2-P1- представляет собой -D-Leu-Ala-Asp-, -D-Leu-Ala-Glu-, -D-Ala-Ala-Asp- или -D-Ala-Ala-Glu-. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala, аминокислота P2 представляет собой Ala, Glu или Asp, а аминокислота P1 представляет собой Ala, Glu или Asp.

[24] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложена композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, где соединение имеет структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль,

где L представляет собой лигандное звено, а нижний индекс p' представляет собой целое число от 1 до 24.

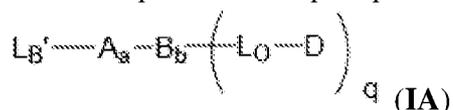
[25] В некоторых вариантах осуществления, которые можно комбинировать с любыми из предыдущих вариантов осуществления, в данном документе предложена композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, где L представляет собой лигандное звено интактного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент способны селективно связываться с антигеном раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело представляет собой химерное, гуманизированное или человеческое антитело, при этом антитело способно селективно связываться с антигеном раковой клетки или же антитело представляет собой несвязывающее контрольное антитело, определяющее, таким образом, композицию несвязывающего контрольного конъюгата.

[26] В некоторых вариантах осуществления, которые можно комбинировать с любыми из предыдущих вариантов осуществления, в данном документе предложена композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, где нижний индекс p находится в

диапазоне от около 2 до около 12, или от около 2 до около 10, или от около 2 до около 8, в частности, нижний индекс p равен около 2, около 4 или около 8.

[27] В некоторых вариантах осуществления, которые можно комбинировать с любыми из предыдущих вариантов осуществления, в данном документе предложены фармацевтически приемлемые составы, причем состав содержит эффективное количество композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат или эквивалентное количество несвязывающего контрольного конъюгата, описанных в данном документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой жидкий носитель, который обеспечивает жидкий состав, причем жидкий состав пригоден для лиофилизации или введения нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой твердое вещество после лиофилизации или жидкий состав, описанные в данном документе, при этом по меньшей мере один эксципиент твердого состава представляет собой лиопротектор.

[28] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение лекарственный препарат-линкер по формуле **IA**:



или его соль, где

D представляет собой лекарственное звено;

L_B' представляет собой фрагмент-предшественник, ковалентно связывающий лиганд;

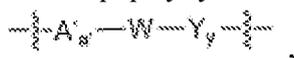
A представляет собой первое необязательное звено растяжения;

нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A , соответственно;

B представляет собой необязательное звено разветвления;

нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B , соответственно;

L_O представляет собой вторичный линкерный фрагмент, при этом вторичный линкер имеет формулу:



где волнистая линия, смежная с Y , указывает место ковалентного присоединения L_O к лекарственному звену, а волнистая линия, смежная с A' указывает место ковалентного присоединения к остатку соединения лекарственный препарат-линкер;

A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, которое в отсутствие B становится подзвеном A ;

нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно,

W представляет собой пептидное расщепляемое звено, при этом пептидное

расщепляемое звено содержит трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом:

первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной или представляет собой серин;

вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина или представляет собой глицин или серин, или пролин; и

третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина или представляет собой пролин,

при этом первая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует любой из P1, P2 или P3, вторая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует одной из двух оставшихся аминокислот P1, P2 или P3, а третья из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует последней оставшейся из аминокислот P1, P2 или P3,

при условии, что -P3-P2-P1- не представляет собой -Glu-Val-Cit- или -Asp-Val-Cit-;

Y представляет собой самоуничтожающееся спейсерное звено;

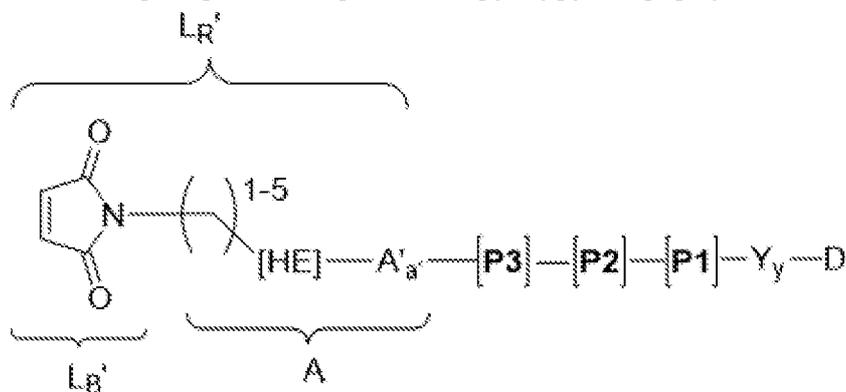
нижний индекс y равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 Y, соответственно; и

нижний индекс q представляет собой целое число от 1 до 4,

при условии, что нижний индекс q равен 1, когда нижний индекс b равен 0, и нижний индекс q равен 2, 3 или 4, когда нижний индекс b равен 1.

[29] В некоторых вариантах осуществления первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной; вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина; а третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина.

[30] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение лекарственный препарат-линкер по формуле **IA**, где соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру по формуле **II**:



(формула II)

или его соль, где:

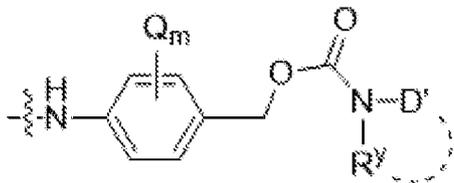
HE представляет собой усиливающее гидролиз звено; и

A' представляет собой, при наличии, подзвено указанного первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или

присутствие A'.

[31] В некоторых вариантах осуществления, которые можно комбинировать с любыми из предыдущих вариантов осуществления, в данном документе предложено соединение лекарственный препарат-линкер, где HE представляет собой $-(C=O)$.

[32] В некоторых вариантах осуществления, которые можно комбинировать с любыми из предыдущих вариантов осуществления, в данном документе предложено соединение лекарственный препарат-линкер, где $-Y-D$ имеет структуру:



где $-N(R^y)D'$ представляет собой D, где D' представляет собой остаток D;

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к P1;

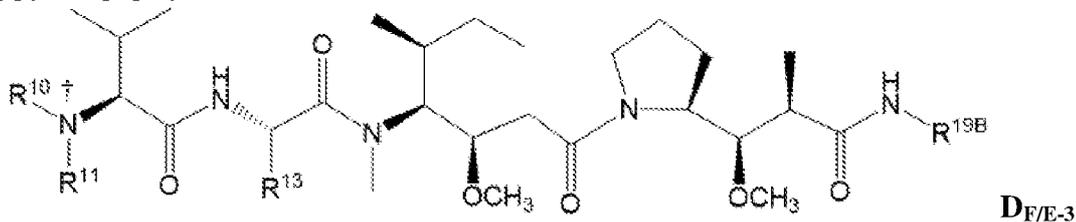
пунктирная линия указывает на необязательную циклизацию R^y с D' ;

R^y представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил в отсутствие циклизации с D' или необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен при циклизации с D' ;

каждый Q независимо выбран из группы, состоящей из $-C_1-C_8$ алкила, $-O-(C_1-C_8)$ алкила), галогена, нитро и циано; и

нижний индекс m равен 0, 1 или 2.

[33] В некоторых вариантах осуществления, которые можно комбинировать с любыми из предыдущих вариантов осуществления, в данном документе предложено соединение лекарственный препарат-линкер, где D представляет собой цитотоксический лекарственный препарат, причем цитотоксический лекарственный препарат представляет собой содержащее вторичный амин соединение ауристатины, где атом азота вторичного амина является местом ковалентного присоединения к фрагменту лекарственный препарат-линкер, и при этом содержащее вторичный амин соединение ауристатины имеет структуру по формуле $D_{F/E-3}$:

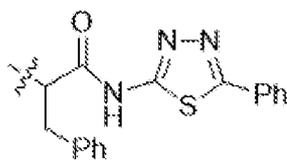


где символ кинжала указывает на место ковалентного присоединения атома азота, который обеспечивает карбаматную функциональную группу;

один из R^{10} и R^{11} представляет собой водород, а другой представляет собой метил;

R^{13} представляет собой изопропил или $-CH_2-CH(CH_3)_2$; и

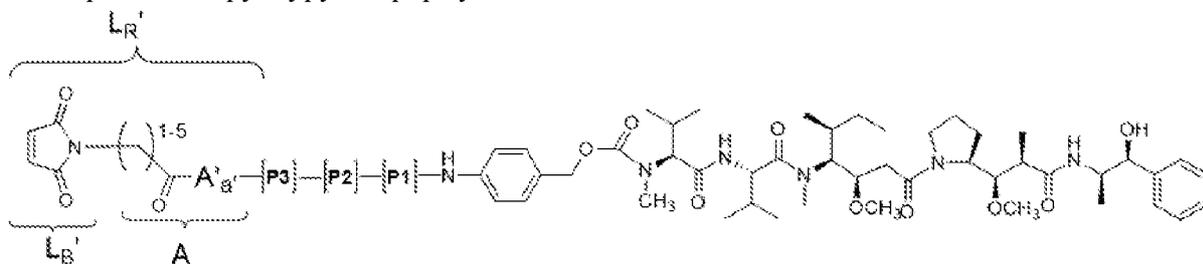
R^{19B} представляет собой $-CH(CH_3)-CH(OH)-Ph$, $-CH(CO_2H)-CH(OH)-CH_3$, $-CH(CO_2H)-CH_2Ph$, $-CH(CH_2Ph)-2$ -тиазолил, $-CH(CH_2Ph)-2$ -пиридил, $-CH(CH_2-p-Cl-Ph)$, $-CH(CO_2Me)-CH_2Ph$, $-CH(CO_2Me)-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$ -хинол-3-ил, $-CH(CH_2Ph)C(=O)NH-p-Cl-Ph$, или



R^{19B} имеет структуру , где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к оставшейся части соединения ауристатина.

[34] В некоторых вариантах осуществления, которые можно комбинировать с любыми из предыдущих вариантов осуществления, в данном документе предложено соединение лекарственный препарат-линкер, где содержащее вторичный амин соединение ауристатина представляет собой монометилауристатин E (MMAE) или монометилауристатин F (MMAF).

[35] В некоторых вариантах осуществления, которые можно комбинировать с любыми из предыдущих вариантов осуществления, в данном документе предложено соединение лекарственный препарат-линкер, где соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру по формуле III-MMAE:



(формула III-MMAE)

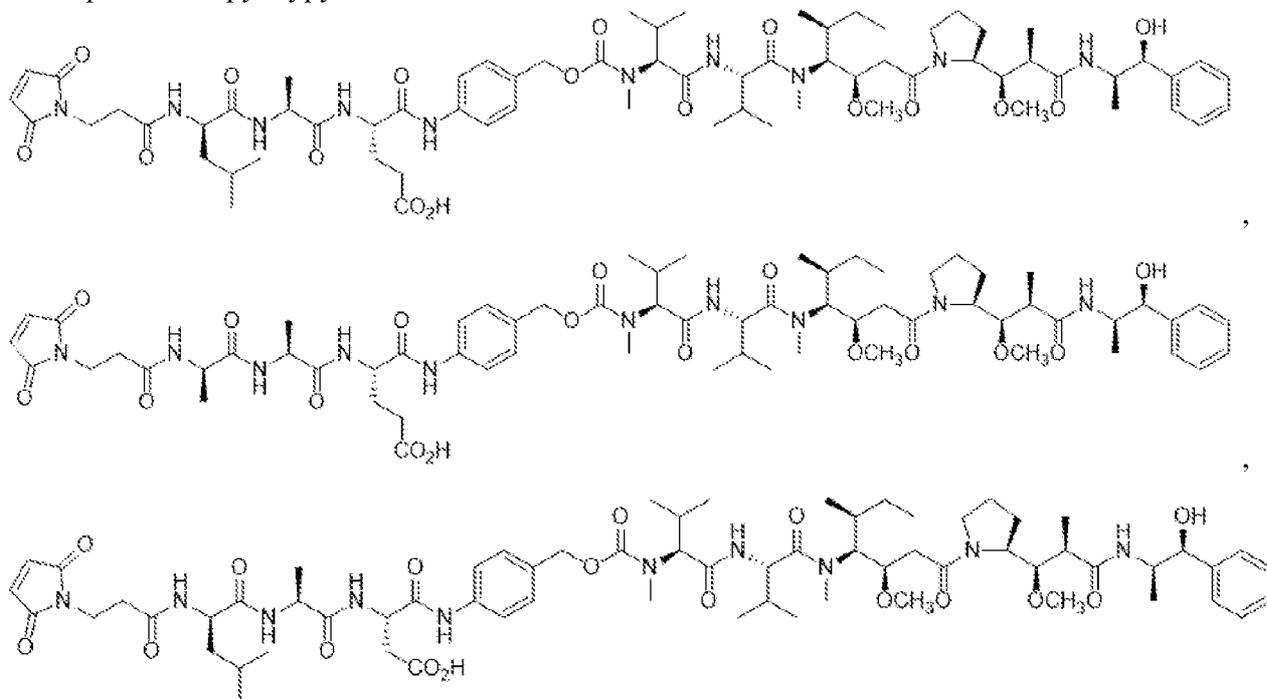
или его соль, где

нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует.

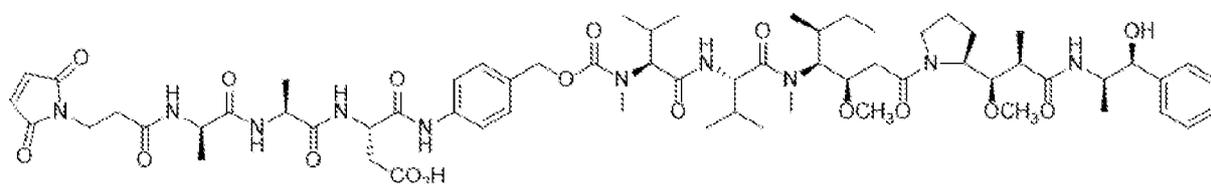
[36] В некоторых вариантах осуществления, которые можно комбинировать с любыми из предыдущих вариантов осуществления, в данном документе предложено соединение лекарственный препарат-линкер, где пептидное расщепляемое звено представляет собой трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом: аминокислота P3 трипептида находится в D-аминокислотной конфигурации; одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью ниже чем у лейцина; а другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala. В некоторых вариантах осуществления одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а аминокислота P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления -P2-P1- представляет собой -Ala-Glu- или -Ala-Asp-. В некоторых вариантах осуществления -P3-P2-P1- представляет собой -D-Leu-Ala-Asp-, -D-Leu-Ala-Glu-, -D-Ala-Ala-Asp- или -D-Ala-

Ala-Glu-. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala, аминокислота P2 представляет собой Ala, Glu или Asp, а аминокислота P1 представляет собой Ala, Glu или Asp.

[37] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение лекарственный препарат-линкер, где соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:

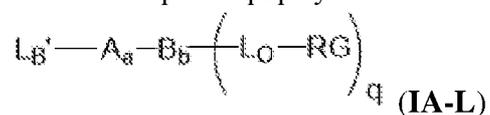


или



или его соль.

[38] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение линкера по формуле **IA-L**:



или его соль, где

RG представляет собой реакционную группу;

L_B' представляет собой фрагмент-предшественник, ковалентно связывающий лиганд;

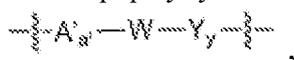
A представляет собой первое необязательное звено растяжения;

нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно;

B представляет собой необязательное звено разветвления;

нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B , соответственно;

L_0 представляет собой вторичный линкерный фрагмент, при этом вторичный линкер имеет формулу:



где волнистая линия, смежная с Y , указывает место ковалентного присоединения L_0 к лекарственному звену, а волнистая линия, смежная с A' указывает место ковалентного присоединения к остатку соединения лекарственный препарат-линкер;

A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, которое в отсутствие B становится подзвеном A ;

нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно,

W представляет собой пептидное расщепляемое звено, при этом пептидное расщепляемое звено содержит трипептид, имеющий последовательность $-P3-P2-P1-$, где каждый из $P1$, $P2$ и $P3$ представляет собой аминокислоту, при этом:

первая из аминокислот $P1$, $P2$ или $P3$ является отрицательно заряженной или представляет собой серин;

вторая из аминокислот $P1$, $P2$ или $P3$ имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина или представляет собой глицин или серин, или пролин; и

третья из аминокислот $P1$, $P2$ или $P3$ имеет гидрофобность ниже чем у лейцина или представляет собой пролин,

при этом первая из аминокислот $P1$, $P2$ или $P3$ соответствует любой из $P1$, $P2$ или $P3$, вторая из аминокислот $P1$, $P2$ или $P3$ соответствует одной из двух оставшихся аминокислот $P1$, $P2$ или $P3$, а третья из аминокислот $P1$, $P2$ или $P3$ соответствует последней оставшейся из аминокислот $P1$, $P2$ или $P3$,

при условии, что $-P3-P2-P1-$ не представляет собой $-Glu-Val-Cit-$ или $-Asp-Val-Cit-$;

Y представляет собой самоуничтожающееся спейсерное звено;

нижний индекс y равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 Y , соответственно; и

нижний индекс q представляет собой целое число от 1 до 4,

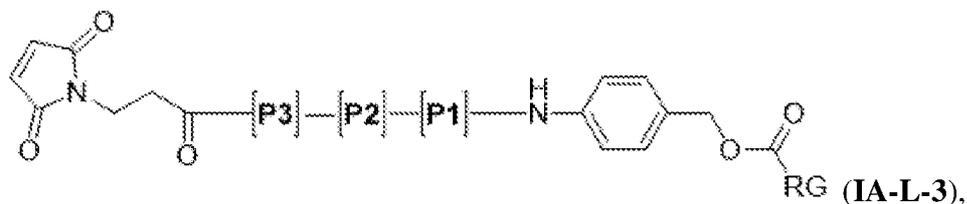
при условии, что нижний индекс q равен 1, когда нижний индекс b равен 0, и нижний индекс q равен 2, 3 или 4, когда нижний индекс b равен 1.

[39] В некоторых вариантах осуществления первая из аминокислот $P1$, $P2$ или $P3$ является отрицательно заряженной; вторая из аминокислот $P1$, $P2$ или $P3$ имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина; а третья из аминокислот $P1$, $P2$ или $P3$ имеет гидрофобность ниже чем у лейцина.

[40] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение линкера, где пептидное расщепляемое звено представляет собой трипептид,

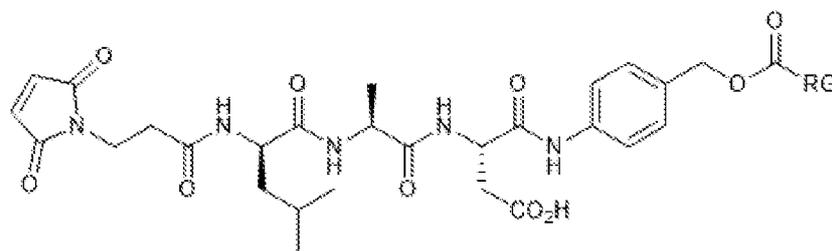
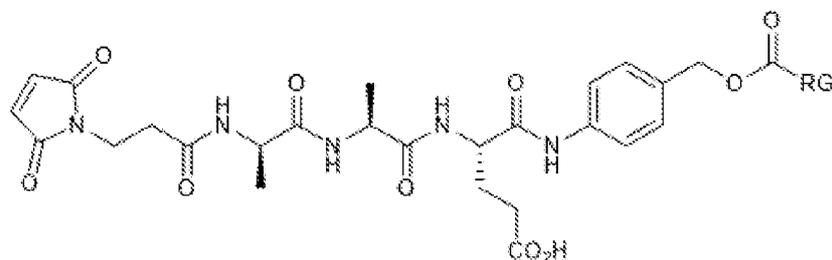
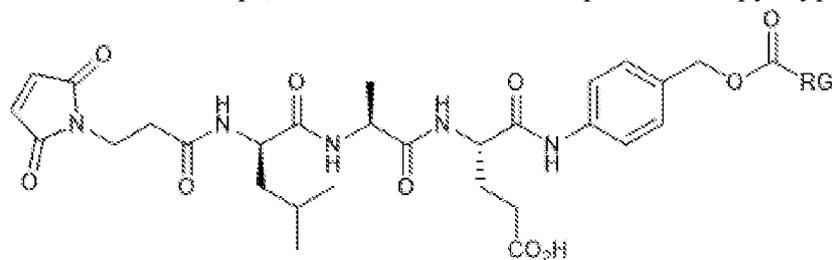
имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом: аминокислота P3 трипептида находится в D-аминокислотной конфигурации; одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью ниже чем у лейцина; а другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной.

[41] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение линкера, где соединение линкера имеет структуру по формуле **IA-L-3**:

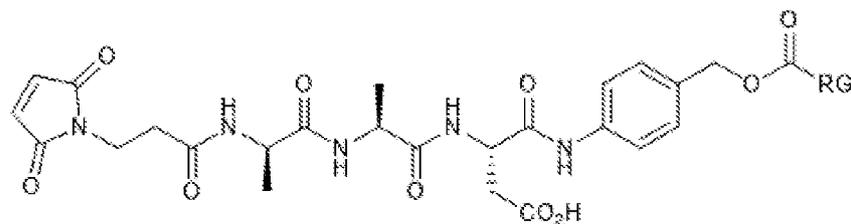


или его соль.

[42] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение линкера, где соединение линкера имеет структуру:



или



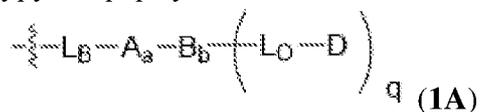
или его соль.

[43] В другом аспекте в данном документе предложена композиция конъюгата

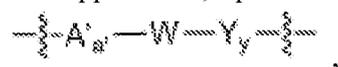
лиганд-лекарственный препарат, представленная формулой **1**:



или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой лигандное звено; LU представляет собой линкерное звено; D' представляет от 1 до 4 лекарственных звеньев (D) в каждом фрагменте лекарственный препарат-линкер по формуле -LU-D'; а нижний индекс p является числом от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8, или равен около 4 или около 8, при этом лигандное звено получено из антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела, причем антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела способны к селективному связыванию с антигеном опухолевой ткани для последующего высвобождения лекарственного(-ых) звена(звеньев) в виде свободного лекарственного препарата, причем фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле -LU-D' в каждом из соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции имеет структуру по формуле **1A**:



или ее соли, при этом волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к L; D представляет собой лекарственное звено, причем лекарственное звено представляет собой камптотecin; L_B представляет собой фрагмент, ковалентно связывающий лиганд; A_a представляет собой первое необязательное звено растяжения; нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно; B_b представляет собой необязательное звено разветвления; нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B, соответственно; L_O представляет собой вторичный линкерный фрагмент, при этом вторичный линкер имеет формулу:

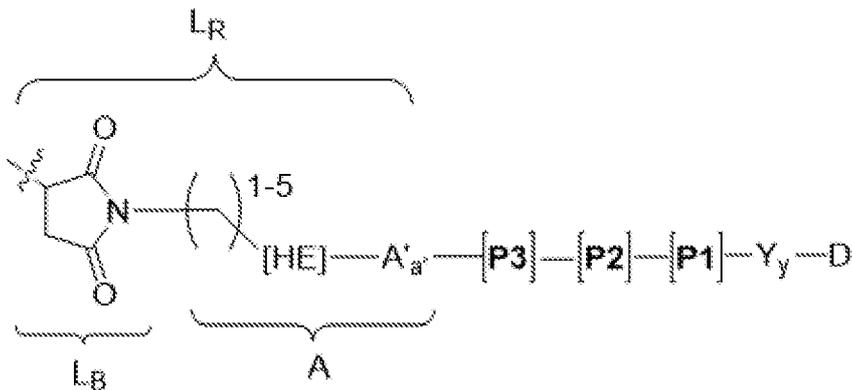


где волнистая линия, смежная с Y, указывает место ковалентного присоединения L_O к лекарственному звену, а волнистая линия, смежная с A' указывает место ковалентного присоединения L_O к остатку фрагмента лекарственный препарат-линкер; A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, которое при наличии и в отсутствие B становится подзвеном A, нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно, W представляет собой пептидное расщепляемое звено, при этом пептидное расщепляемое звено содержит трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом: первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной или представляет собой серин; вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина или представляет собой глицин или серин, или пролин; и третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина или представляет собой пролин, при этом первая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует любой из P1, P2 или P3, вторая из аминокислот

P1, P2 или P3 соответствует одной из двух оставшихся аминокислот P1, P2 или P3, а третья из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует последней оставшейся из аминокислот P1, P2 или P3, при условии, что -P3-P2-P1- не представляет собой -Glu-Val-Cit- или -Asp-Val-Cit-; каждый Y при наличии представляет собой самоуничтожающееся спейсерное звено; нижний индекс y равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 Y, соответственно; и нижний индекс q представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 4, и при условии, что нижний индекс q равен 1, когда нижний индекс b равен 0, и нижний индекс q равен 2, 3 или 4, когда нижний индекс b равен 1; и при этом соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеют структуру по формуле 1, в которой нижний индекс p заменен нижним индексом p', где нижний индекс p' независимо представляет собой целое число от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8, или равен 4 или 8. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой пептидное расщепляемое звено, причем пептидное расщепляемое звено содержит трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где одна из аминокислот отрицательно заряжена, другая аминокислота имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не выше чем у лейцина, а оставшаяся аминокислота имеет гидрофобность ниже чем у лейцина. В некоторых вариантах осуществления воздействие протеазы на пептидное расщепляемое звено может приводить к высвобождению D в виде свободного лекарственного препарата.

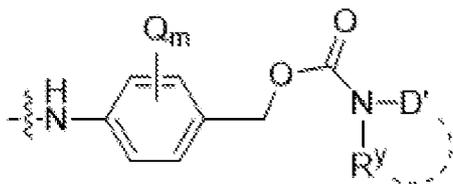
[44] В некоторых вариантах осуществления первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной; вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина; а третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина.

[45] В некоторых вариантах осуществления соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер по формуле 1H:

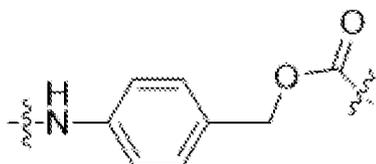


или ее фармацевтически приемлемых солей, и необязательно имеют незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, и при этом HE представляет собой усиливающее гидролиз звено; A' представляет собой, при наличии, подзвено указанного первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что

указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно; а волнистая линия указывает место ковалентного связывания с атомом серы лигандного звена. В некоторых вариантах осуществления НЕ представляет собой $-C(=O)$. $-Y_y-D$ имеет структуру:



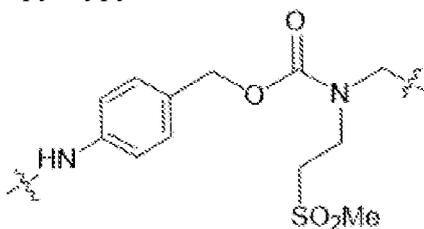
где $-N(R^y)D'$ представляет собой D , где D' представляет собой остаток D ; волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к $P1$; пунктирная линия указывает на необязательную циклизацию R^y с D' ; R^y представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил в отсутствие циклизации с D' или необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен при циклизации с D' ; каждый Q при наличии независимо выбран из группы, состоящей из $-C_1-C_8$ алкила, $-O-(C_1-C_8$ алкила), галогена, нитро и циано; и нижний индекс m равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления Y_y- имеет структуру:



где волнистая линия, смежная с карбонильным атомом углерода, указывает место ковалентного присоединения к атому кислорода, азота или серы D с образованием карбонатной, карбаматной или тиокарбаматной функциональной группы, общей для D и Y , или к вторичному атому азота с образованием карбамата, который является общим для D и Y , а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с остатком карбоновой кислоты $P1$. В некоторых вариантах осуществления $-Y_y-$ имеет структуру:



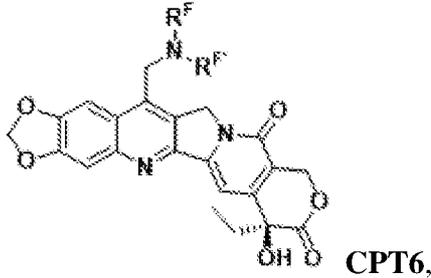
где волнистая линия, смежная с атомом углерода метилена, указывает место ковалентного присоединения к третичному амину D , так что $-Y_y-$ присоединен к D посредством кватернизованного атома азота, который является частью D , а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с карбоновой кислотой $P1$. В некоторых вариантах осуществления $-Y_y-$ имеет структуру:



где волнистая линия, смежная с атомом углерода метилен-карбаматного

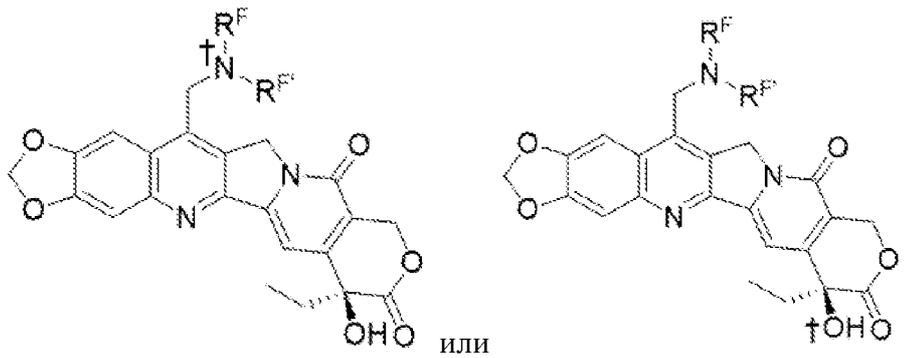
фрагмента, указывает место ковалентного присоединения к атому кислорода D с образованием метилен-алкокси-карбаматного фрагмента, который является общим для D и Y, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с карбоновой кислотой P1.

[46] В некоторых вариантах осуществления D включает структуру камптотецина, имеющего структуру



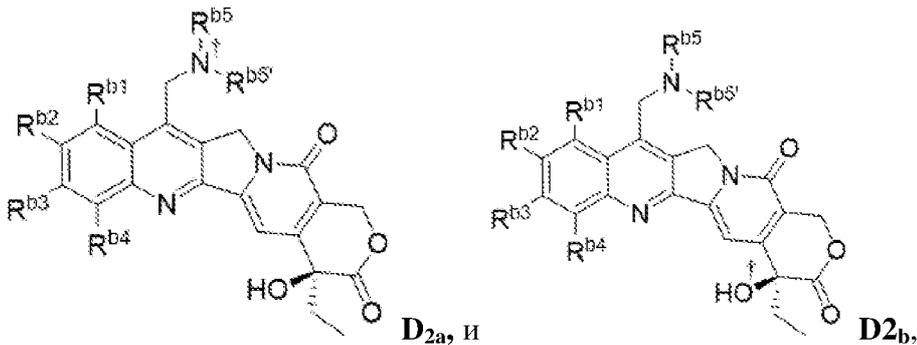
или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^F и $R^{F'}$ независимо выбран из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксилалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксилалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксилалкил)- C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_8 алкил-C(O)-, C_1 - C_8 гидроксилалкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкил, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-N-(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_4 алкил-SO₂- C_1 - C_8 алкила, NH₂-SO₂- C_1 - C_8 алкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 гидроксилалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкила, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C_1 - C_8 гидроксилалкил- C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, или R^F и $R^{F'}$ вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁- C_4 алкила, -NH₂, -NH- C_1 - C_4 алкила, -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-NH-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил- и C_1 - C_8 аминоалкила; при этом циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная части R^F и $R^{F'}$ замещены от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁- C_4 алкила, -NH₂, -NHC₁- C_4 алкила и -N(C_1 - C_4 алкил)₂.

[47] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу



где символ кинжала представляет точку присоединения D к вторичному линкеру фрагмента лекарственный препарат-линкер. В некоторых вариантах осуществления R^F выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - C_1 - C_8 aminoалкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - N -(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_4 алкил- SO_2 - C_1 - C_8 алкила, NH_2 - SO_2 - C_1 - C_8 алкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 гидроксилалкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкила, фенил- $C(O)$ -, фенил- SO_2 - и C_1 - C_8 гидроксилалкил- C_3 - C_{10} гетероциклоалкила. В некоторых вариантах осуществления $R^{F'}$ представляет собой -H. В некоторых вариантах осуществления $R^{F'}$ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^F и $R^{F'}$ вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -NH-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - C_1 - C_8 aminoалкил- и C_1 - C_8 aminoалкила.

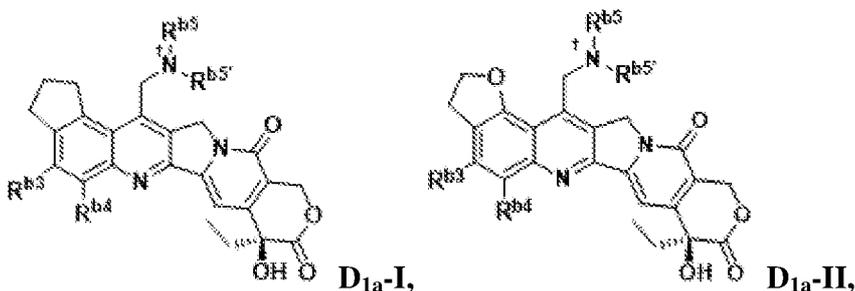
[48] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

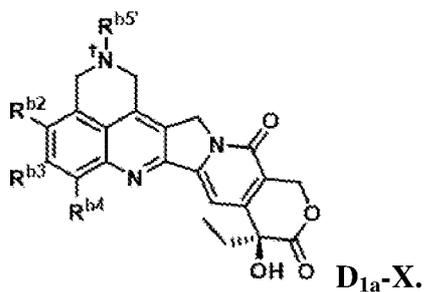
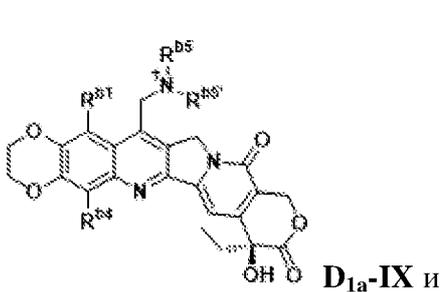
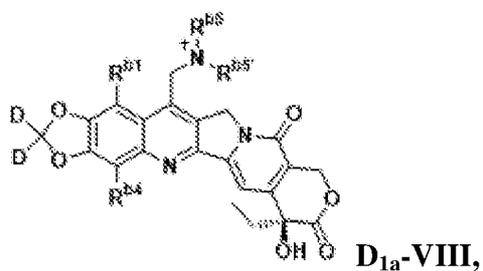
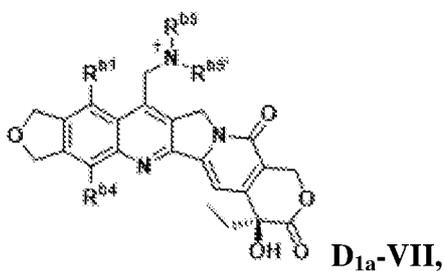
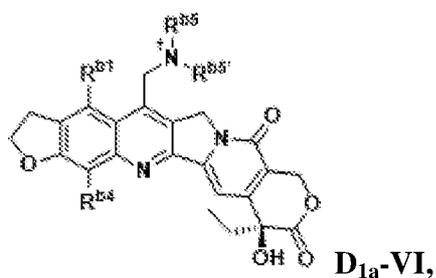
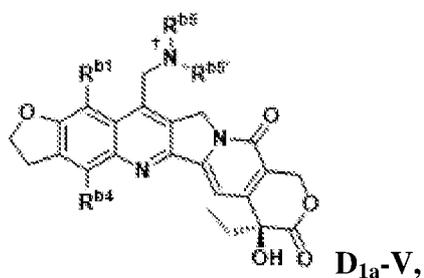
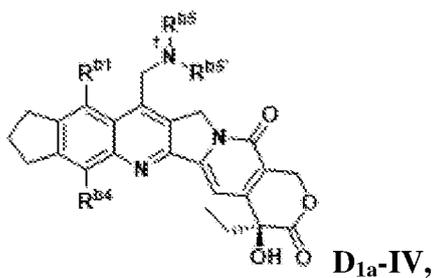
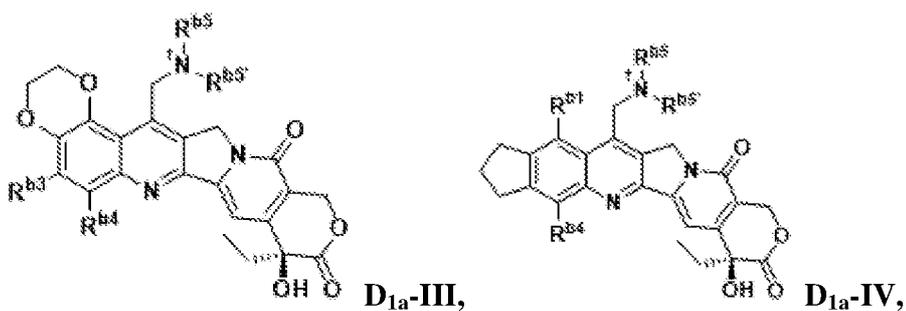


или их соли, где символ кинжала указывает на место ковалентного присоединения D к вторичному линкеру фрагмента лекарственный препарат-линкер, R^{b1} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкенила, (C_6 - C_{12} арил)- C_2 - C_6 алкенил-, необязательно замещенного $-OR^a$, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, или объединен с R^{b2} или R^{b5} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, или объединен с R^{b1} или R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6

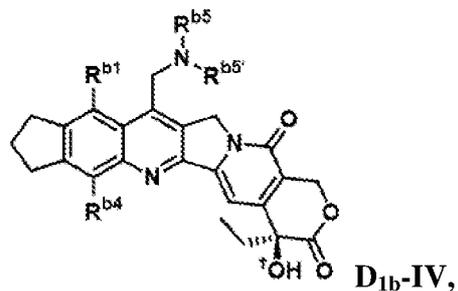
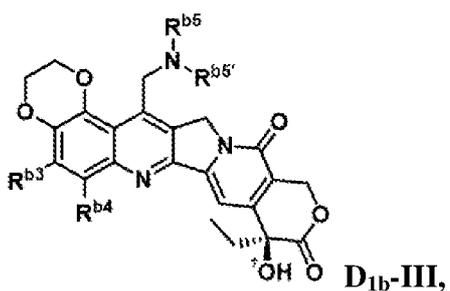
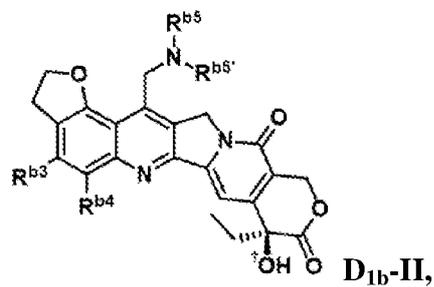
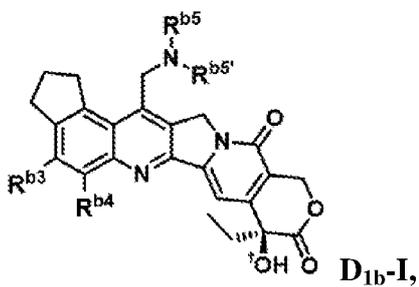
галогеналкила, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, или объединен с R^{b2} или R^{b4} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; R^{b4} выбран из группы, состоящей из H или галогена, или объединен с R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; каждый из R^{b5} и $R^{b5'}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, $(C_1$ - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 алкил-C(O)-, C_1 - C_8 гидроксиалкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, $(C_3$ - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкил, $(C_3$ - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-N-(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_4 алкил-SO₂- C_1 - C_8 алкил-, NH₂-SO₂- C_1 - C_8 алкил-, $(C_3$ - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 гидроксиалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C_1 - C_8 гидроксиалкил- C_3 - C_{10} гетероциклоалкил- или R^{b5} и $R^{b5'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁- C_4 алкила, -NH₂, -NH- C_1 - C_4 алкила, -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-NH-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил- и C_1 - C_8 аминоалкила; или $R^{b5'}$ представляет собой H и R^{b5} объединен с R^{b1} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; при этом циклоалкильная, карбоцикловая, гетероциклоалкильная, гетероцикловая, фенильная и гетероарильная части R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , R^{b5} и $R^{b5'}$ замещены от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁- C_4 алкила, -NH₂, -NH- C_1 - C_4 алкила и -N(C_1 - C_4 алкил)₂; и каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила.

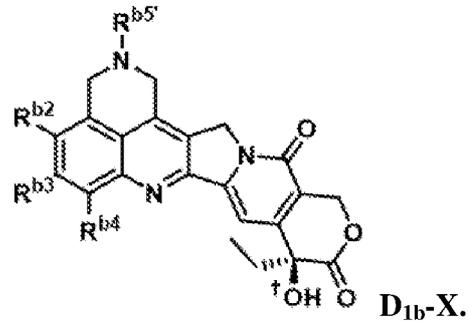
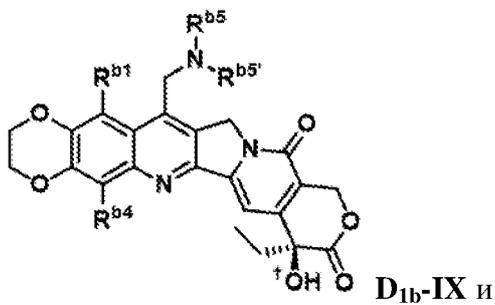
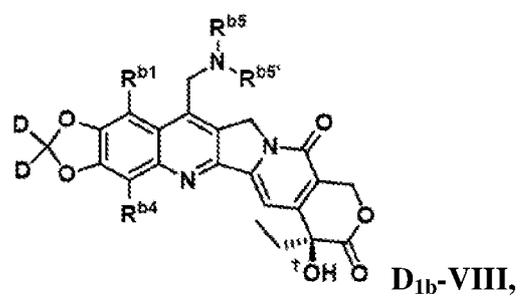
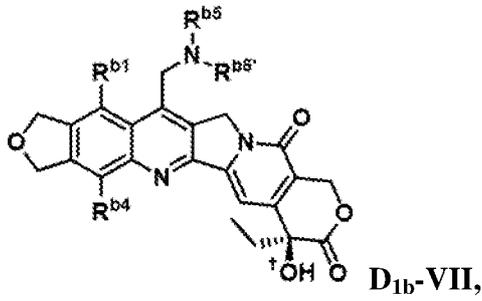
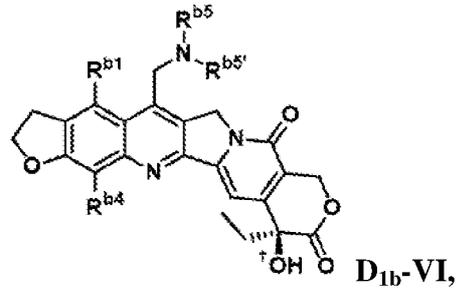
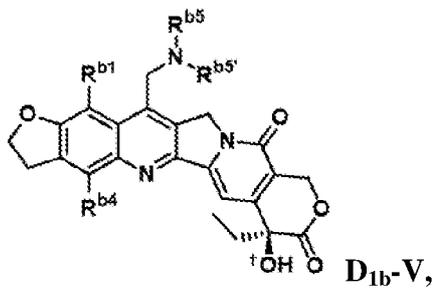
[49] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} представляет собой -OR^a, а R^a представляет собой H или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{b5} и $R^{b5'}$ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



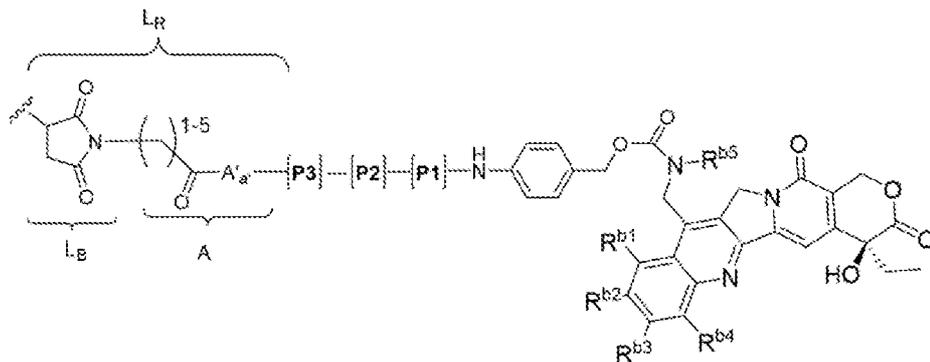
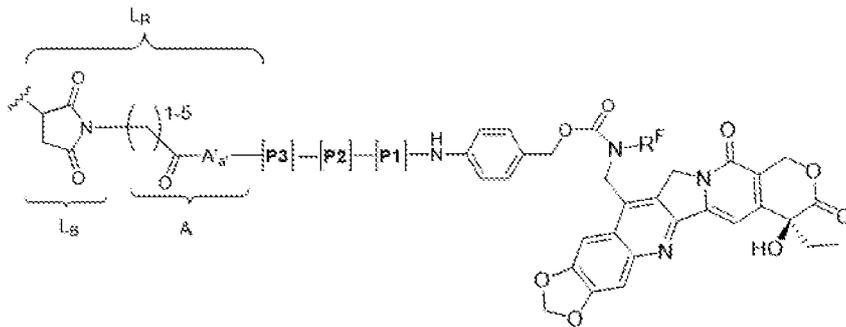


[50] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

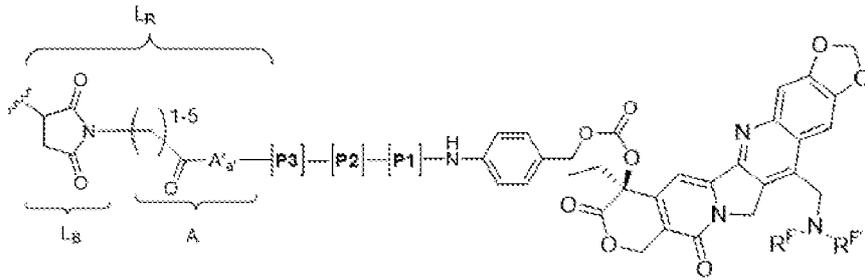




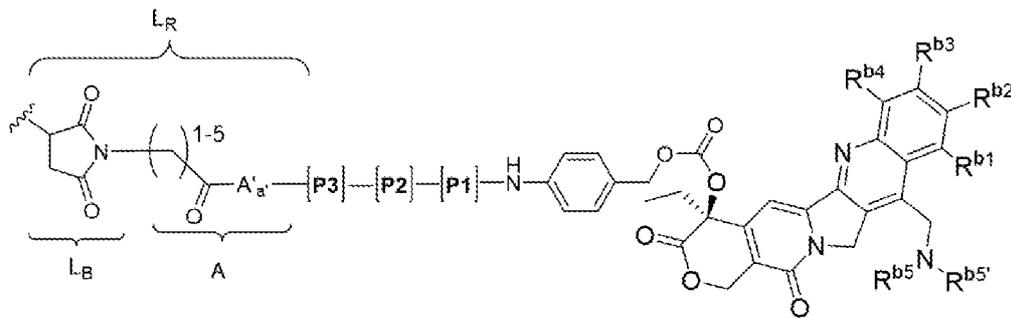
[51] В некоторых вариантах осуществления нижний индекс q равен 1, а соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер:



или их фармацевтически приемлемую соль, и необязательно имеют незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, и при этом: нижний индекс a' равен 0 и A' отсутствует; а волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к атому серы лигандного звена. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс q равен 1, а соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер:



или



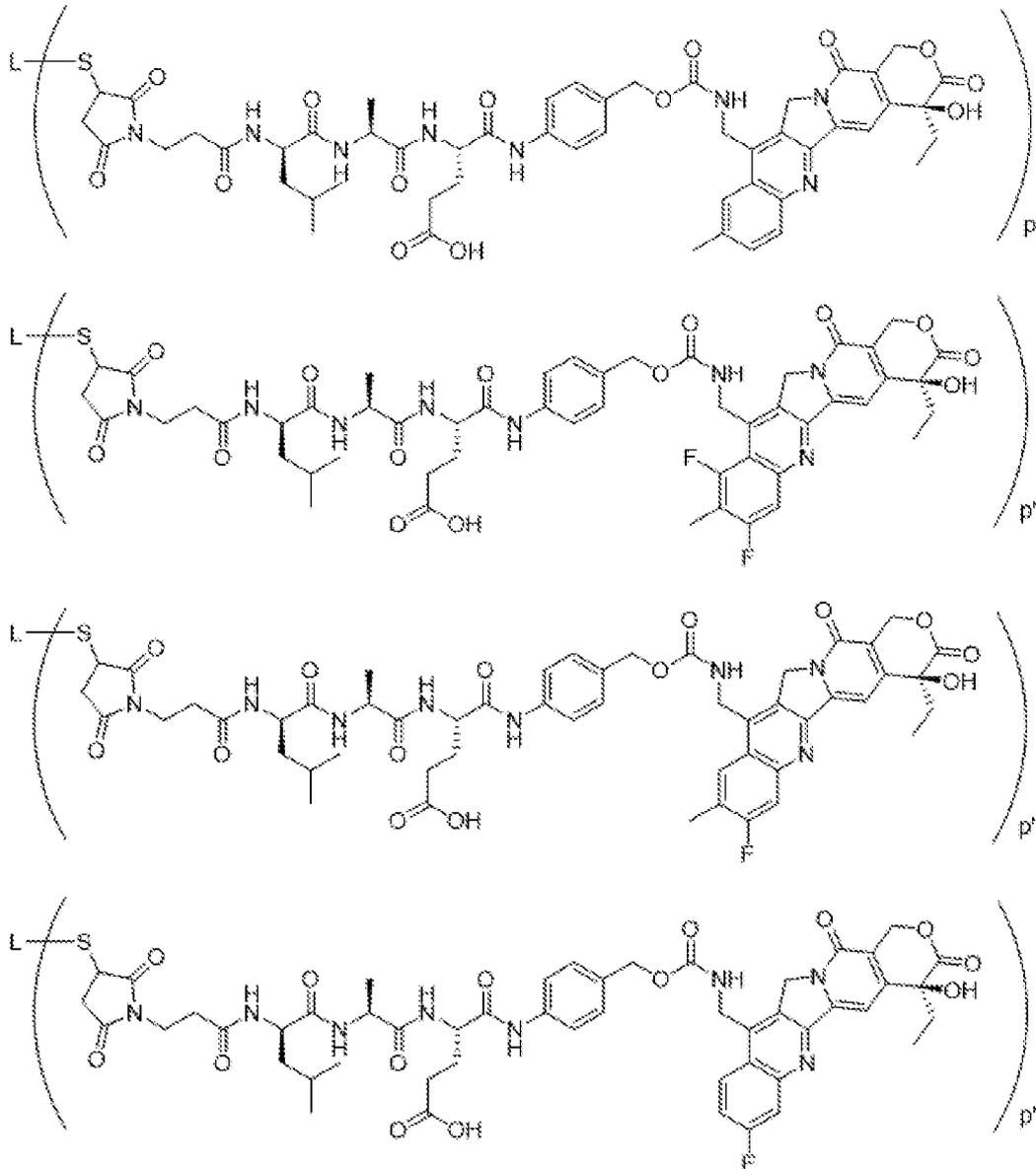
или их фармацевтически приемлемую соль, и необязательно имеют незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, и при этом: нижний индекс a' равен 0 и A' отсутствует; а волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к атому серы лигандного звена.

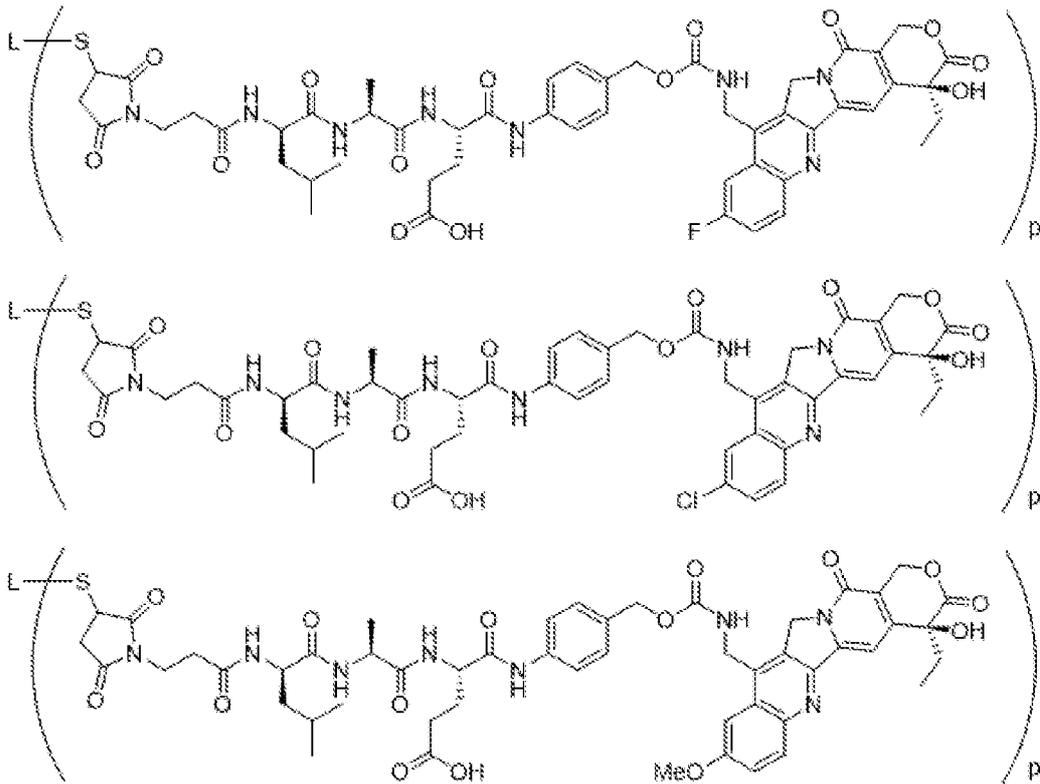
[52] В некоторых вариантах осуществления пептидное расщепляемое звено представляет собой трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом: аминокислота P3 трипептида находится в D-аминокислотной конфигурации; одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью ниже чем у лейцина; а другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной.

[53] В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 имеет

алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а аминокислота P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления -P2-P1- представляет собой -Ala-Glu- или -Ala-Asp-. В некоторых вариантах осуществления -P3-P2-P1- представляет собой -D-Leu-Ala-Asp-, -D-Leu-Ala-Glu-, -D-Ala-Ala-Asp- или -D-Ala-Ala-Glu-. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala, аминокислота P2 представляет собой Ala, Glu или Asp, а аминокислота P1 представляет собой Ala, Glu или Asp.

[54] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат, имеющие структуру:





или их соли, где L представляет собой лигандное звено, а нижний индекс p' является целым числом от 1 до 12.

[55] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой лигандное звено интактного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело представляет собой интактное химерное, гуманизированное или человеческое антитело. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент способны селективно связываться с антигеном раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент способны селективно связываться с антигеном иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать CD30. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 и 6, соответственно. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело представляет собой сAC10. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать LIV1. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 518, 519, 520, 521, 522 и 523, соответственно. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область

тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 524, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 525. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело представляет собой ладиратузумаб. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать TROP2. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело представляет собой сацитузумаб или датопотамаб. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать ALPP. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать IL1RAP. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 96, 97, 98, 99, 100 и 101, соответственно. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело представляет собой ниданилимаб. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать ASCT2. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 794, 795, 796, 797, 798 и 799, соответственно. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 801, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 802. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 790, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 791. В некоторых вариантах осуществления интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 792, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 793.

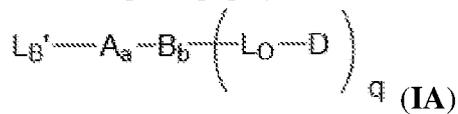
[56] В некоторых вариантах осуществления нижний индекс p находится в диапазоне от около 2 до около 12, или от около 2 до около 10, или от около 2 до около 8, или нижний индекс p равен около 2, около 4 или около 8.

[57] В другом аспекте в данном документе предложен фармацевтически приемлемый состав, причем состав содержит эффективное количество композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат, описанной в данном документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой жидкий носитель, который обеспечивает жидкий состав, причем

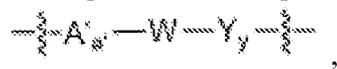
жидкий состав пригоден для лиофилизации или введения нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой лиофилизированное твердое вещество или жидкий состав, при этом по меньшей мере один эксципиент твердого состава представляет собой лиопротектор.

[58] В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат, описанной в данном документе, или фармацевтически приемлемого состава любой композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат, описанной в данном документе.

[59] В другом аспекте в данном документе предложено соединение лекарственный препарат-линкер по формуле **IA**:



или его соль, где D представляет собой лекарственное звено, причем лекарственное звено представляет собой камптотецин; L_B' представляет собой фрагмент-предшественник, ковалентно связывающий лиганд; A представляет собой первое необязательное звено растяжения; нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно; B представляет собой необязательное звено разветвления; нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B, соответственно; L_O представляет собой вторичный линкерный фрагмент, при этом вторичный линкер имеет формулу:

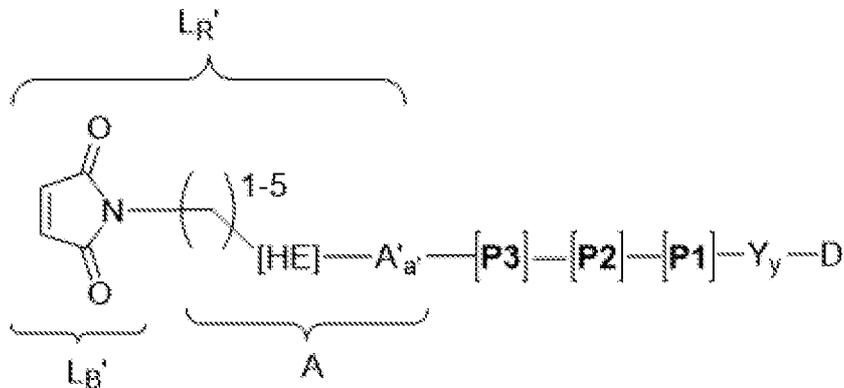


где волнистая линия, смежная с Y, указывает место ковалентного присоединения L_O к лекарственному звену, а волнистая линия, смежная с A' указывает место ковалентного присоединения L_O к остатку соединения лекарственный препарат-линкер; A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, которое при наличии и в отсутствие B становится подзвеном A; нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно, W представляет собой пептидное расщепляемое звено, при этом пептидное расщепляемое звено содержит трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом: первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной или представляет собой серин; вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина или представляет собой глицин или серин, или пролин; и третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина или представляет собой пролин, при этом первая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует любой из P1, P2 или P3, вторая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует одной из двух оставшихся аминокислот P1, P2 или P3, а третья из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует последней оставшейся из аминокислот

P1, P2 или P3, при условии, что -P3-P2-P1- не представляет собой -Glu-Val-Cit- или -Asp-Val-Cit-; Y представляет собой самоуничтожающееся спейсерное звено; нижний индекс y равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 Y, соответственно; и нижний индекс q представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 4, при условии, что нижний индекс q равен 1, когда нижний индекс b равен 0, и нижний индекс q равен 2, 3 или 4, когда нижний индекс b равен 1.

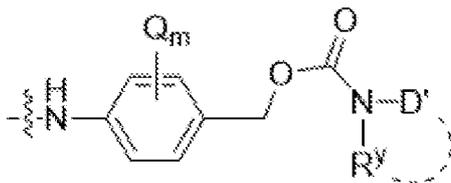
[60] В некоторых вариантах осуществления первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной; вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина; а третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина.

[61] В некоторых вариантах осуществления соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру по формуле III:

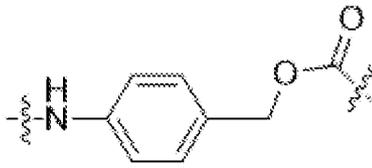


(формула III)

или ее соли, где: HE представляет собой усиливающее гидролиз звено; и A' представляет собой, при наличии, подзвено указанного первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно. В некоторых вариантах осуществления HE представляет собой -C(=O). В некоторых вариантах осуществления -Yy-D имеет структуру:



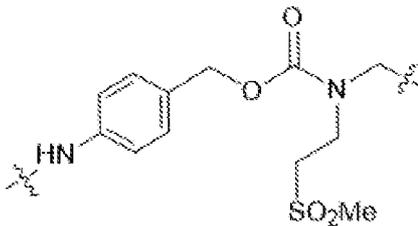
где -N(R^y)D' представляет собой D, где D' представляет собой остаток D; волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к P1; пунктирная линия указывает на необязательную циклизацию R^y с D'; R^y представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил в отсутствие циклизации с D' или необязательно замещенный C₁-C₆ алкилен при циклизации с D'; каждый Q независимо выбран из группы, состоящей из -C₁-C₈ алкила, -O-(C₁-C₈ алкила), галогена, нитро и циано; и нижний индекс m равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления Yy- имеет структуру:



где волнистая линия, смежная с карбонильным атомом углерода, указывает место ковалентного присоединения к атому кислорода, азота или серы D с образованием карбонатной, карбаматной или тиокарбаматной функциональной группы, общей для D и Y, или к вторичному атому азота с образованием карбамата, который является общим для D и Y, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с остатком карбоновой кислоты P1. В некоторых вариантах осуществления -Y_y- имеет структуру:

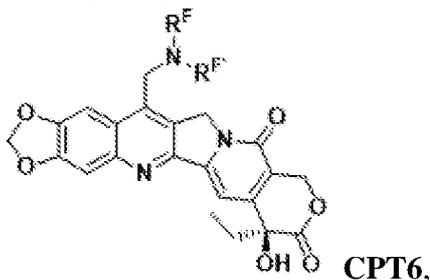


где волнистая линия, смежная с атомом углерода метилена, указывает место ковалентного присоединения к третичному амину D, так что -Y_y- присоединен к D посредством кватернизированного атома азота, который является частью D, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с карбоновой кислотой P1. В некоторых вариантах осуществления -Y_y- имеет структуру:



где волнистая линия, смежная с атомом углерода метилен-карбаматного фрагмента, указывает место ковалентного присоединения к атому кислорода D с образованием метилен-алкокси-карбаматного фрагмента, который является общим для D и Y, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с остатком карбоновой кислоты P1.

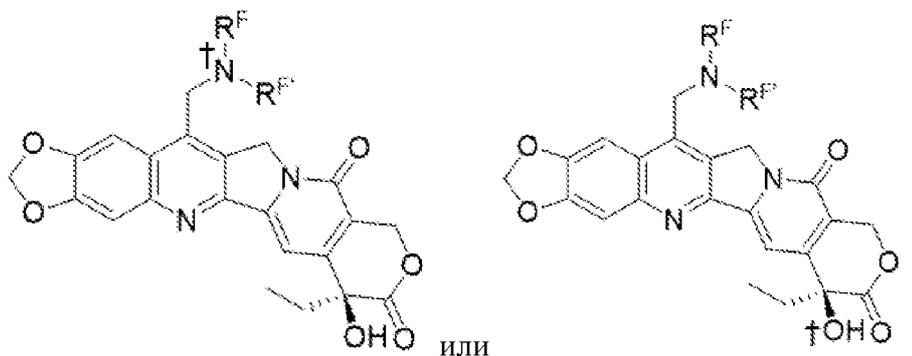
[62] В некоторых вариантах осуществления D включает структуру камптотецина, имеющего структуру



или его соли, где каждый R^F и R^{F'} независимо выбран из группы, состоящей из -H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-,

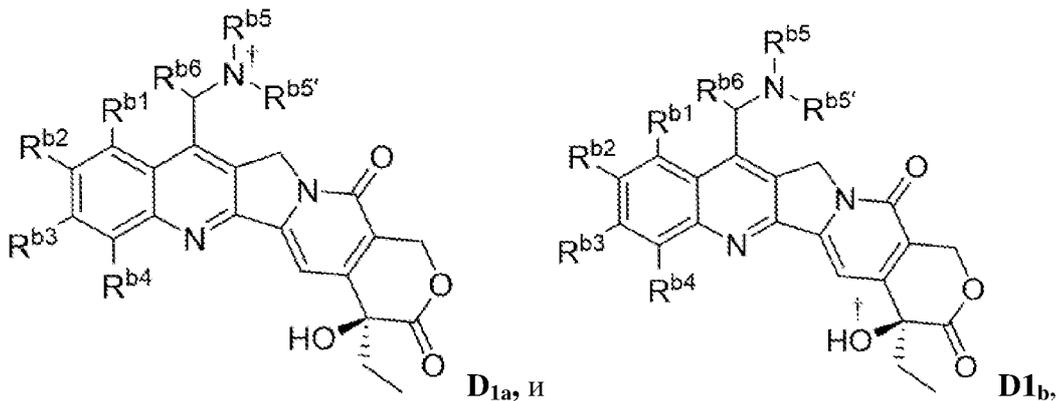
N, N-(C₁-C₄ гидроксилалкил)(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, N, N-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, N-(C₁-C₄ гидроксилалкил)-C₁-C₈ аминоалкила, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈ гидроксилалкил-C(O)-, C₁-C₈ аминоалкил-C(O)-, C₃-C₁₀ циклоалкила, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкил, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил-C₁-C₄ алкил-, гетероарила и гетероарил-C₁-C₄ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-N-(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₄ алкил-SO₂-C₁-C₈ алкила, NH₂-SO₂-C₁-C₈ алкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ гидроксилалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкила, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C₁-C₈ гидроксилалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, или и R^{F'} вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH-C₁-C₄ алкила, -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₆ алкокси-C(O)-NH-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил- и C₁-C₈ аминоалкила; при этом циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная части R^F и R^{F'} замещены от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂.

[63] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу



где символ кинжала представляет точку присоединения D к остатку соединения лекарственный препарат-линкер. В некоторых вариантах осуществления R^F выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-N-(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₄ алкил-SO₂-C₁-C₈ алкила, NH₂-SO₂-C₁-C₈ алкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ гидроксилалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкила, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C₁-C₈ гидроксилалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^{F'} представляет собой -H. В некоторых вариантах осуществления R^{F'} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^F и R^{F'} вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C₁-C₆ алкокси-C(O)-NH-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил- и C₁-C₈ аминоалкила.

[64] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



или его соли, где символ кинжала указывает на место ковалентного присоединения D к вторичному линкеру фрагмента лекарственный препарат-линкер;

R^{b1} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, C_6 - C_{12} арила, 5-12-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, (C_6 - C_{12} арил)- C_2 - C_8 алкенил-, C_1 - C_8 гидроксиалкил, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ - C_1 - C_8 аминокл-, C_1 - C_8 аминокл- $C(O)$ - C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_8 алкил- NR^a - $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $OC(O)$ -, C_6 - C_{12} арил- $C(O)$ -, C_6 - C_{12} арил- $O-C(O)-NR^a$ -, C_6 - C_{12} арил- $NR^a-C(O)-O$ -, $-COOR^a$ -, $-OR^a$ -, $-NR^aR^{a'}$ и $-SR^a$; каждый необязательно замещен $-OR^a$ -, $-NR^aR^{a'}$ и $-SR^a$; или

R^{b1} объединен с R^{b2} , R^{b5} или R^{b6} и промежуточными атомами с образованием 5-, 6- или 7-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_8 алкила, C_2 - C_8 алкинила, C_6 - C_{12} арила, 5-12-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 алкил- $S(O)_2$ -, C_1 - C_8 аминокла, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ - C_1 - C_8 аминокл-, C_1 - C_8 аминокл- $C(O)$ - C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_8 алкил- $NR^a-C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $OC(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $NR^a-C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $C(O)-NR^a$ -, C_1 - C_8 алкил- $NR^a-C(O)O$ -, C_1 - C_8 алкил- $OC(O)-NR^a$ -, C_6 - C_{12} арил- $C(O)$ -, C_6 - C_{12} арил- $O-C(O)-NR^a$ -, C_6 - C_{12} арил- $NR^a-C(O)-O$ -, $-COOR^a$ -, $-OR^a$ -, $-NR^aR^{a'}$ и $-SR^a$; каждый необязательно замещен $-OR^a$ -, $-NR^aR^{a'}$ и $-SR^a$; или

R^{b2} объединен с R^{b1} или R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^a$ -, $-NR^aR^{a'}$ и $-SR^a$;

R^{b4} выбран из группы, состоящей из H или галогена;

каждый из R^{b5} и $R^{b5'}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 аминокла, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)- C_1 - C_8 аминокл-, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 гидроксиалкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 аминокл- $C(O)$ -, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 -

C_{10} гетероциклоалкил, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - N -(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_4 алкил- SO_2 - C_1 - C_8 алкил-, NH_2 - SO_2 - C_1 - C_8 алкил-, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 гидроксиалкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, фенил- $C(O)$ -, фенил- SO_2 - и C_1 - C_8 гидроксиалкил- C_3 - C_{10} гетероциклоалкил- или R^{b5} и $R^{b5'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, $-OH$, $-OC_1$ - C_4 алкила, $-NH_2$, $-NH$ - C_1 - C_4 алкила, $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - NH -, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - C_1 - C_8 аминоалкил- и C_1 - C_8 аминоалкила; или $R^{b5'}$ представляет собой H , а R^{b5} объединен с R^{b1} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; где циклоалкильная, карбоцикловая, гетероциклоалкильная, гетероцикловая, фенильная и гетероарильная части R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , R^{b5} и $R^{b5'}$ замещены от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, $-OH$, $-OC_1$ - C_4 алкила, $-NH_2$, $-NHC_1$ - C_4 алкила и $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

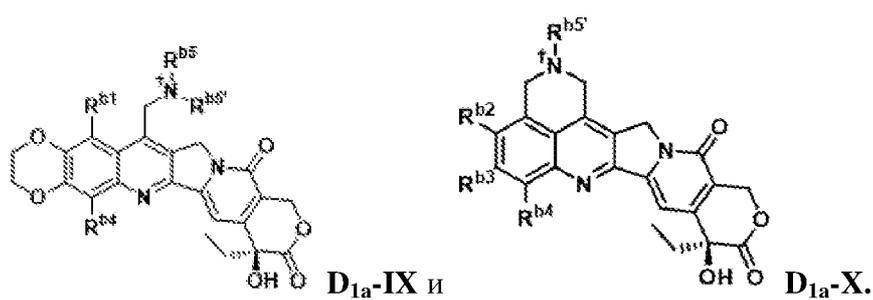
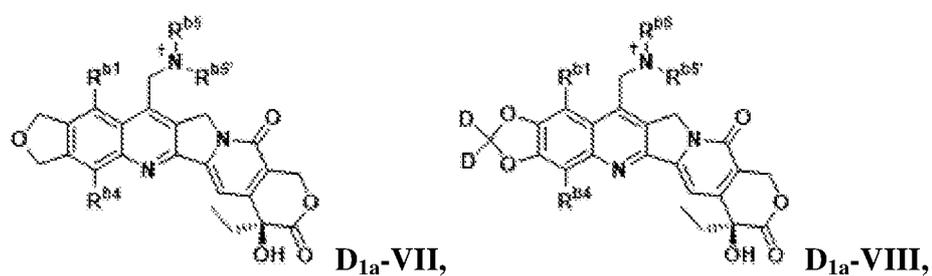
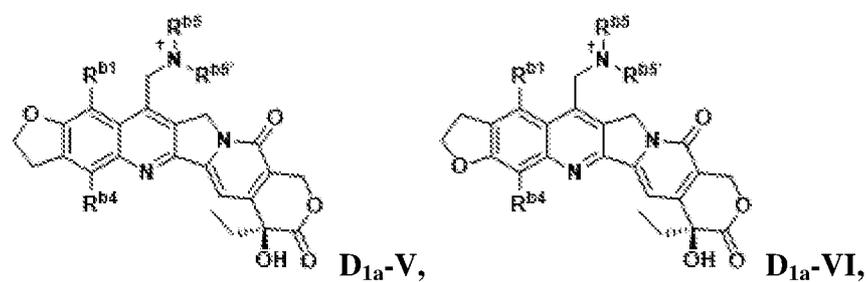
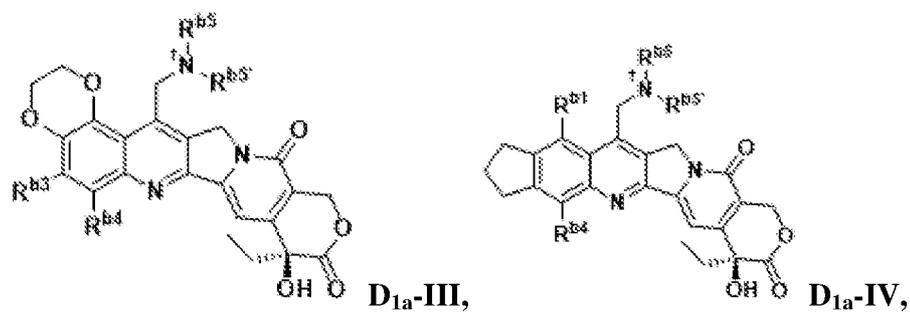
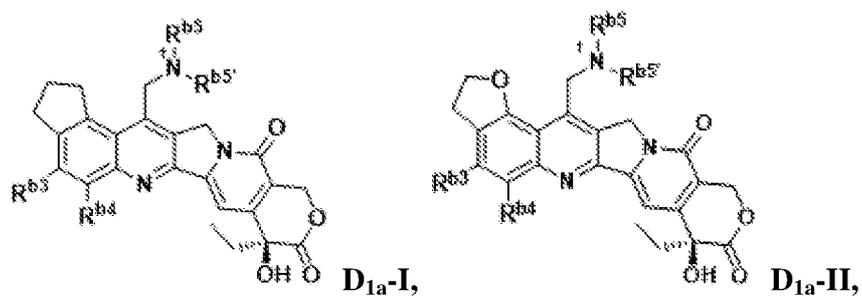
R^{b6} представляет собой H или вместе с R^{b1} промежуточными атомами образуют карбоцикло или гетероцикло; и

каждый из R^a и R^a независимо выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкил- $S(O)_2$ -, C_1 - C_6 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_6 аминоалкил- $C(O)$ - и C_1 - C_6 гидроксиалкил- $C(O)$ -.

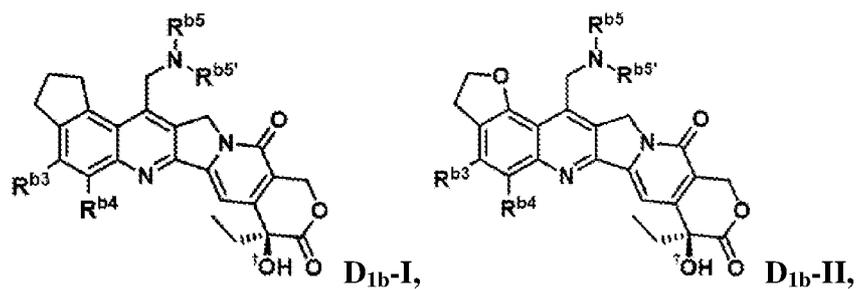
[65] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} представляет собой $-OR^a$, а R^a представляет собой H или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{b5} и $R^{b5'}$ представляет собой H .

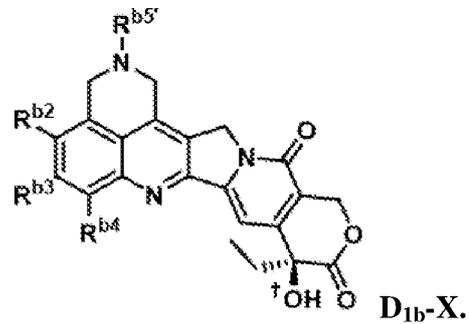
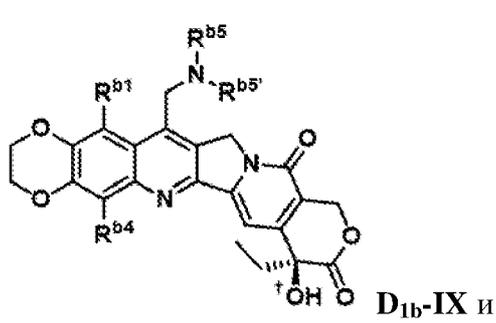
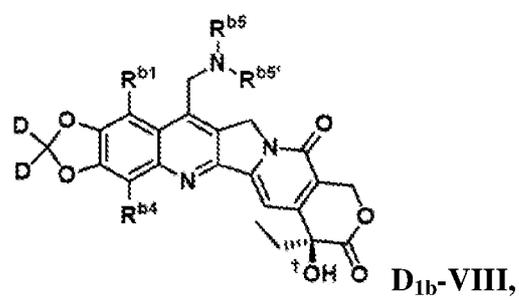
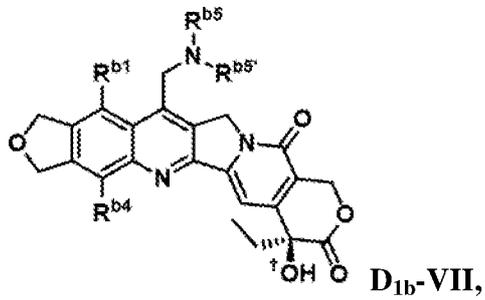
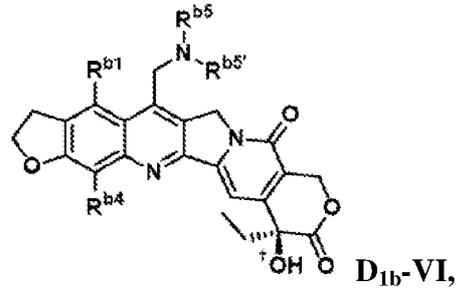
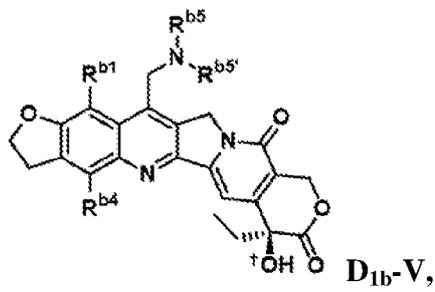
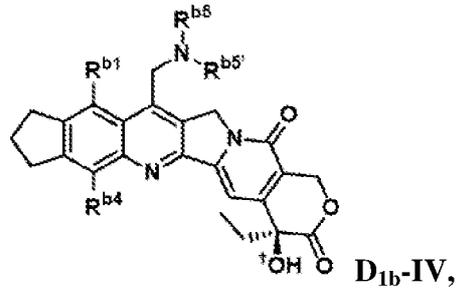
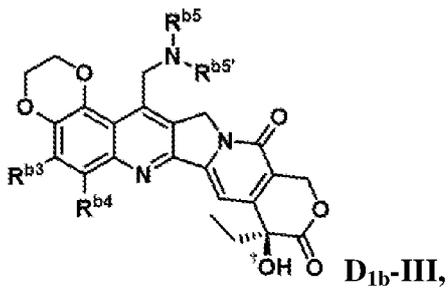
[66] В некоторых вариантах осуществления место ковалентного присоединения D к вторичному линкеру фрагмента лекарственный препарат-линкер обозначается символом кинжала в формуле $D1a$ или $D1b$, или любой их вариации (например, $D1a-I$ - $D1a-X$, $D1b-I$ - $D1b-X$ и т.д.). Также предполагается, что D может быть ковалентно присоединен к вторичному линкеру фрагмента лекарственный препарат-линкер на любом участке D , который совместим с присоединением к вторичному линкеру (например, на любом участке OH , NH_2 , NHR , NR_2 , SH и т.д.), независимо от того, обозначен ли этот участок символом кинжала в любой из формул, приведенных в настоящем документе.

[67] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

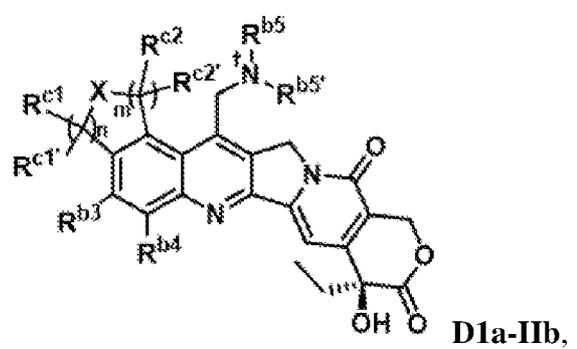
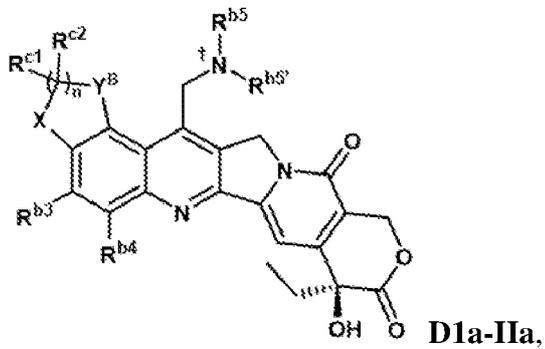


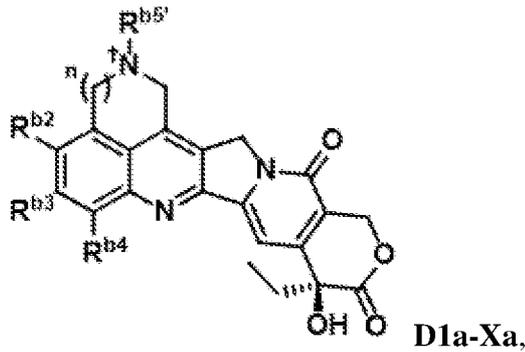
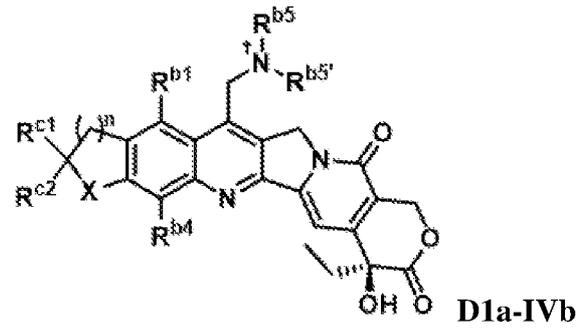
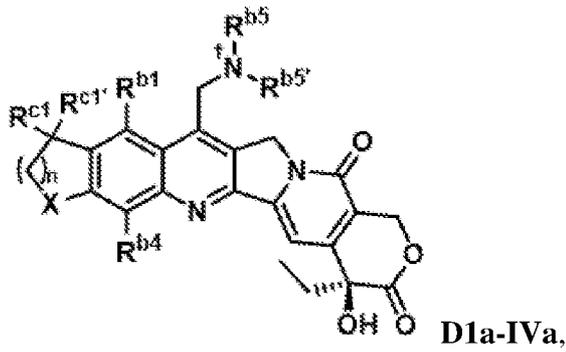
[68] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:





[69] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:





и

где

каждый из X и Y^B независимо представляет собой O, S, S(O)₂, CR^xR^{x'} или NR^x;

каждый из R^x и R^{x'} независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ аминоалкила-C(O)-, C₁-C₆ алкил-C(O)-, C₁-C₆ аминоалкил-C(O)-, C₁-C₆ алкил-NH-C(O)- и C₁-C₆ алкил-S(O)₂-; и

каждый из m и n равен 1 или 2;

каждый из R^{c1}, R^{c1'}, R^{c2} и R^{c2'} независимо

(i) выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ гидроксиалкила, C₁-C₆ аминоалкила, -OR^a, -NR^aR^{a'} и -SR^a, C₁-C₆ алкил-C(O)-, C₁-C₆ алкил-NR^a-C(O)- и C₁-C₆ алкил-S(O)₂-; или

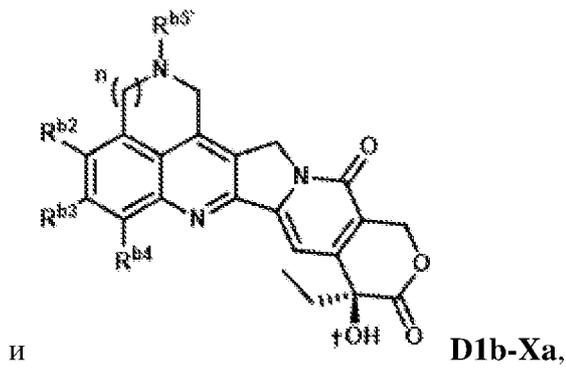
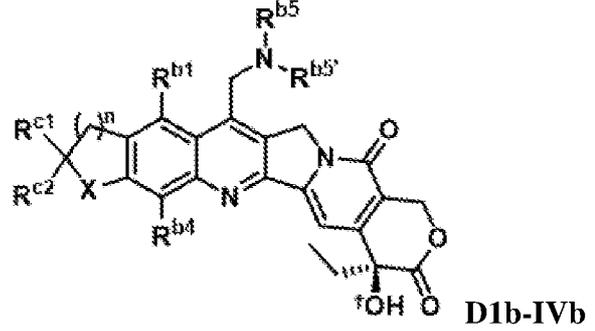
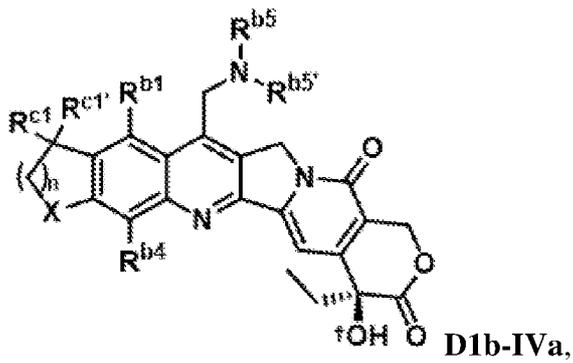
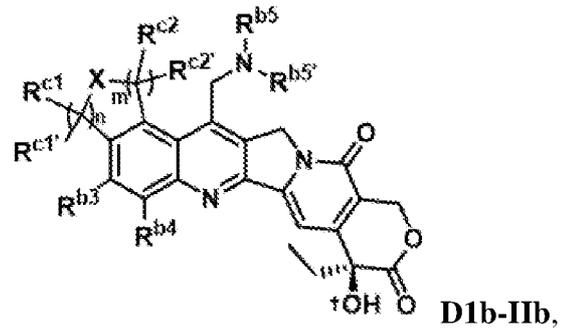
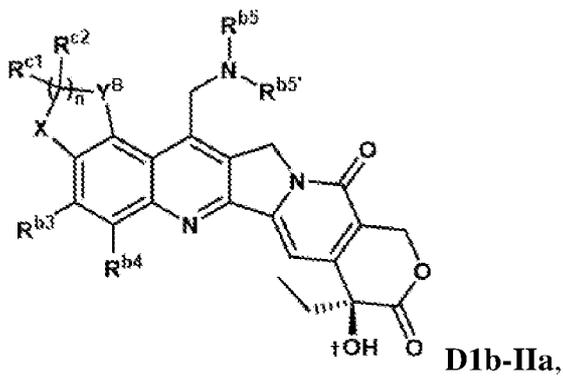
(ii) вместе с R^{b1} и промежуточными атомами образуют 5- или 6-членный карбоцикло или гетероцикло; или

(iii) вместе с R^{x'} и промежуточными атомами образуют 3- или 6-членный карбоцикло или гетероцикло;

если присутствуют m и n, то в сумме m+n равно 2 или 3; и

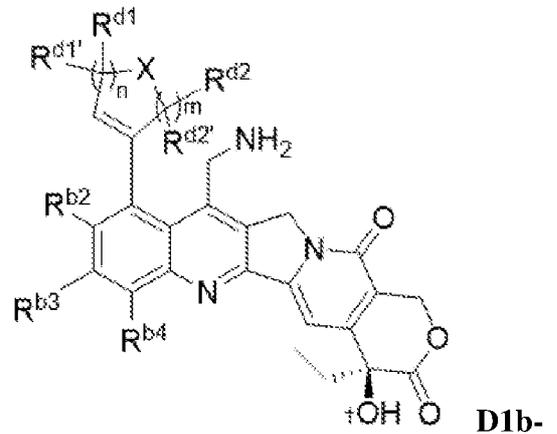
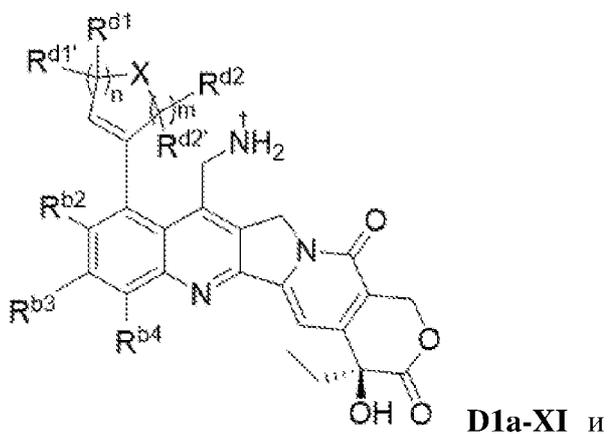
остальные переменные соответствуют определениям для D_{1a} и D_{1b}.

[70] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



где переменные соответствуют определениям для D1a, D1b, D1a-IIa, D1a-IIb, D1a-IVa, D1a-IVb и D1a-Xa.

[71] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



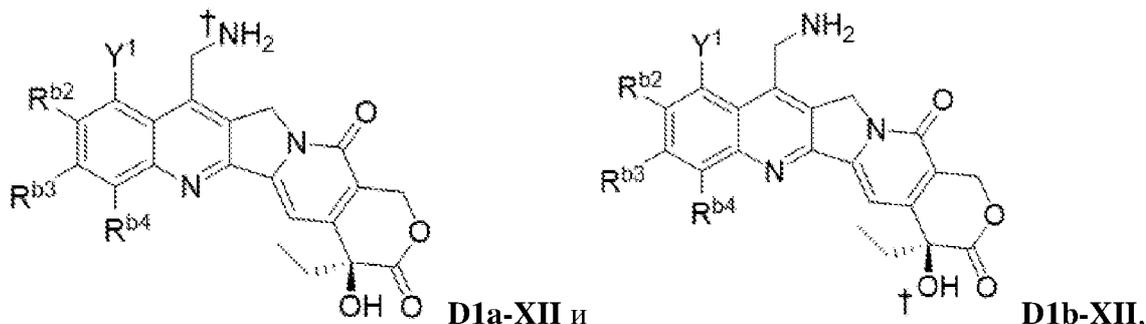
XI,

где

каждый из R^{d1} , $R^{d1'}$, R^{d2} и $R^{d2'}$, независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$, C_1 - C_6 алкил- $C(O)-$, C_1 - C_6 алкил- $NR^a-C(O)-$ и C_1 - C_6 алкил- $S(O)_2-$; и

оставшиеся переменные соответствуют определениям для **D1a**, **D1b**, **D1a-IIa**, **D1a-IIb**, **D1a-IVa**, **D1a-IVb** и **D1a-Xa**.

[72] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

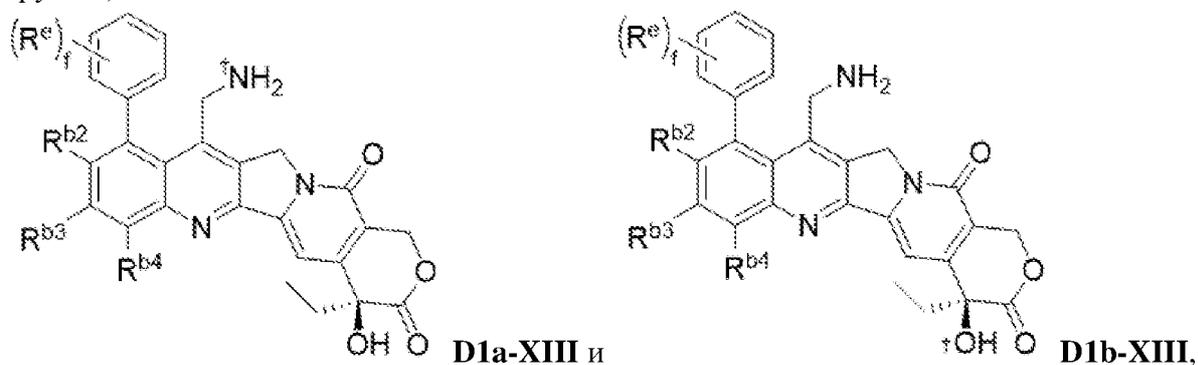


где

Y^1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 алкил- $S(O)_2-$; и

оставшиеся переменные соответствуют определениям для **D1a**, **D1b**, **D1a-IIa**, **D1a-IIb**, **D1a-IVa**, **D1a-IVb** и **D1a-Xa**.

[73] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



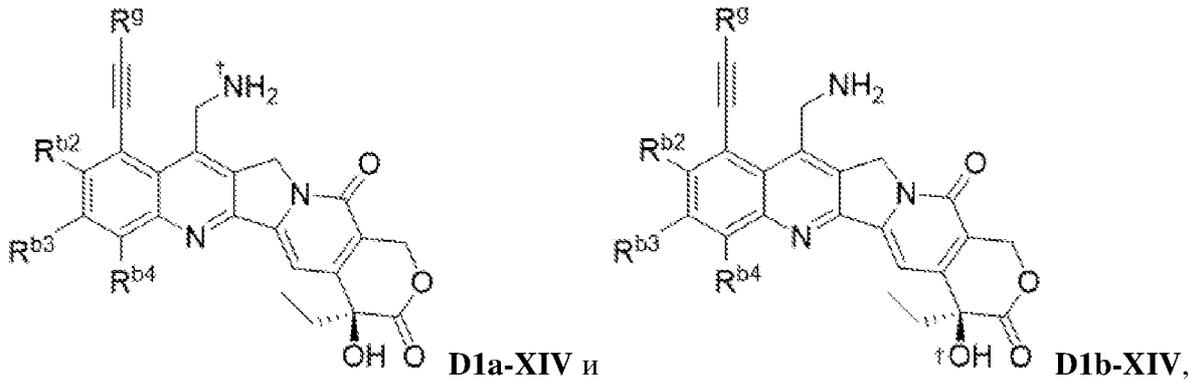
где

каждый из R^e независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_1 - C_6 алкил- $S(O)_2-$ и C_1 - C_6 алкил- $NR^a-C(O)-$;

f равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

оставшиеся переменные соответствуют определениям для **D1a**, **D1b**, **D1a-IIa**, **D1a-IIb**, **D1a-IVa**, **D1a-IVb** и **D1a-Xa**.

[74] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

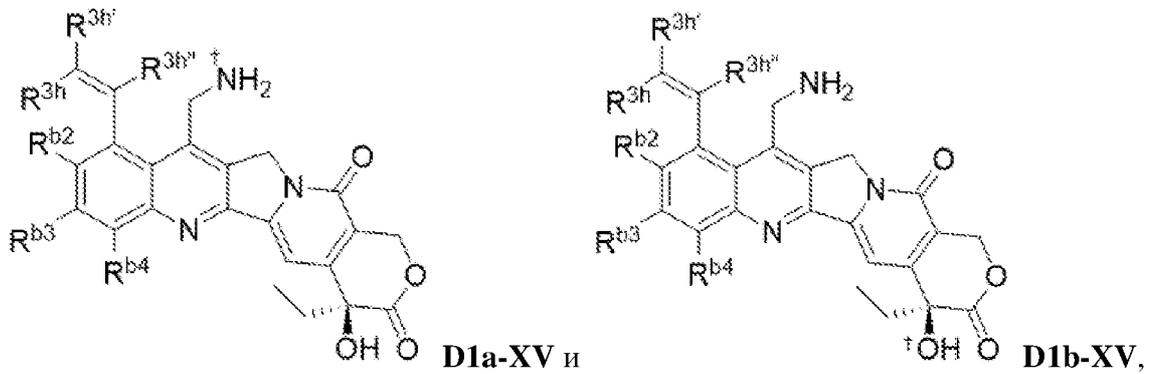


где

R^g представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или 3-8-членный гетероцикл; и

оставшиеся переменные соответствуют определениям для **D1a**, **D1b**, **D1a-IIa**, **D1a-IIb**, **D1a-IVa**, **D1a-IVb** и **D1a-Xa**.

[75] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

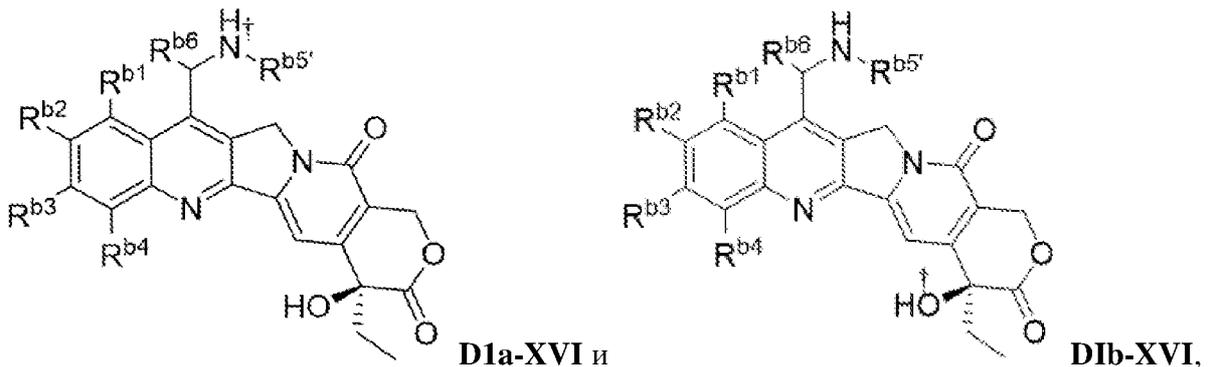


где

каждый из R^{3h} , $R^{3h'}$ и $R^{3h''}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_1 - C_6 аминоалкила, $-C(O)-C_1-C_6$ алкила, $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила, $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила, $-C_6-C_{10}$ арил- C_1-C_6 алкила и $-C_6-C_{10}$ арил- C_1-C_6 алкокси; каждый независимо замещен C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, $-OR^a$, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$, и

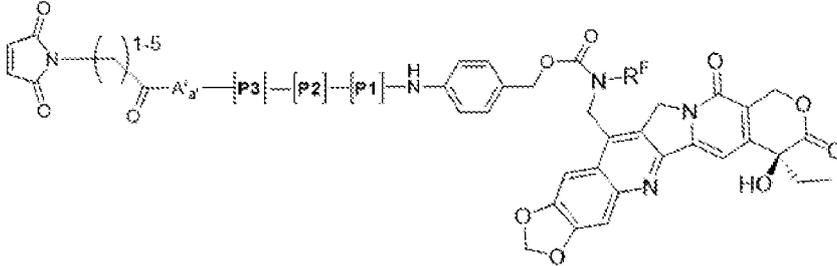
оставшиеся переменные соответствуют определениям для **D1a**, **D1b**, **D1a-IIa**, **D1a-IIb**, **D1a-IVa**, **D1a-IVb** и **D1a-Xa**.

[76] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

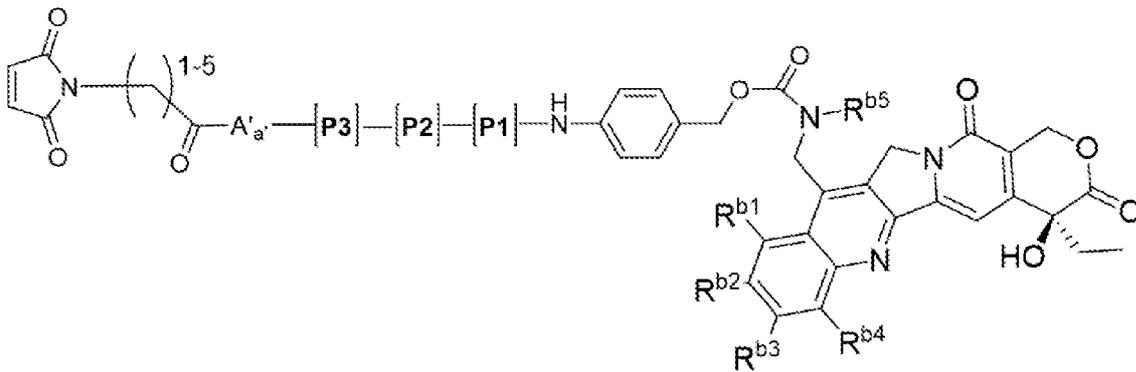


где переменные соответствуют определениям для **D1a**, **D1b**, **D1a-IIa**, **D1a-IIb**, **D1a-IVa**, **D1a-IVb** и **D1a-Xa**.

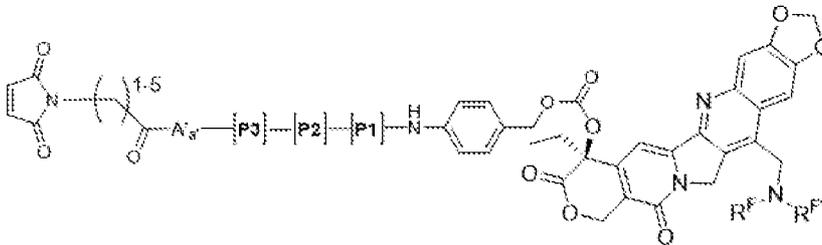
[77] В некоторых вариантах осуществления соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



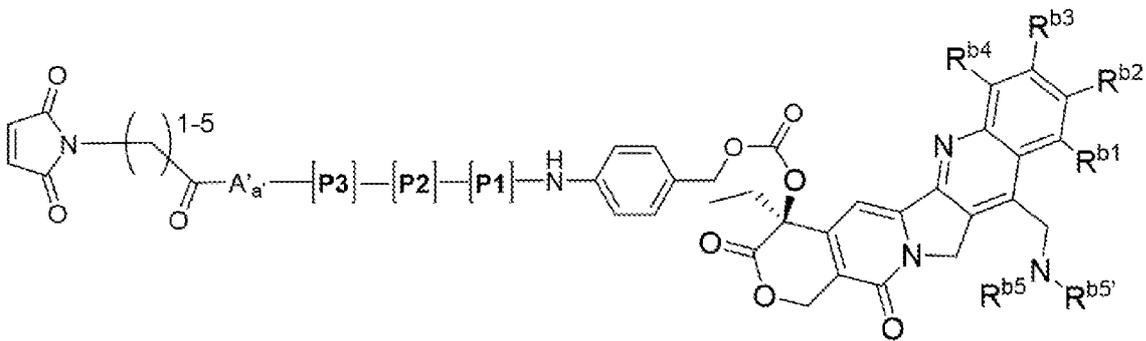
ИЛИ



или ее соли, где нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует. В некоторых вариантах осуществления соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



ИЛИ

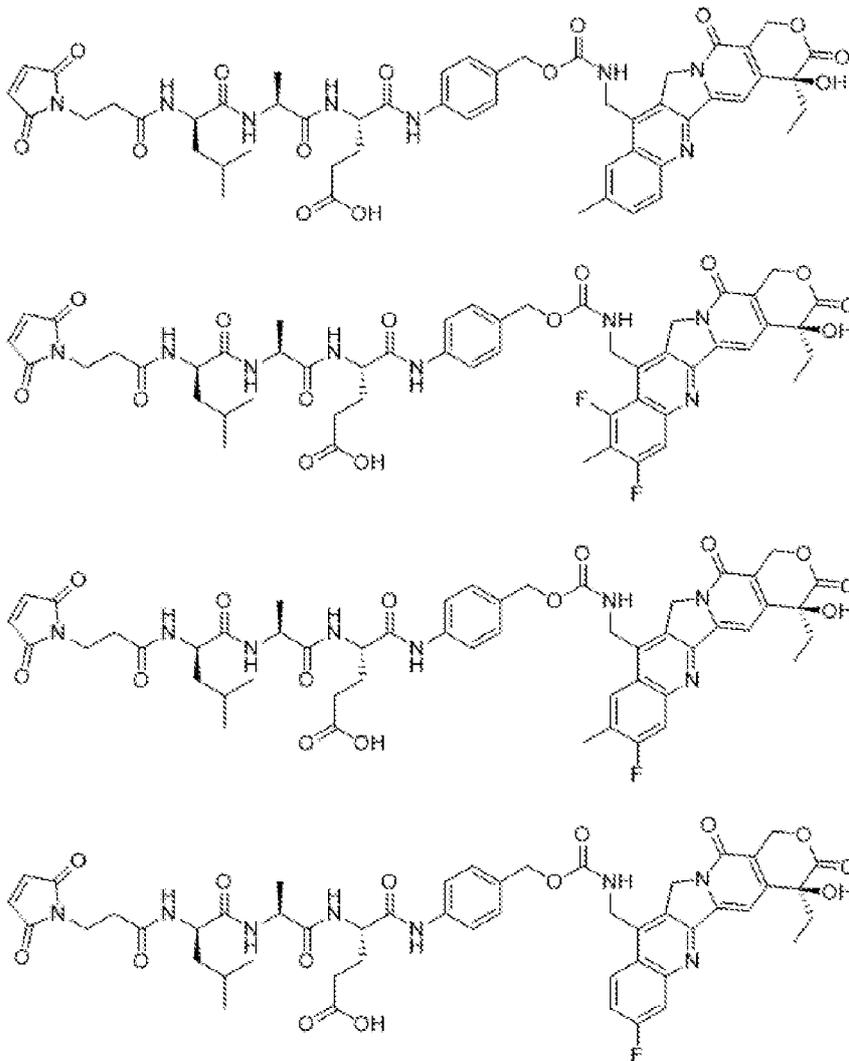


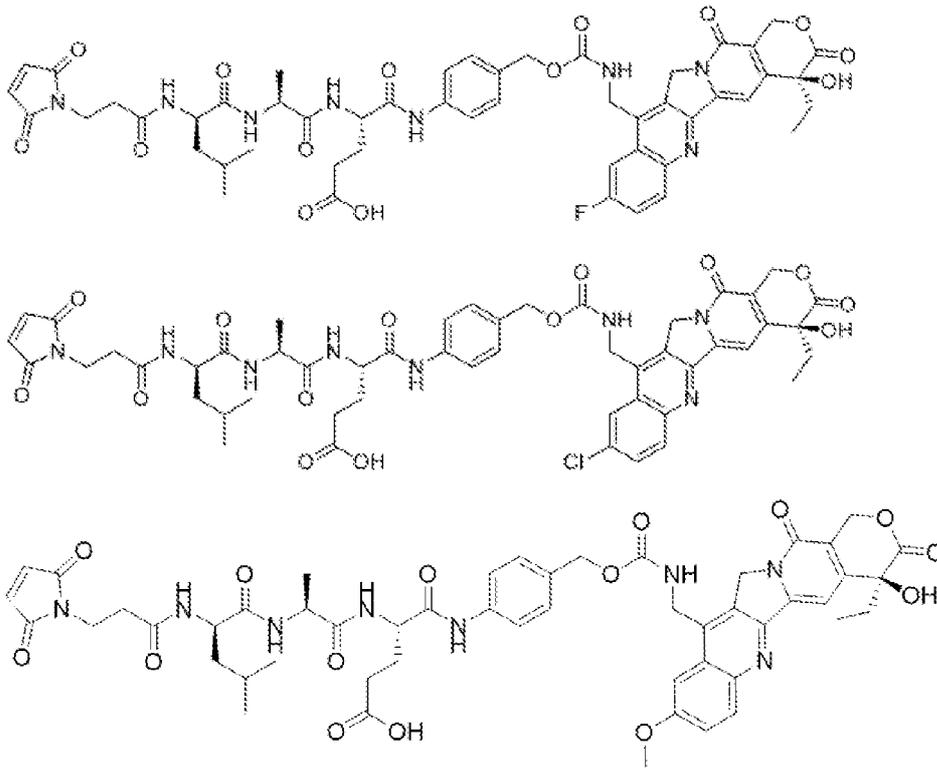
или ее соли, где нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует.

[78] В некоторых вариантах осуществления пептидное расщепляемое звено представляет собой трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом: аминокислота P3 трипептида находится в D-аминокислотной конфигурации; одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью ниже чем у лейцина; а другая из

аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala. В некоторых вариантах осуществления одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а аминокислота P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления -P2-P1- представляет собой -Ala-Glu- или -Ala-Asp-. В некоторых вариантах осуществления -P3-P2-P1- представляет собой -D-Leu-Ala-Asp-, -D-Leu-Ala-Glu-, -D-Ala-Ala-Asp- или -D-Ala-Ala-Glu-. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala, аминокислота P2 представляет собой Ala, Glu или Asp, а аминокислота P1 представляет собой Ala, Glu или Asp.

[79] В некоторых вариантах осуществления соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:

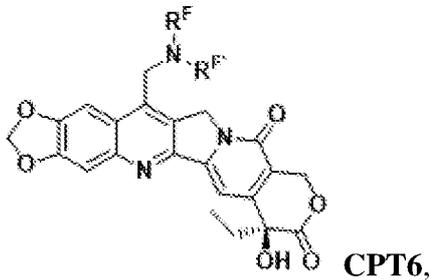




или

или его соль.

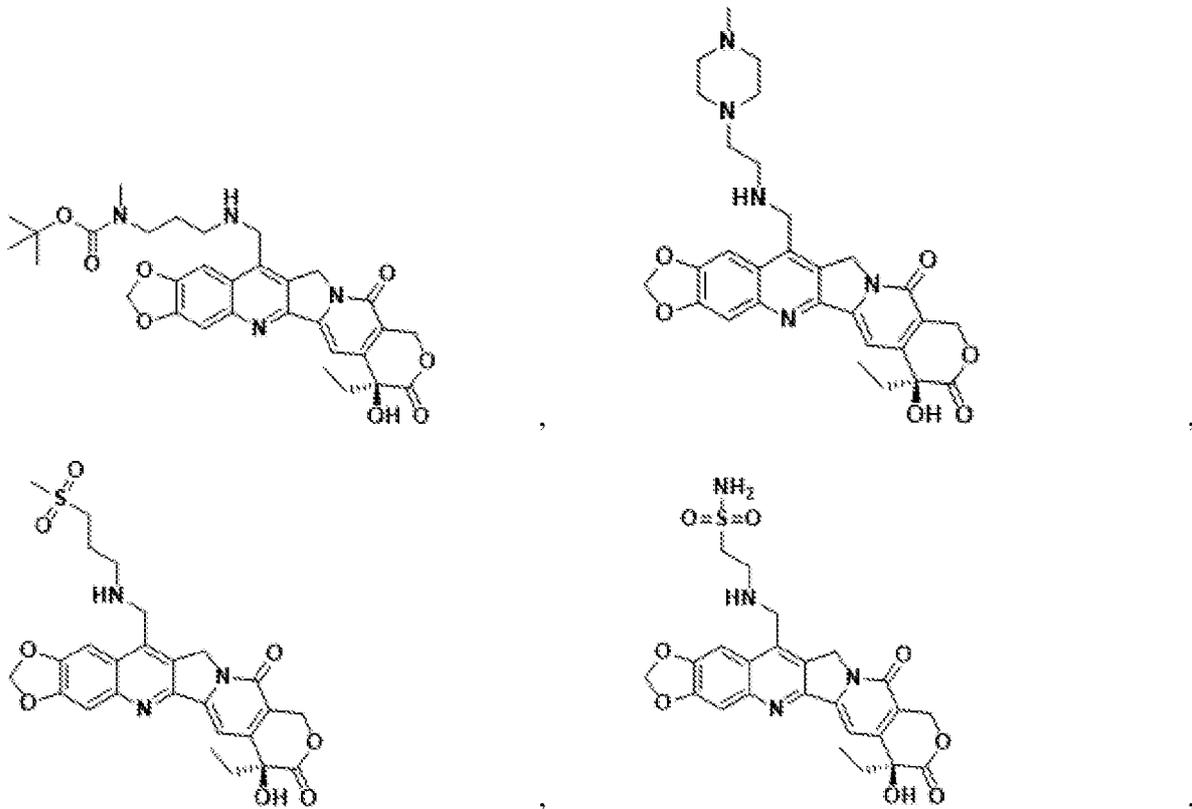
[80] В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение по формуле **СРТ6**:

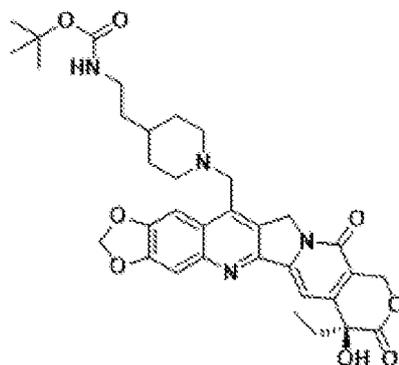
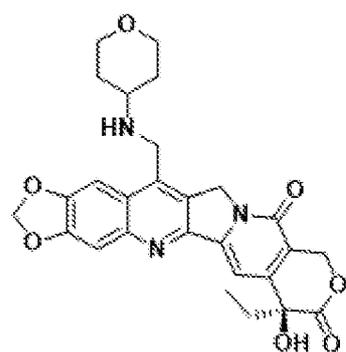
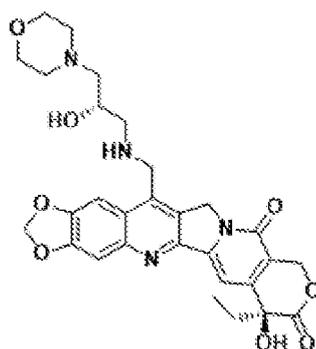
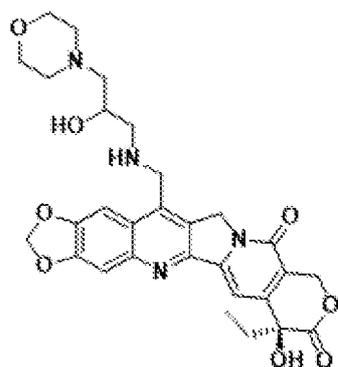
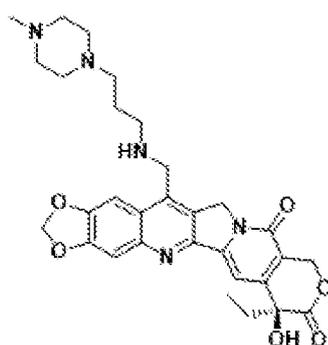
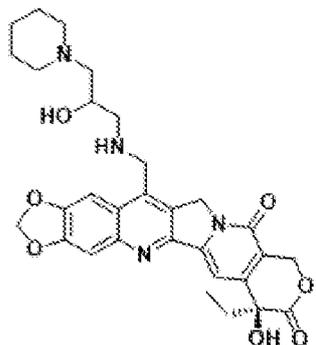
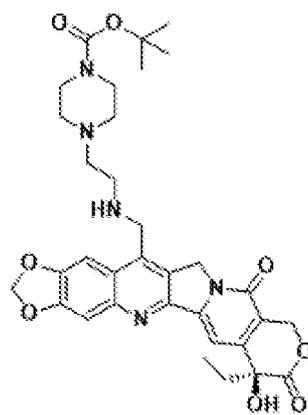
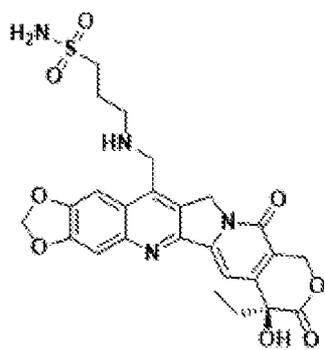


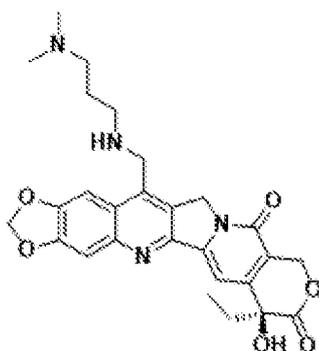
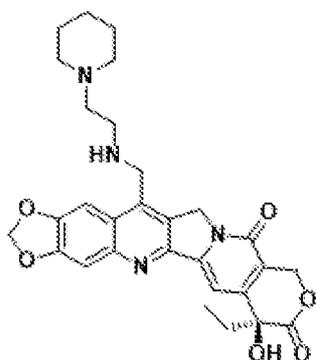
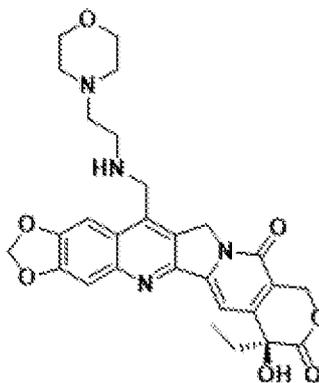
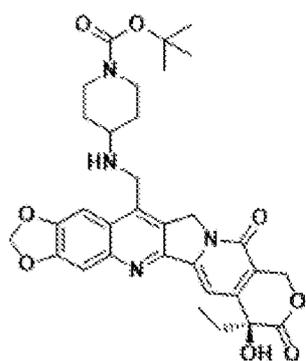
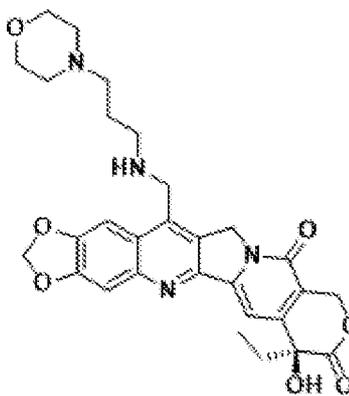
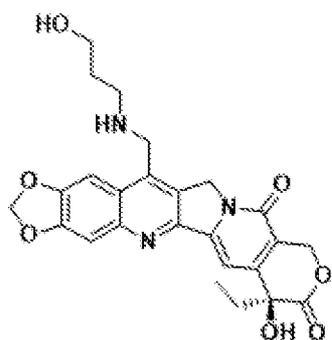
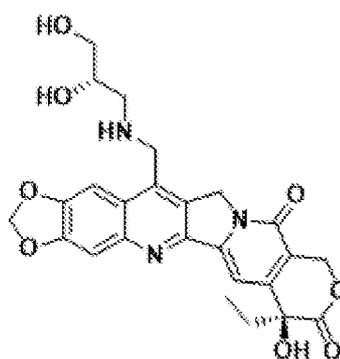
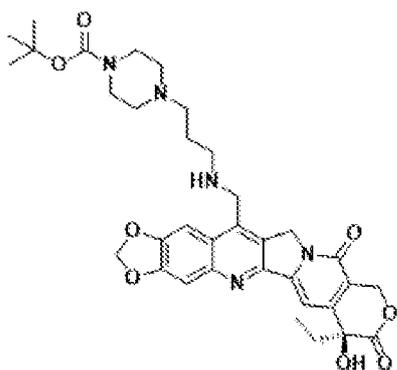
или его соль, где каждый R^F и $R^{F'}$ независимо выбран из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)- C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_8 алкил-C(O)-, C_1 - C_8 гидроксиалкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкил, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-N-(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_4 алкил-SO₂- C_1 - C_8 алкила, NH₂-SO₂- C_1 - C_8 алкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 гидроксиалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкила, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C_1 - C_8 гидроксиалкил- C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, или R^F и $R^{F'}$ вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей,

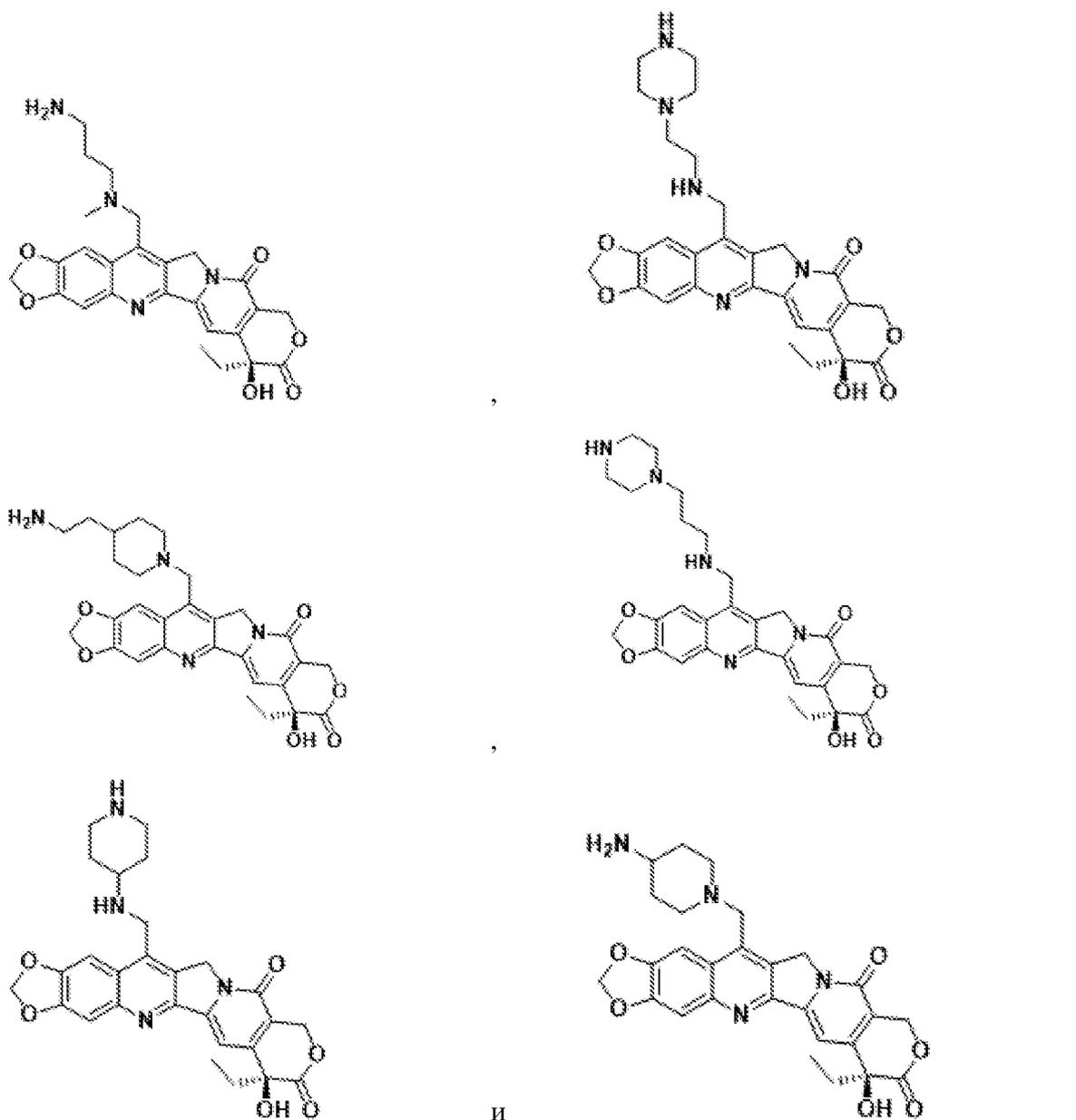
независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -ОН, -ОС₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH-C₁-C₄ алкила, -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₆ алкокси-C(O)-NH-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил- и C₁-C₈ аминоалкила; при этом циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная части R^F и R^{F'} замещены от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -ОН, -ОС₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂.

[81] В некоторых вариантах осуществления R^F выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-N-(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₄ алкил-SO₂-C₁-C₈ алкила, NH₂-SO₂-C₁-C₈ алкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ гидроксиалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкила, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C₁-C₈ гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^{F'} представляет собой -H. В некоторых вариантах осуществления R^{F'} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^F и R^{F'} вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C₁-C₆ алкокси-C(O)-NH-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил- и C₁-C₈ аминоалкила. В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из группы, состоящей из:



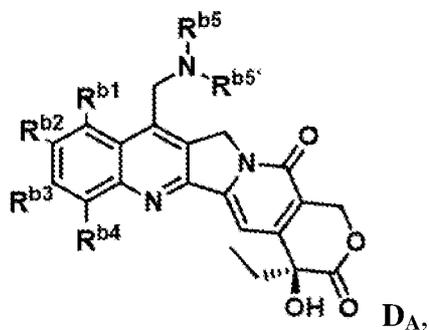






[82] В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение по формуле

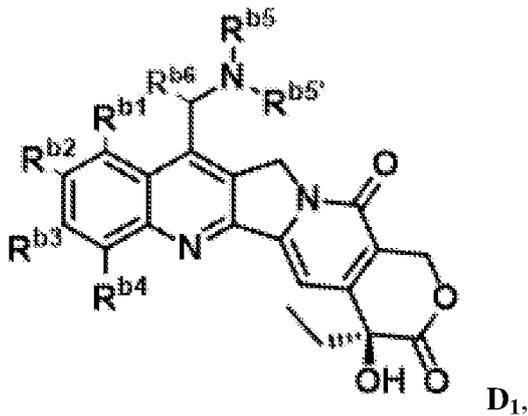
D_A :



или его соль, где R^{b1} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкенила, $(C_6$ - C_{12} арил)- C_2 - C_6 алкенил-, необязательно замещенного $-OR^a$, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, или объединен с R^{b2} или R^{b5} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; R^{b2} выбран из

группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OR^a, -NHR^a и -SR^a, или объединен с R^{b1} или R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OR^a, -NHR^a и -SR^a, или объединен с R^{b2} или R^{b4} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; R^{b4} выбран из группы, состоящей из H или галогена, или объединен с R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; каждый из R^{b5} и R^{b5'} независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, N, N-(C₁-C₄ гидроксиалкил)(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, N, N-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, N-(C₁-C₄ гидроксиалкил)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈ гидроксиалкил-C(O)-, C₁-C₈ аминоалкил-C(O)-, C₃-C₁₀ циклоалкила, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил-C₁-C₄ алкил-, гетероарила и гетероарил-C₁-C₄ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-N-(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₄ алкил-SO₂-C₁-C₈ алкил-, NH₂-SO₂-C₁-C₈ алкил-, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ гидроксиалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, фенил-C(O)-, фенил-SO₂-, and C₁-C₈ гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкил-, или R^{b5} и R^{b5'} объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, имеющего от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH-C₁-C₄ алкила, -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₆ алкокси-C(O)-NH-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил- и C₁-C₈ аминоалкила; или R^{b5'} представляет собой H, и R^{b5} объединен с R^{b1} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; где циклоалкильная, карбоцикловая, гетероциклоалкильная, гетероцикловая, фенильная и гетероарильная части R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, R^{b5} и R^{b5'} замещены от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила, и -N(C₁-C₄ алкил)₂; и каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила.

[83] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой лекарственное звено, имеющее формулу



или его соль, где

R^{b1} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, C_6 - C_{12} арила, 5-12-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, (C_6 - C_{12} арил)- C_2 - C_8 алкенил-, C_1 - C_8 гидроксиалкил, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ - C_1 - C_8 aminoалкил-, C_1 - C_8 aminoалкил- $C(O)$ - C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_8 алкил- NR^a - $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $OC(O)$ -, C_6 - C_{12} арил- $C(O)$ -, C_6 - C_{12} арил- $O-C(O)-NR^a$ -, C_6 - C_{12} арил- $NR^a-C(O)-O$ -, $-COOR^a$ -, $-OR^a$ -, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$; каждый необязательно замещен $-OR^a$ -, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$; или

R^{b1} объединен с R^{b2} , R^{b5} или R^{b6} и промежуточными атомами с образованием 5-, 6- или 7-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_8 алкила, C_2 - C_8 алкинила, C_6 - C_{12} арила, 5-12-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 алкил- $S(O)_2$ -, C_1 - C_8 aminoалкила, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ - C_1 - C_8 aminoалкил-, C_1 - C_8 aminoалкил- $C(O)$ - C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_8 алкил- $NR^a-C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $OC(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $NR^a-C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $C(O)-NR^a$ -, C_1 - C_8 алкил- $NR^a-C(O)O$ -, C_1 - C_8 алкил- $OC(O)-NR^a$ -, C_6 - C_{12} арил- $C(O)$ -, C_6 - C_{12} арил- $O-C(O)-NR^a$ -, C_6 - C_{12} арил- $NR^a-C(O)-O$ -, $-COOR^a$ -, $-OR^a$ -, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$; каждый необязательно замещен $-OR^a$ -, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$; или

R^{b2} объединен с R^{b1} или R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^a$ -, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$;

R^{b4} выбран из группы, состоящей из H или галогена;

каждый из R^{b5} и $R^{b5'}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 aminoалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)- C_1 - C_8 aminoалкил-, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 гидроксиалкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 aminoалкил- $C(O)$ -, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкил, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - C_1 - C_8 aminoалкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)-N-(C_1-C_4)$ алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-

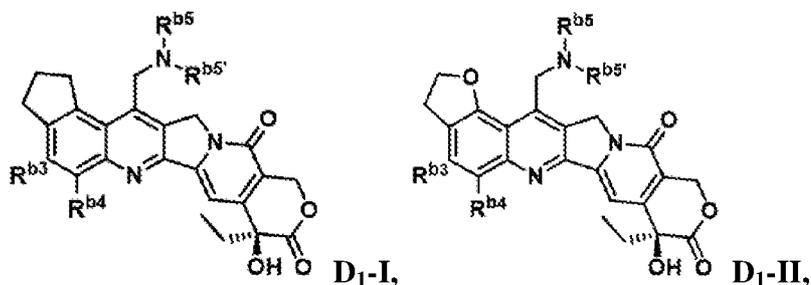
C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₄ алкил-SO₂-C₁-C₈ алкил-, NH₂-SO₂-C₁-C₈ алкил-, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ гидроксиалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C₁-C₈ гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкил- или R^{b5} и R^{b5'} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH-C₁-C₄ алкила, -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₆ алкокси-C(O)-NH-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил- и C₁-C₈ аминоалкила; или R^{b5'} представляет собой H, а R^{b5} объединен с R^{b1} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; где циклоалкильная, карбоцикловая, гетероциклоалкильная, гетероцикловая, фенильная и гетероарильная части R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, R^{b5} и R^{b5'} замещены от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂;

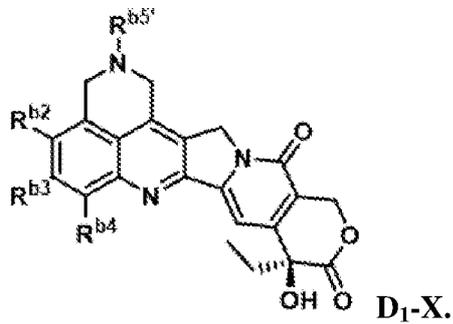
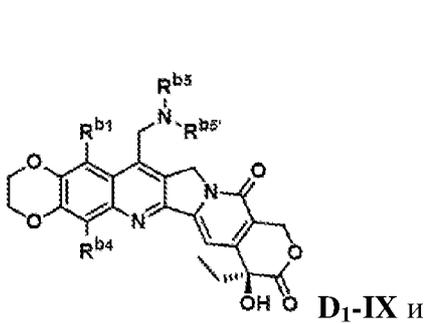
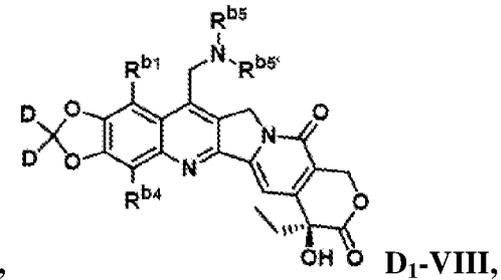
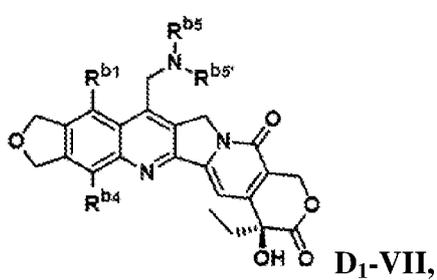
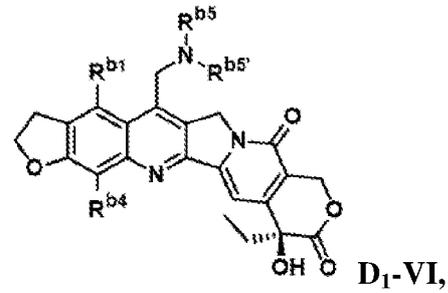
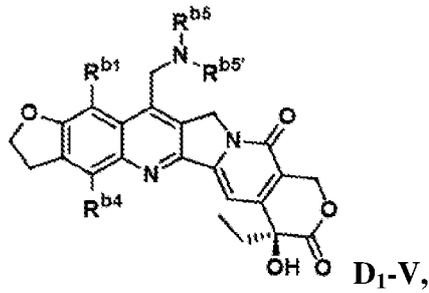
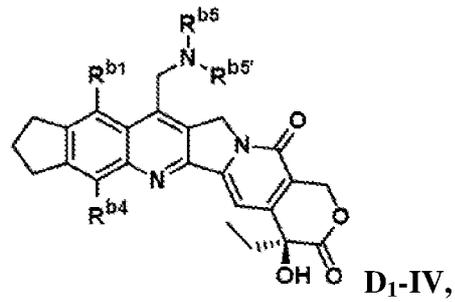
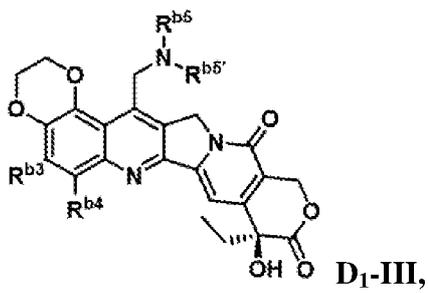
R^{b6} представляет собой H или вместе с R^{b1} промежуточными атомами образуют карбоцикло или гетероцикло; и

каждый из R^a и R^{a'} независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ алкил-S(O)₂-, C₁-C₆ алкил-C(O)-, C₁-C₆ аминоалкил-C(O)- и C₁-C₆ гидроксиалкил-C(O)-,

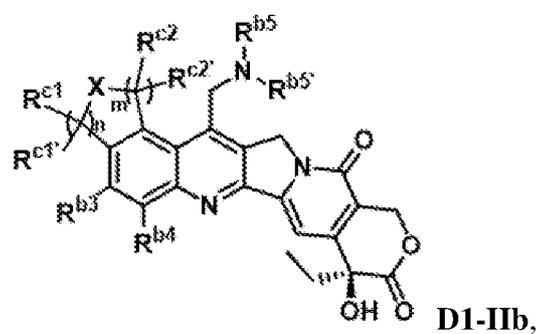
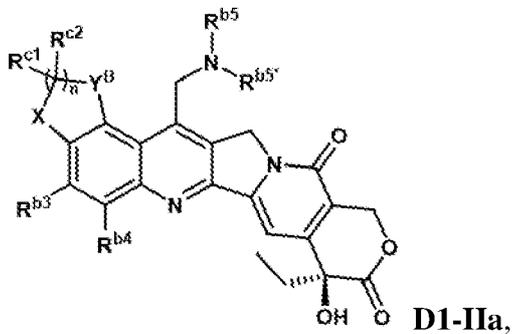
где D ковалентно присоединен к Q через любое подходящее место присоединения на D, необязательно, при этом атом водорода гидроксила, тиола, первичного амина или вторичного амина D замещен связью с Q или третичный амин D кватернизирован с образованием связи с Q.

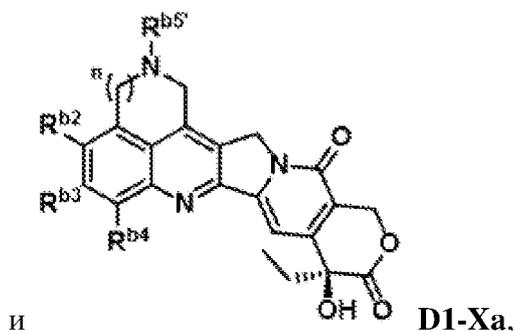
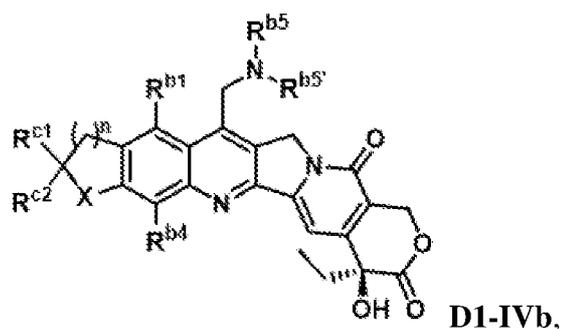
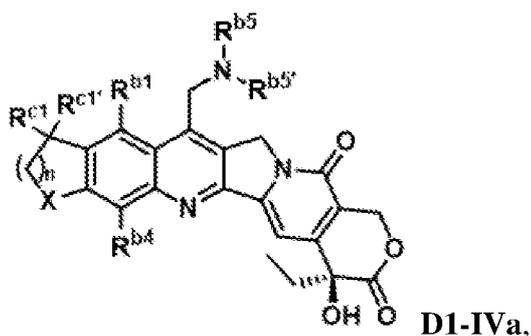
[84] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} и R^{b4} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} и R^{b4} представляет собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} и R^{b4} представляет собой -OR^a, а R^a представляет собой H или C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{b5'} и R^{b5} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:





[85] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:





и

где

каждый из X и Y^B независимо представляет собой O, S, S(O)₂, CR^xR^{x'} или NR^x;

каждый из R^x и R^{x'} независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ аминоалкил-C(O)-, C₁-C₆ алкил-C(O)-, C₁-C₆ гидроксилалкил-C(O)-, C₁-C₆ алкил-NH-C(O)- или C₁-C₆ алкил-S(O)₂-; и

каждый из m и n равен 1 или 2;

каждый из R^{c1}, R^{c1'}, R^{c2} и R^{c2'} независимо

(i) выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ гидроксилалкила, C₁-C₆ аминоалкила, -OR^a, -NR^aR^{a'} и -SR^a, C₁-C₆ алкил-C(O)-, C₁-C₆ алкил-NR^a-C(O)- и C₁-C₆ алкил-S(O)₂-; или

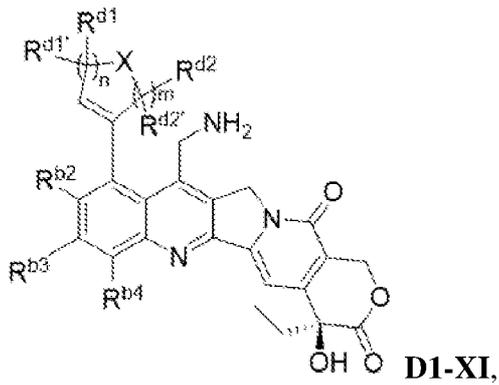
(ii) вместе с R^{b1} и промежуточными атомами образуют 5- или 6-членный карбоцикло или гетероцикло; или

(iii) вместе с R^{x'} и промежуточными атомами образуют 3- или 6-членный карбоцикло или гетероцикло;

если присутствуют m и n, то в сумме m+n равно 2 или 3; и

остальные переменные соответствуют определению для D₁.

[86] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

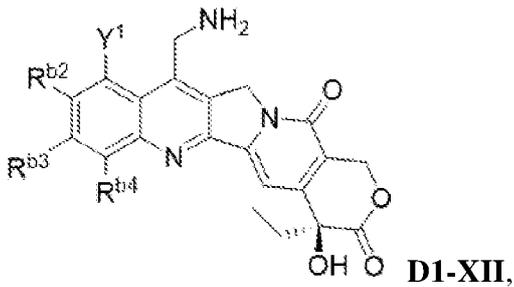


где

каждый из R^{d1} , $R^{d1'}$, R^{d2} и $R^{d2'}$, независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$, C_1 - C_6 алкил- $C(O)-$, C_1 - C_6 алкил- $NR^a-C(O)-$ и C_1 - C_6 алкил- $S(O)_2-$; и

остальные переменные соответствуют определениям для **D1**, **D1-IIa**, **D1-IIb**, **D1-IVa**, **D1-IVb** и **D1-Xa**.

[87] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

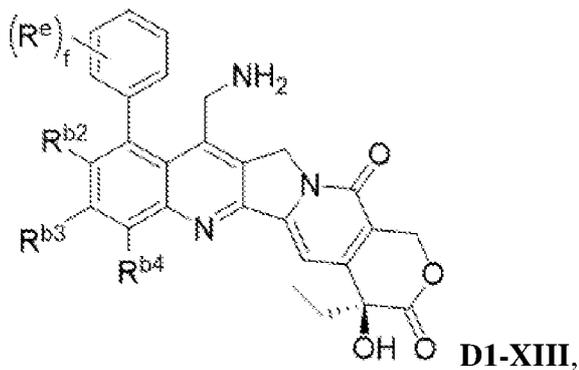


где

Y^1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 гидроксилалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 алкил- $S(O)_2-$; и

остальные переменные соответствуют определениям для **D1**, **D1-IIa**, **D1-IIb**, **D1-IVa**, **D1-IVb** и **D1-Xa**.

[88] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



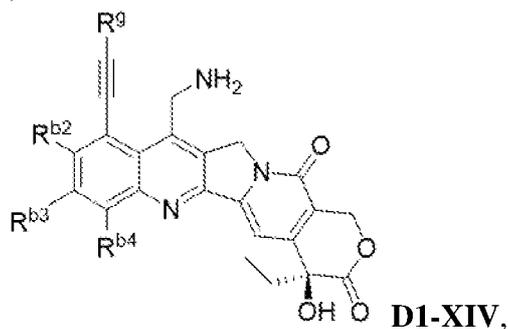
где

каждый из R^c независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 гидроксилалкила, C_1-C_6 алкил- $S(O)_2$ - и C_1-C_6 алкил- $NR^a-C(O)-$;

f равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

остальные переменные соответствуют определениям для **D1**, **D1-IIa**, **D1-IIb**, **D1-IVa**, **D1-IVb** и **D1-Xa**.

[89] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

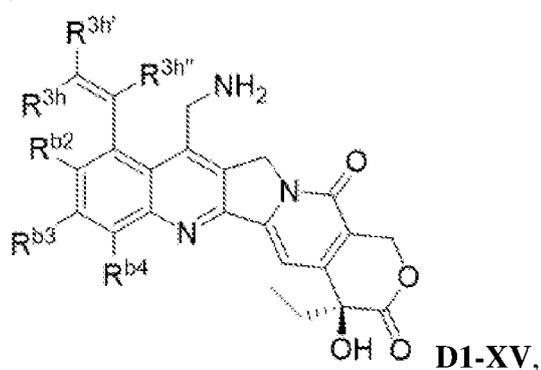


где

R^g представляет собой H, C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероцикл; и

остальные переменные соответствуют определениям для **D1**, **D1-IIa**, **D1-IIb**, **D1-IVa**, **D1-IVb** и **D1-Xa**.

[90] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

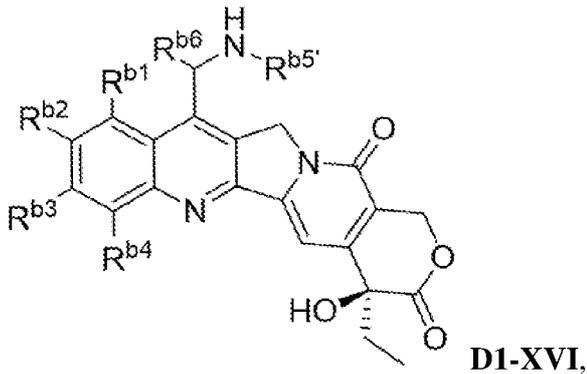


где

каждый из R^{3h} , $R^{3h'}$ и $R^{3h''}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксилалкила, C_1-C_6 аминоалкила, $-C(O)-C_1-C_6$ алкила, $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила, $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила, $-C_6-C_{10}$ арил- C_1-C_6 алкила и $-C_6-C_{10}$ арил- C_1-C_6 алкокси; каждый независимо замещен C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, $-OR^a$, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$; и

остальные переменные соответствуют определениям для **D1**, **D1-IIa**, **D1-IIb**, **D1-IVa**, **D1-IVb** и **D1-Xa**.

[91] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



[92] где переменные соответствуют определениям для **D₁**, **D1-Па**, **D1-Пб**, **D1-IVа**, **D1-IVб** и **D1-Ха**.

[93] Эти и другие варианты осуществления изобретения более подробно описаны в следующем «Подробном описании изобретения» и Формуле изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[94] Фиг. 1А, 1В, 1С и 1D. Объем опухолей в зависимости от количества дней после имплантации ксенотрансплантатной модели при лечении рядом 4-нагруженных ADC, имеющих различные трипептидные последовательности в качестве пептидного расщепляемого звена, где фрагменты лекарственный препарат-линкер представлены формулой $mp\text{-}P_3\text{-}P_2\text{-}P_1\text{-}P\text{ABC}\text{-}MMAE$, в минимальных лечебных дозах по сравнению с минимальной лечебной дозой 4-нагруженного ADC, нацеленного на такой же антиген раковой клетки и имеющего фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные формулой $mc\text{-}val\text{-}cit\text{-}P\text{ABC}\text{-}MMAE$. Соединения на Фиг. 1А исследовали при 4 мг/кг. Соединения на Фиг. 1В и Фиг. 1D исследовали при 3 мг/кг. Соединения на Фиг. 1С исследовали при 6 мг/кг.

[95] Фиг. 2А-2С. Число нейтрофилов через 4 дня введения 10 мг/кг (Фиг. 2А и 2В) или через 8 и 22 дня введения наибольшей дозы (Фиг. 2С) ряда 4-нагруженных несвязывающих контрольных конъюгатов, имеющих различные трипептидные последовательности в качестве пептидного расщепляемого звена, где фрагменты лекарственный препарат-линкер представлены формулой $mp\text{-}P_3\text{-}P_2\text{-}P_1\text{-}P\text{ABC}\text{-}MMAE$, по сравнению с 4-нагруженными несвязывающими конъюгатами, имеющими фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные формулой $mc\text{-}val\text{-}cit\text{-}P\text{ABC}\text{-}MMAE$ или $mp\text{-}val\text{-}cit\text{-}P\text{ABC}\text{-}MMAE$.

[96] Фиг. 3А-3С. Число ретикулоцитов в крысиной плазме через 4 дня введения 10 мг/кг (Фиг. 3А и 3В) или через 8 и 22 дня введения наибольшей дозы (Фиг. 3С) не несущим опухоли животным ряда 4-нагруженных несвязывающих конъюгатов, имеющих различные трипептидные последовательности в качестве пептидного расщепляемого звена, где фрагменты лекарственный препарат-линкер представлены формулой $mp\text{-}P_3\text{-}P_2\text{-}P_1\text{-}P\text{ABC}\text{-}MMAE$, по сравнению с 4-нагруженными несвязывающими конъюгатами, имеющими фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные формулой $mc\text{-}val\text{-}cit\text{-}P\text{ABC}\text{-}MMAE$ или $mp\text{-}val\text{-}cit\text{-}P\text{ABC}\text{-}MMAE$.

[97] Фиг. 4. Гистопатология костного мозга крысы после введения не несущим

опухоли животным в день 4 носителя или 10 мг/кг 4-нагруженных несвязывающих конъюгатов, имеющих различные трипептидные последовательности в качестве пептидного расщепляемого звена, где фрагменты лекарственный препарат-линкер представлены формулой $mp-P_3-P_2-P_1-PAVC-MMAE$, по сравнению с 4-нагруженным несвязывающим конъюгатом, имеющим фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные формулой $mc-val-cit-PAVC-MMAE$.

[98] Фиг. 5A и 5B. Свободный MMAE в крысиной плазме в различные моменты времени после введения не несущим опухоли животным носителя и 10 мг/кг 4-нагруженных несвязывающих конъюгатов, имеющих различные трипептидные последовательности в качестве пептидного расщепляемого звена, где фрагменты лекарственный препарат-линкер представлены формулой $mp-P_3-P_2-P_1-PAVC-MMAE$, по сравнению с 4-нагруженным несвязывающим конъюгатом, имеющим фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные формулой $mc-val-cit-PAVC-MMAE$.

[99] Фиг. 6A-6D. Процент лекарственного препарата, отщепленного от тяжелой цепи 4-нагруженных ненацеленных конъюгатов, имеющих различные трипептидные последовательности в качестве пептидного расщепляемого звена, где фрагменты лекарственный препарат-линкер представлены формулой $mp-P_3-P_2-P_1-PAVC-MMAE$, по сравнению с 4-нагруженным ненацеленным конъюгатом, имеющим фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные формулой $mp-val-cit-PAVC-MMAE$, *in vitro* эластазой нейтрофилов (Фиг. 6A) или катепсином В (Фиг. 6B и 6C) или в ксенотрансплантате рака поджелудочной железы (Фиг. 6D).

[100] Фиг. 7A, 7B, 8 и 9. Агрегация 4-нагруженных ненацеленных конъюгатов, имеющих различные трипептидные последовательности в качестве пептидного расщепляемого звена, где фрагменты лекарственный препарат-линкер представлены формулой $mp-P_3-P_2-P_1-PAVC-MMAE$ после 96 ч инкубации в плазме крысы (Фиг. 7A и 7B), плазме яванского макака (Фиг. 8) или плазме человека (Фиг. 9).

[101] Фиг. 10. Агрегация ненацеленных MMAF ADC в плазме крысы в различные моменты времени.

[102] Фиг. 11. Корреляция истощения ретикулоцитов ненацеленными ADC у крыс и агрегации ADC в плазме крысы после 96 ч инкубации.

[103] Фиг. 12. Корреляция истощения ретикулоцитов ненацеленными ADC у крыс и агрегации ADC в плазме яванского макака после 96 ч инкубации.

[104] Фиг. 13. Корреляция истощения ретикулоцитов ненацеленными ADC у крыс и агрегации ADC в плазме человека после 96 ч инкубации.

[105] Фиг. 14. Концентрация антитела во внеклеточном компартменте костного мозга крыс, которым вводили ненацеленные ADC.

[106] Фиг. 15. Количество свободного MMAE костном мозге крыс, которым вводили ненацеленные ADC.

[107] Фиг. 16. Истощение ретикулоцитов в дни 5 и 8 после дозы ненацеленных трипептидных ADC после введения крысам при 20 мг/кг.

[108] Фиг. 17. Истощение нейтрофилов в дни 5 и 8 после дозы ненацеленных трипептидных ADC после введения крысам при 20 мг/кг.

[109] Фиг. 18. Гистология костной ткани в дни 5 и 8 после дозы ненацеленных трипептидных ADC после введения крысам при 20 мг/кг.

[110] Фиг. 19. Корреляция между cLogP линкеров и агрегацией соответствующего h00-конъюгата в плазме крыс после 96 ч инкубации (выраженной как % BM=% высокомолекулярных фракций).

[111] Фиг. 20. Корреляция между истощением ретикулоцитов, вызванным ненацеленными ADC у крыс, и агрегацией ADC в плазме крысы после 96 ч инкубации (выраженной как % BM=% высокомолекулярных фракций).

[112] Фиг. 21. Корреляция между истощением ретикулоцитов, вызванным ненацеленными ADC у крыс, и агрегацией ADC в плазме человека после 96 ч инкубации (выраженной как % BM=% высокомолекулярных фракций).

[113] Фиг. 22. Корреляция между истощением ретикулоцитов, вызванным ненацеленными ADC у крыс, и агрегацией ADC в плазме яванского макака после 96 ч инкубации (выраженной как % BM=% высокомолекулярных фракций).

[114] Фиг. 23. Результаты плазменной агрегации в динамике по времени для выбранных соединений ADC.

[115] Фиг. 24А и 24В. Размер опухолей у мышей с лимфомой Ходжкина (L428) после обработки выбранными соединениями конъюгата антитело - лекарственный препарат.

[116] Фиг. 25А, 25В и 25С. Размер опухолей у мышей с DELBVR (ALCL) после обработки выбранными соединениями конъюгата антитело - лекарственный препарат.

[117] Фиг. 26. Выживаемость мышей с Karpas/KarpasBVR после обработки выбранными соединениями конъюгата антитело - лекарственный препарат.

[118] Фиг. 27А и 27В. Размер опухолей у мышей с Saki-1 (почечно-клеточная карцинома) после обработки выбранными соединениями конъюгата антитело - лекарственный препарат.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Общая информация

[119] Настоящее изобретение частично основано на неожиданном открытии, что активность протеаз в опухолевой ткани существенно отличается от таковой в нецелевой нормальной ткани, что обеспечивает дополнительную селективность в отношении раковых клеток, на которые нацелен конъюгат лиганд-лекарственный препарат, имеющий активируемую протеазами пептидную последовательность для кондиционального высвобождения своего конъюгированного цитотоксического соединения. Это отличие используется расщепляемыми протеазами пептидными последовательностями, описанными в данном документе, когда эти последовательности включены в пептидное расщепляемое линкерное звено соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат. Считается, что последовательности, обладающие этим свойством, в некоторых случаях

обеспечивают соединения конъюгата, чьи биораспределение и/или чувствительность к протеолизу с высвобождением свободного цитотоксического соединения более характерны для опухолевой ткани по сравнению с нормальной тканью.

1. Определения

[120] Если иное не указано или не следует из контекста, используемые в данном документе термины имеют значения, определенные ниже. Если не указано или не подразумевается иное, например, за счет включения взаимно исключающих элементов или вариантов, в этих определениях и в тексте описания термины в единственном числе означают один или более, а термин «или» означает «и/или», если это допускает контекст. Таким образом, согласно представлению в описании и в прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают отсылку на множественное число, если из контекста явным образом не следует иное.

[121] В разных местах настоящего изобретения, например, в любом из описанных вариантов осуществления или в формуле изобретения, упоминаются соединения, композиции или способы, которые «содержат/включают» один или более указанных компонентов, элементов или этапов. Варианты осуществления изобретения также явным образом включают те соединения, композиции или способы, которые представляют собой, или которые состоят из, или которые состоят преимущественно из этих указанных компонентов, элементов или этапов. Термин «состоящий из» взаимозаменяемо используется с термином «содержащий», при этом они являются эквивалентными терминами. Например, описанные композиции, устройства, изделия или способы, которые «содержат» компонент или этап, не являются ограничивающими и включают эти композиции или способы плюс дополнительный(е) компонент(ы) или этап(ы). При этом эти термины не включают не перечисленные элементы, которые бы нарушили функциональность описанных композиций, устройств, изделий или способов в отношении их предполагаемой цели. Аналогично, описанные композиции, устройства, изделия или способы, которые «состоят из» компонента или этапа, являются ограничивающими и не включают композиции или способы, имеющие значительные количества дополнительного(ых) компонента(ов) или дополнительного(ых) этапа(ов). Кроме того, термин «состоящий преимущественно из» допускает включение не перечисленных элементов, которые не оказывают существенного влияния функциональность описанных композиций, устройств, изделий или способов в отношении их предполагаемой цели, как дополнительно определено в данном документе. Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены исключительно для организационных целей, и их не следует воспринимать как ограничивающие описанный предмет изобретения. Если не указано иное, применяют традиционные методы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, белковой химии, биохимии, технологий рекомбинантных ДНК и фармакологии.

[122] В контексте данного документа термин «около», если иное не указано или не подразумевается контекстом, используемый в связи с числовым значением или диапазоном значений для описания конкретного свойства соединения или композиции

указывает, что значение или диапазон значений могут отклоняться в степени, считающейся разумной специалистом в данной области техники, и при этом все еще описывают конкретное свойство. Разумные отклонения включают те, которые находятся в пределах точности или допустимой погрешности инструмента(ов), используемого(ых) при измерении, определяющем или устанавливающим конкретное свойство. В частности, термин «около», используемый в этом контексте указывает на то, что числовое значение или диапазон значений могут 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, как правило на 10% - 0,5%, чаще на 5% - 1%, и при этом все еще описывают конкретное свойство.

[123] В отношении нижнего индекса p , который обозначает среднее число фрагментов лекарственный препарат-линкер в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат, дополнительно определенной ниже, термин «около» отражает приемлемую в данной области техники неточность для определения этого значения из распределения соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат в этой композиции, определяемого стандартными методами эксклюзионной, ГВ-хроматографии или ВЭЖХ-МС.

[124] В контексте данного документа, если иное не указано или не подразумевается контекстом, термины «преимущественно сохраняется», «преимущественно сохраняемый» и им подобные относятся к свойству, характеристике, функции или активности соединения или композиции или их фрагмента, которые не меняются на выявляемом уровне или находятся в пределах экспериментальной погрешности определения таких же активности, характеристики или свойства соединения или композиции или их фрагмента схожей структуры.

[125] В контексте данного документа, если иное не указано или не подразумевается контекстом, термины «по существу сохраняется», «по существу сохраняемый» и им подобные относятся к изменяемому значению, или физическому свойству, или характеристике соединения или композиции или их фрагмента, которые могут быть статистически отличными от определения такого же физического свойства других соединения или композиции или их фрагмента схожей структуры, но при этом такая разница не распространяется на статистически значимую разницу в биологической активности или фармакологическом свойстве в подходящей биологической тест-системе для оценки этих активности или свойства (т. е. биологическая активность или свойство сохраняются или преимущественно сохраняются). Таким образом, выражение «по существу сохраняется» употребляется в связи с эффектом, который физическое свойство или характеристика соединения или композиции оказывает на физико-химические свойство или биологическую активность, которая явным образом ассоциируется с этими физическим свойством или характеристикой.

[126] В контексте данного документа, если иное не указано или не подразумевается контекстом, термины «незначительно», «незначительный» представляют количество

примеси ниже уровня количественного определения анализа ВЭЖХ. В зависимости от контекста эти термины могут, в альтернативном варианте, означать отсутствие наблюдаемой статистической разницы между измеряемыми значениями или результатами или нахождение в пределах экспериментальной погрешности инструмента, используемого для получения этих значений. Незначительные разницы в значениях параметра, определяемого экспериментально, не подразумевают, что примесь характеризуемая этим параметром, присутствует в незначительном количестве.

[127] В контексте данного документа, если иное не указано или не подразумевается контекстом, термины «главным образом содержащий», «главным образом имеющий» и им подобные относятся к основному компоненту смеси. Когда смесь состоит из двух компонентов, основной компонент составляет более 50% по массе смеси. В случае смеси из трех или более компонентов основным компонентом является присутствующий в наибольшем количестве в смеси и могущий составлять большую часть массы смеси или нет. В контексте данного документа, если иное не указано или не подразумевается контекстом, термин «электроноакцепторная группа» относится к функциональной группе или электроотрицательному атому, которые оттягивают на себя электронную плотность от атома, с которым они связаны, индуктивно и/или резонансно, в зависимости от того, что является преобладающим (т. е. функциональная группа или атом могут быть электронодонорными за счет резонанса, но в целом могут быть электроноакцепторными индуктивно), и стремятся стабилизировать анионы или богатые электронами фрагменты. Электроноакцепторный эффект, как правило, переносится индуктивно, хотя и в более слабой форме, на другие атомы, присоединенные к связанному атому, который стал электронодефицитным за счет электроноакцепторной группы (ЭАГ), снижая, таким образом, электронную плотность более удаленного реактивного центра.

[128] Электроноакцепторная группа (ЭАГ), как правило, выбрана из группы, состоящей из $-C(=O)R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CX_3$, $-X$, $-C(=O)OR'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R')R^{op}$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)X$, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2OR'$, $-SO_3H_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-PO_3H_2$, $-P(=O)(OR')(OR^{op})_2$, $-NO$, $-NH_2$, $-N(R')(R^{op})$, $-N(R^{op})_3^+$ и их солей, где X представляет собой $-F$, $-Br$, $-Cl$ или $-I$, R^{op} в каждом случае независимо выбран из группы, описанной ранее для необязательных заместителей, и R' представляет собой $-H$ или R^{op} , где R^{op} соответствует определению выше. В некоторых аспектах каждый R^{op} независимо представляет собой C_1 - C_{12} алкил, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил или независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и необязательно замещенного фенила, а R' представляет собой водород. ЭАГ также может представлять собой арил (например, фенил) или гетероарил, в зависимости от его замещения, и некоторые электронодефицитные гетероарильные группы (например, пиридил). Таким образом, в некоторых аспектах «электроноакцепторная группа» дополнительно включает электронодефицитные C_5 - C_{24} гетероарилы и C_6 - C_{24} арилы, которые замещены электроноакцепторными заместителями. Чаще электроноакцепторная группа независимо выбрана из группы, состоящей из $-C(=O)R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CX_3$ и $-X$, где X представляет собой галоген, как правило, группы,

состоящей из -F и -Cl, а R' представляет собой H, C₁-C₆ алкил или C₁-C₄ алкил. В зависимости от заместителей необязательно замещенный алкильный фрагмент также может быть электроноакцепторной группой и, следовательно, в таких случаях эти аспекты будут охвачены термином электроноакцепторная группа.

[129] В контексте данного документа, если иное не указано или не подразумевается контекстом, термин «электронодонорная группа» относится к функциональной группе или электроположительному атому, которые повышают электронную плотность от атома, с которым они связаны, индуктивно и/или резонансно, в зависимости от того, что является преобладающим (т. е. функциональная группа или атом могут быть электроноакцепторными индуктивно, но в целом могут быть электронодонорными за счет резонанса), и стремятся стабилизировать катионы или бедные электронами системы. Электронодонорный эффект, как правило, переносится за счет резонанса на другие атомы, присоединенные к связанному атому, который стал электронобогатым за счет электронодонорной группы (ЭДГ), повышая, таким образом, электронную плотность более удаленного реактивного центра. Как правило, электронодонорная группа выбрана из группы, состоящей из -OH, -OR', -NH₂, -NHR' и N(R')₂, где каждый R' независимо выбран из C₁-C₁₂ алкила, как правило, C₁-C₆ алкила. В зависимости от заместителей C₆-C₂₄ арил, C₅-C₂₄ гетероарил или ненасыщенный C₁-C₁₂ алкильный фрагмент также могут быть электронодонорной группой и, в некоторых аспектах, такие фрагменты охвачены термином электронодонорная группа.

[130] В контексте данного документа, если иное не указано или не подразумевается контекстом, термин «соединение» относится к и включает само химическое соединение, названное или представленное структурой, и его солевую(ые)форму(ы), вне зависимости от того, указано это явно или нет, если из контекста явно не следует, что такие солевые формы исключены. Соли соединений включают цвиттерионные солевые формы и кислотно-аддитивные и основно-аддитивные солевые формы, имеющие органические противоионы или неорганические противоионы, и солевые формы, содержащие два или более противоионов, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых аспектах солевая форма представляет собой фармацевтически приемлемую солевую форму соединения. Термин «соединение» дополнительно включает сольватные формы соединения, в которых растворитель нековалентно связан с соединением или обратимо ковалентно связан с соединением, как когда карбонильная группа соединения является гидратированной с образованием гем-диола. Сольватные формы включают формы самого соединения и его солевую(ые) форму(ы) и включают гемисольваты, моносольваты, дисольваты, включая гидраты; а когда соединение связано с двумя или более молекулами растворителя, две или более молекул растворителя могут быть одинаковыми или разными. В некоторых случаях соединение по изобретению включает четкую отсылку на одну или более вышеуказанных форм, например, солей или сольватов, которая не подразумевает какой-либо твердофазной формы состояния соединения; при этом эта отсылка служит исключительно для подчеркивания, и ее не следует воспринимать как исключение любых

других форм, определенных выше. Кроме того, в отсутствие четкой отсылки на солевую и/или сольватную форму соединения или композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат, это не следует воспринимать как исключение солевой(ых) и/или сольватной(ых) формы (форм) соединения или конъюгата, если из контекста не следует, что такие солевые и/или сольватные формы исключены.

[131] В контексте данного документа, если иное не указано или не подразумевается контекстом, термин «оптический изомер» относится к родственному соединению по сравнению с указанным соединением, которые оба имеют одинаковые атомные связи, но отличаются структурно одним или более хиральными центрами в противоположность стереохимической конфигурации.

[132] В контексте данного документа, если иное не указано или не подразумевается контекстом, термин «фрагмент» означает конкретные сегмент, фрагмент или функциональную группу молекулы или соединения. Химические фрагменты иногда указаны как химические группы, которые включены в молекулу, соединение или химическую формулу или присоединены к ним (т. е. заместитель или переменная группа).

[133] Если иное не указано или не подразумевается контекстом, в случае любых замещающих группы или фрагмента, описанных в данном документе заданным диапазоном атомов углерода, указанный диапазон означает, что описано индивидуальное число атомов углерода. Таким образом, упоминание, например, «необязательно замещенного C₁-C₄ алкила» или «необязательно замещенного C₂-C₆ алкенила» означает, что присутствует алкильный фрагмент с 1, 2, 3 или 4 атомами углерода, необязательно замещенный, как определено в данном документе, или присутствует алкенильный фрагмент с 2, 3, 4, 5 или 6 атомами углерода, необязательно замещенный, как определено в данном документе, соответственно. Под подразумевается, что все такие числовые обозначения явно предназначены для описания всех из индивидуальных групп атомов углерода; и, таким образом, «необязательно замещенный C₁-C₄ алкил» включает метил, этил, 3-углеродные алкилы и 4-углеродные алкилы, включая все их позиционные изомеры, замещенные или незамещенные. Таким образом, если алкильный фрагмент замещен, числовые обозначения относятся к незамещенному основному фрагменту и не подразумевают включения атомов углерода, прямо не присоединенных к основному фрагменту, которые могут присутствовать в заместителях этого основного фрагмента. В случае сложных эфиров, карбонатов, карбаматов и мочевины, определенных в данном документе, которые идентифицированы заданным диапазоном атомов углерода, обозначенный диапазон включает карбонильный атом соответствующей функциональной группы. Таким образом, C₁ сложный эфир относится к сложному формиатному эфиру, а C₂ сложный эфир относится к сложному ацетатному эфиру.

[134] Органические заместители, фрагменты и группы, описанные в данном документе, и любые другие фрагменты, описанные в данном документе, обычно исключают нестабильные фрагменты за исключением случаев, когда такие нестабильные

фрагменты являются временными молекулами, которые можно использовать для получения соединения с достаточной химической стабильностью для одного или более применений, описанных в данном документе. Заместители, фрагменты или группы в силу приведенных в данном документе определений, которые приводят к получению имеющих пятивалентный углерод, явным образом исключены.

[135] В контексте данного документа термин «алкил» сам по себе или как часть другого термина, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к метилу или набору непрерывных атомов углерода, один из которых является одновалентным, при этом один или более атомов углерода являются насыщенными (т. е. состоят из одного или более sp^3 атомов углерода) и ковалентно связанными вместе в нормальном, вторичном, третичном или циклическом упорядочении, т. е. в линейном, разветвленном, циклическом упорядочении или некоторой их комбинации. Когда непрерывные насыщенные атомы углерода находятся в циклическом упорядочении, такие алкильные фрагменты, в некоторых аспектах, относятся к карбоциклам, дополнительно определенным в данном документе.

[136] При упоминании алкильных фрагмента или группы как алкильного заместителя, такой алкильный заместитель структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которым он связан, представляет собой метил или цепь из непрерывных атомов углерода, ковалентно присоединенные к структуре или фрагменту, посредством sp^3 атому углерода алкильного заместителя. Следовательно, в контексте данного документа алкильный заместитель содержит по меньшей мере один насыщенный фрагмент и также может быть замещен циклоалкильными, ароматическими или гетероароматическими фрагментами или группами, или алкенильным или алкенильным фрагментом с получением ненасыщенного алкила. Таким образом, необязательно замещенный алкильный заместитель может дополнительно содержать одну, две, три или более независимо выбранных двойных связей и/или тройных связей или может быть замещен алкенильным или алкинильным фрагментами или некоторой их комбинацией, определяя ненасыщенный алкильный заместитель, или может быть замещен другими фрагментами, которые включают подходящие необязательные заместители, описанные в данном документе. Число атомов углерода в насыщенном алкиле может варьироваться и, как правило, составляет 1-50, 1-30 или 1-20, и чаще составляет 1-8 или 1-6, а в ненасыщенных алкильных фрагменте или группе, как правило, варьируется в пределах 3-50, 3-30 или 3-20, и чаще варьируется в пределах 3-8.

[137] Насыщенный алкильный фрагмент содержит насыщенные ациклические атомы углерода (т. е. ациклические sp^3 атомы углерода) и не содержит sp^2 или sp атомы углерода, но может быть замещен необязательным заместителем, описанным в данном документе, при условии, что такое замещение не осуществлено через sp^3 , sp^2 или sp атом углерода необязательного заместителя, поскольку это может влиять на идентичность основного алкильного фрагмента, замещенного таким образом, по числу атомов углерода, за исключением случаев, когда необязательный заместитель представляет собой основное

звено, определенное в данном документе. Если иное не указано или не подразумевается контекстом, термин «алкил» указывает на насыщенный, нециклический углеводный радикал, при этом углеводный радикал имеет указанное число ковалентно связанных насыщенных атомов углерода, и такие термины, как «C₁-C₆ алкил» или «C₁-C₆ алкил» означают алкильные фрагмент или группу, содержащие 1 насыщенный атом углерода (т. е. метил) или 2, 3, 4, 5 или 6 непрерывных нециклических насыщенных атомов углерода, а «C₁-C₈ алкил» относится к алкильным фрагментам или группе, имеющим 1 насыщенный атом углерода или 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 непрерывных насыщенных нециклических атомов углерода. Как правило, насыщенный алкил представляет собой C₁-C₆ или C₁-C₄ алкильный фрагмент, не содержащий sp² или sp атомы углерода в непрерывной углеродной цепи, при этом последний иногда называют низшим алкилом, и в некоторых аспектах относится к насыщенному C₁-C₈ алкильному фрагменту, имеющему от 1 до 8 непрерывных ациклических sp³ атомов углерода, не содержащему sp² или sp атомы углерода в непрерывной углеродной цепи, при этом число атомов углерода не указано. В других аспектах, когда диапазон непрерывных атомов углерода определяет термин «алкил», но без указания насыщенности или ненасыщенности, этот термин включает насыщенный алкил с указанным диапазоном или ненасыщенный алкил, в котором нижний предел диапазона увеличен на два атома углерода. Например, термин «C₁-C₈ алкил» в отношении, без ограничения, насыщенного алкила включает насыщенный C₁-C₈ алкил и C₃-C₈ ненасыщенный алкил.

[138] Когда указаны насыщенные алкильный заместитель, фрагмент или группа, молекулы включают полученные вследствие удаления атома водорода из исходного алкана (т. е. алкильный фрагмент является одновалентным) и могут включать 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, изоамил, *втор*-амил и другие линейные и разветвленные алкильные фрагменты.

[139] В контексте данного документа термин «алкилен» сам по себе или как часть другого термина, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к насыщенному, разветвленному или линейному углеводному дирадикалу, замещенному или незамещенному, в котором один или более атомов углерода являются насыщенными (т. е. состоят из одного или более sp³ атомов углерода), из указанного числа атомов углерода в диапазоне от 1 до 50 или от 1 до 30, как правило, от 1 до 20 или от 1 до 12 атомов углерода, чаще от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода, и имеющему два радикальных центра (т. е. двухвалентному), полученных вследствие удаления двух атомов водорода с одного и того же или двух разных насыщенных (т. е. sp³) атомов углерода исходного алкана. Алкиленовый фрагмент в некоторых аспектах представляет собой алкильный радикал, описанный в данном документе, в котором атом водорода был удален из другого из насыщенных атомов углерода или из радикального атома углерода алкильного радикала с образованием дирадикала. В других аспектах алкиленовый

фрагмент представляет собой или дополнительно включен в двухвалентный фрагмент, полученный вследствие удаления атома водорода с насыщенного атома углерода исходного алкильного фрагмента, и проиллюстрирован, без ограничения, $(-\text{CH}_2-)$, 1,2-этиленом $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-)$, 1,3-пропиленом $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$, 1,4-бутиленом $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ и подобными дирадикалами. Как правило, алкилен представляет собой разветвленный или линейный углевод, содержащий только sp^3 атомы углерода (т. е. полностью насыщенный вне зависимости от радикальных атомов углерода) и, в некоторых аспектах, является незамещенным. В других аспектах алкилен содержит внутренний сайт ненасыщенности в форме одной или более функциональных групп с двойными и/или тройными связями, как правило 1 или 2 такие функциональные группы, чаще 1, так что концевые атомы углерода ненасыщенного алкиленового фрагмента представляют собой одновалентные sp^3 атомы углерода. В других аспектах алкилен замещен 1-4, как правило, 1-3 или 1 или 2 заместителями, определенными в данном документе для необязательных заместителей, в насыщенном(ых) атоме(ах) углерода насыщенного алкиленового фрагмента или насыщенном(ых) и/или ненасыщенном(ых) атоме(ах) углерода ненасыщенного алкиленового фрагмента, за исключением алкила, арилалкила, алкенила, алкинила и любого другого фрагмента, когда получаемый в результате алкилен будет отличаться по числу непрерывных неароматических атомов углерода от незамещенного алкилена, за исключением случаев, когда необязательный заместитель представляет собой основное звено, определенное в данном документе.

[140] В контексте данного документа термин «карбоциклил» сам по себе или как часть другого термина, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к радикалу моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системы, где каждый из атомов, образующих кольцевую систему (т. е. скелетных атомов), представляет собой атом углерода, и где один или более из этих атомов углерода в каждом кольце циклической кольцевой системы являются насыщенными (т. е. состоят из одного или более sp^3 атомов углерода). Таким образом, карбоциклил представляет собой циклическое упорядочение насыщенных атомов углерода, но также может содержать ненасыщенные атомы углерода и, следовательно, его карбоциклическое кольцо может быть насыщенным или частично ненасыщенным или может быть конденсированным с ароматическим фрагментом, причем точки конденсации с циклоалкильным и ароматическим кольцами находятся на смежных атомах углерода карбоциклического фрагмента и смежных ароматических атомах углерода ароматического фрагмента.

[141] Если не указано иное, карбоциклил может быть замещен (т. е. необязательно замещен) фрагментами, описанными для алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, алкиларила и т. п., или может быть замещен другим циклоалкильным фрагментом. Циклоалкильные фрагменты, группы или заместители включают циклопропил, циклопентил, циклогексил, адамантил или другие циклические фрагменты, которые имеют только атомы углерода в циклических кольцевых системах.

[142] Если карбоциклил используется как группа Маркуша (т. е. заместитель),

карбоцикллил присоединен к формуле Маркуша или другому органическому фрагменту с которым он связан посредством атома углерода, который включен в карбоциклическую кольцевую систему карбоциклильного фрагмента, при условии, что атом углерода не является ароматическим атомом углерода. Когда ненасыщенный атом углерода алкенового фрагмента, содержащего карбоциклильный заместитель, присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, этот карбоцикллил иногда называют циклоалкенильным заместителем. Число атомов углерода в карбоциклильном заместителе определяется общим числом скелетных атомов его карбоциклической кольцевой системы. Это число может варьироваться и, как правило, находится в диапазоне от 3 до 50, 1-30 или 1-20, и чаще 3-8 или 3-6, если не указано иное, например, C₃-C₈ карбоцикллил означает карбоциклильные заместитель, фрагмент или группу, содержащие 3, 4, 5, 6, 7 или 8 карбоциклических атомов углерода, а C₃-C₆ карбоцикллил означает карбоциклильные заместитель, фрагмент или группу, содержащие 3, 4, 5 или 6 карбоциклических атомов углерода. Карбоцикллил может быть получен путем удаления одного атома водорода с кольцевого атома исходного циклоалкана или циклоалкена. Типовые C₃-C₈ карбоциклилы включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентадиенил, циклогексил, циклогексенил, 1,3-циклогексадиенил, 1,4-циклогексадиенил, циклогептил, 1,3-циклогептадиенил, 1,3,5-циклогептатриенил, циклооктил и циклооктадиенил.

[143] Следовательно, карбоциклильные заместители, фрагменты или группы, как правило, имеют 3, 4, 5, 6, 7, 8 атомов углерода в карбоциклической кольцевой системе и могут содержать *экзо* или *эндо*-циклические двойные связи или *эндо*-циклические тройные связи, или их комбинацию, где *эндо*-циклические двойные или тройные связи или их комбинация не образуют циклическую конъюгированную систему из $4n+2$ электронов. Бициклическая кольцевая система может иметь два общих атома углерода, а трициклическая кольцевая система может иметь в целом 3 или 4 общих атома углерода. В некоторых аспектах карбоцикллил представляет собой C₃-C₈ или C₃-C₆ карбоцикллил, который может быть замещен (т. е. необязательно замещен) одним или более, 1-4, как правило, 1-3 или 1 или 2 фрагментами, описанными в данном документе для алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила и алкиларила, и т. п., и/или другими фрагментами, включая заместители, определенные в данном документе для необязательных заместителей, и в некоторых аспектах является незамещенным. В других аспектах циклоалкильный фрагмент, группа или заместитель представляют собой C₃-C₆ циклоалкил, выбранный из группы, состоящей из циклопропила, циклопентила и циклогексила, или представляют собой C₃-C₈ циклоалкил, который включает эту группу и дополнительно включает другие циклические фрагменты, которые имеют не более 8 атомов углерода в циклических кольцевых системах. Когда число атомов углерода не указано, карбоциклильные фрагмент, группа или заместитель имеют от 3 до 8 атомов углерода в своей карбоциклической кольцевой системе.

[144] В контексте данного документа термин «карбоцикло» сам по себе или как

часть другого термина, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к необязательно замещенному карбоциклилу по определению выше, в котором был удален другой атом водорода его циклоалкильной кольцевой системы (т. е. являющемуся двухвалентным), и представляет собой C₃-C₅₀ или C₃-C₃₀ карбоцикло, как правило, C₃-C₂₀ или C₃-C₁₂ карбоцикло, чаще C₃-C₈ или C₃-C₆ карбоцикло, и в некоторых аспектах представляет собой незамещенный или необязательно замещенный C₃, C₅ или C₆ карбоцикло. Когда число атомов углерода не указано, карбоцикло-фрагмент, группа или заместитель имеют от 3 до 8 атомов углерода в своей карбоциклической кольцевой системе.

[145] В некоторых аспектах этот другой атом водорода удален с одновалентного атома углерода циклоалкила с получением двухвалентного атома углерода, который в некоторых случаях представляет собой спироатом углерода, который прерывает алкильный фрагмент этим карбоциклическим атомом углерода. В таких случаях спироатом углерода относится к числу атомов углерода прерванного алкильного фрагмента и карбоцикло-кольцевой системы, при этом карбоцикло указан как включенный в алкильный фрагмент. В этих аспектах карбоцикло-фрагмент, группа или заместитель представляют собой C₃-C₆ карбоцикло в форме спирокольцевой системы и выбраны из группы, состоящей из циклопроп-1,1-диила, циклобутил-1,1-диила, циклопент-1,1-диила и циклогекс-1,1-диила, или представляют собой C₃-C₈ карбоцикло, который включает эту группу и дополнительно включен в другие циклические фрагменты, которые имеют не более 8 атомов углерода в циклических кольцевых системах. Карбоцикло может быть насыщенным или ненасыщенным карбоцикло и/или может быть незамещенным или замещенным тем же способом, что описан для карбоциклильного фрагмента. В случае ненасыщенности один или оба одновалентных атома углерода карбоцикло-фрагмента могут представлять собой sp² атомы углерода из одной или разных функциональных групп с двойной связью или оба одновалентных атома углерода могут быть смежными или не смежными sp³ атомами углерода.

[146] В контексте данного документа термин «алкенил» сам по себе или как часть другого термина, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к органическим фрагменту, заместителю или группе, которые содержат одну или более функциональных групп с двойной связью (например, фрагмент -CH=CH-) или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 или более, как правило, 1, 2 или 3 такие функциональные группы, чаще одну такую функциональную группу, и в некоторых аспектах могут быть замещенными (т. е. необязательно замещенными) арильным фрагментом или группой, такой как фенил, или могут содержать неароматические связанные нормальные, вторичные, третичные или циклические атомы углерода, т. е. линейные, разветвленные, циклические и любые их комбинации, как часть основного фрагмента, если алкенильные заместитель, фрагмент или группа не представляют собой винильный фрагмент (например, фрагмент -CH=CH₂). Алкенильные фрагмент, группа или заместитель, имеющие несколько двойных связей, могут иметь двойные связи, упорядоченные непрерывно (т. е. 1,3-бутандиениловый

фрагмент) или прерывисто с одним или более промежуточными насыщенными атомами углерода, или их комбинацию, при условии, что циклическое непрерывное упорядочение двойных связей не образует циклическую конъюгированную систему $4n+2$ электронов (т. е. не ароматическую).

[147] Алкенильные фрагмент, группа или заместитель содержат по меньшей мере один sp^2 атом углерода, причем этот атом углерода является двухвалентным и связан двойной связью с другим органическим фрагментом или структурой Маркуша, с которой он связан, или содержат по меньшей мере два sp^2 атома углерода в конъюгации друг с другом, причем один из sp^2 атомов углерода является одновалентным и связан одинарной связью с другим органическим фрагментом или структурой Маркуша, с которой он связан. Как правило, когда алкенил используется как группа Маркуша (т. е. представляет собой заместитель), алкенил связан одинарной связью с формулой Маркуша или с другим органическим фрагментом, с которым он связан посредством sp^2 атома углерода алкеновой функциональной группы алкенильного фрагмента. В некоторых аспектах, когда алкенильный фрагмент указан, молекулы включают соответствующие любым из необязательно замещенных алкильных или карбоциклических групп, фрагментов или заместителей, описанных в данном документе, которые имеют одну или более *эндо* двойных связей, в которых sp^2 атом углерода является одновалентным, и при этом одновалентные фрагменты получены вследствие удаления атома водорода с sp^2 атома углерода исходного алкенового соединения. Такие одновалентные фрагменты иллюстрируют, без ограничения, винил ($-CH=CH_2$), аллил, 1-метилвинил, бутенил, изобутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, циклопентенил, 1-метилциклопентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и циклогексенил. В некоторых аспектах термин алкенил включает эти и/или другие линейные, циклические и разветвленные цельноуглеродные фрагменты, содержащие по меньшей мере одну функциональную группу с двойной связью, в которой один из sp^2 атомов углерода является одновалентным.

[148] Число атомов углерода в алкенильном фрагменте определяется числом sp^2 атомов углерода алкеновой функциональной группы, которое определяет его как алкенильный заместитель, и общим числом непрерывных неароматических атомов углерода, присоединенных к каждому из этих sp^2 атомов углерода, не включая какие-либо атомы углерода другого фрагмента или структуры Маркуша, для которых алкенильный фрагмент является переменной группой, и атомы углерода из любого необязательного заместителя алкенильного фрагмента. Это число находится в диапазоне от 1 до 50 или от 1 до 30, как правило, от 1 до 20 или от 1 до 12, чаще от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода, когда функциональная группа с двойной связью связана двойной связью со структурой Маркуша (например, $=CH_2$), или в диапазоне от 2 до 50, как правило от 2 до 30, от 2 до 20 или от 2 до 12, чаще от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода, когда функциональная группа с двойной связью связана одинарной связью со структурой Маркуша (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, из которых по

меньшей мере два представляют собой sp^2 атомы углерода в конъюгации друг с другом, при этом один из этих 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, из которых по меньшей мере два представляют собой sp^2 атомы углерода в конъюгации друг с другом, при этом один из этих атомов углерода является одновалентным. В некоторых аспектах алкенильные заместитель или группа представляют собой C_2-C_6 или C_2-C_4 алкенильный заместитель, имеющий только два sp^2 атома углерода в конъюгации друг с другом, при этом один из этих атомов углерода является одновалентным, а в других аспектах этот алкенильный фрагмент является незамещенным или замещенным 1-4 или более, как правило, 1-3, чаще 1 или 2 независимо выбранными фрагментами, описанными в данном документе, включая заместители, определенные в данном документе для необязательных заместителей, исключая алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил и любой другой фрагмент, когда замещенный алкенил отличался бы по числу непрерывных не ароматических атомов углерода от незамещенного алкенила, при этом замещения, при наличии, могут находиться в любом из непрерывных sp^2 атомов углерода и sp^3 атомов углерода алкенильного фрагмента. Как правило, алкенильный заместитель представляет собой C_2-C_6 или C_2-C_4 алкенильный фрагмент, имеющий только два sp^2 атома углерода в конъюгации друг с другом. Когда число атомов углерода не указано, алкенильный фрагмент имеет от 2 до 8 атомов углерода.

[149] В контексте данного документа термин «алкенилен» сам по себе или как часть другого термина, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту, заместителю или группе, которые содержат один или более фрагментов с двойной связью, как описано выше для алкенила, из указанного числа атомов углерода, и имеют два радикальных центра, полученных вследствие удаления двух атомов водорода с одного или разных sp^2 атомов углерода алкеновой функциональной группы или удаления двух атомов водорода с двух отдельных алкеновых функциональных групп в исходном алкене. В некоторых аспектах алкениленовый фрагмент является фрагментом алкенилового радикала, описанного в данном документе, в котором атом водорода был удален с одного или разных sp^2 атомов углерода функциональной группы с двойной связью алкенилового радикала или с sp^2 атома углерода другого фрагмента с двойной связью с получением дирадикала. Как правило, алкениленовые фрагменты включают дирадикалы, имеющие структуру $-C=C-$ или $-C=C-X^1-C=C-$, где X^1 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный насыщенный алкилен по определению в данном документе, который, как правило, представляет собой C_1-C_6 алкилен, который чаще является незамещенным. Число атомов углерода в алкениленовом фрагменте определяется числом sp^2 атомов углерода его алкеновой функциональной группы, которое определяет его как алкениленовый фрагмент, и общим числом непрерывных неароматических атомов углерода, присоединенных к каждому из его sp^2 атомов углерода, не включая какие-либо атомы углерода другого фрагмента или структуры Маркуша, в которых алкенильный фрагмент присутствует как

вариабельная группа. Это число, если не указано иное, находится в диапазоне от 2 до 50 или от 2 до 30, как правило, от 2 до 20 или от 2 до 12, чаще от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Например, C₂-C₈ алкенилен или C₂-C₈ алкенилен означает алкениленовый фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, из которых по меньшей мере два представляют собой sp² атомы углерода, из которых один является двухвалентным или же оба являются одновалентными, которые находятся в конъюгации друг с другом, а C₂-C₆ алкенилен или C₂-C₆ алкенилен означает алкениленовый фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, из которых по меньшей мере два представляют собой sp² атомы углерода, из которых по меньшей мере два представляют собой sp² атомы углерода, из которых один является двухвалентным или же оба являются одновалентными, которые находятся в конъюгации друг с другом. В некоторых аспектах алкениленовый фрагмент представляет собой C₂-C₆ или C₂-C₄ алкенилен, имеющий два sp² атома углерода в конъюгации друг с другом, из которых оба sp² атома углерода являются одновалентными, и в некоторых аспектах является незамещенным. Когда число атомов углерода не указано, алкениленовый фрагмент имеет от 2 до 8 атомов углерода и является незамещенным или замещенным тем же образом, что описан для алкенильного фрагмента.

[150] В контексте данного документа термин «алкинил» сам по себе или как часть другого термина, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту, заместителю или группе, которые содержат одну или более функциональных групп с тройной связью (например, фрагмент -C≡C-) или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 или более, как правило, 1, 2 или 3 такие функциональные группы, чаще одну такую функциональную группу, и в некоторых аспектах могут быть замещенными (т. е. необязательно замещенными) арильным фрагментом, таким как фенил, или алкенильным фрагментом, или связанными нормальными, вторичными, третичными или циклическими атомами углерода, т. е. линейными, разветвленными, циклическими и любыми их комбинациями, если алкинильные заместитель, фрагмент или группа не представляют собой -C≡CH). Алкинильные фрагмент, группа или заместитель, имеющие несколько тройных связей, могут иметь тройные связи, упорядоченные непрерывно или прерывисто с одним или более промежуточными насыщенными или ненасыщенными атомами углерода, или их комбинацию, при условии, что циклическое непрерывное упорядочение тройных связей не образует циклическую конъюгированную систему 4n+2 электронов (т. е. не ароматическую).

[151] Алкинильные фрагмент, группа или заместитель содержат по меньшей мере два sp атома углерода, причем атомы углерода конъюгированы друг с другом, и при этом один из sp атомов углерода связан одинарной связью с другим органическим соединением или структурой Маркуша, с которой он связан. Когда алкинил используется как группа Маркуша (т. е. представляет собой заместитель), алкинил связан одинарной связью с формулой Маркуша или с другим органическим фрагментом, с которым он связан посредством связанного тройной связью атома углерода (т. е. sp атома углерода) концевой

алкиновой функциональной группы. В некоторых аспектах, когда алкинильные фрагмент, группа или заместитель указаны, молекулы включают любые необязательно замещенные алкильные или карбоциклические группы, фрагменты или заместители, описанные в данном документе, которые имеют одну или более *эндо* тройных связей, и при этом одновалентные фрагменты получены вследствие удаления атома водорода с *sp* атома углерода исходного алкинового соединения. Такие одновалентные фрагменты иллюстрируют, без ограничения, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$ и $-C\equiv C-Ph$.

[152] Число атомов углерода в алкинильном заместителе определяется числом *sp* атомов углерода его алкеновой функциональной группы, которое определяет его как алкинильный заместитель, и общим числом непрерывных неароматических атомов углерода, присоединенных к каждому из этих *sp* атомов углерода, не включая какие-либо атомы углерода другого фрагмента или структуры Маркуша, для которых алкенильный фрагмент является вариабельной группой. Это число может варьироваться в диапазоне от 2 до 50, как правило, от 2 до 30, от 2 до 20 или от 2 до 12, чаще от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода, когда функциональная группа с тройной связью 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, из которых по меньшей мере два представляют собой *sp* атомы углерода в конъюгации друг с другом, при этом один из этих 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, из которых по меньшей мере два представляют собой *sp* атомы углерода в конъюгации друг с другом, при этом один из этих атомов углерода является одновалентным. В некоторых аспектах алкинильные заместитель или группа представляют собой C_2-C_6 или C_2-C_4 алкинильный фрагмент, имеющий два *sp* атома углерода в конъюгации друг с другом, при этом один из этих атомов углерода является одновалентным, а в других аспектах алкинильный фрагмент является незамещенным. Когда число атомов углерода не указано, алкинильные фрагмент, группа или заместитель имеют от 2 до 8 атомов углерода. Алкинильный фрагмент может быть замещенным или незамещенным тем же образом, что описан для алкенильного фрагмента, за исключением того, что замещение в одновалентном *sp* атоме углерода не разрешено.

[153] В контексте данного документа термин «арил» сам по себе или как часть другого термина, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту, заместителю или группе, имеющим ароматическую или конденсированную ароматическую кольцевую систему с отсутствием кольцевых гетероатомов, содержащую или состоящую из от 1, 2, 3 или 4 до 6 ароматических колец, каждое из которых независимо необязательно замещено, как правило состоящую из 1-3 ароматических колец, чаще 1 или 2 ароматических колец, каждое из которых независимо необязательно замещено, при этом кольца состоят только из атомов углерода, которые участвуют в циклически конъюгированной системе $4n+2$ электронов (правило Хюккеля),

как правило, 6, 10 или 14 электронов, некоторые из которых могут дополнительно участвовать в экзоциклической конъюгации с гетероатомом (кросс-конъюгированным, например, хинон). Арильные заместители, фрагменты или группы, как правило, образованы шестью, восемью, десятью или более непрерывными ароматическими атомами углерода, вплоть до 24, включая C_6-C_{24} арил, и в некоторых аспектах представляют собой C_6-C_{20} или C_6-C_{12} арил. Арильные заместители, фрагменты или группы необязательно замещены и, в некоторых аспектах, незамещены или замещены 1, 2, 3 или более, как правило, 1 или 2 независимо выбранными заместителями, определенными в данном документе для алкила, алкенила, алкинила или другого фрагмента, описанного в данном документе, включая другой арил или гетероарил с образованием биарила, и другие необязательные заместители, определенные в данном документе. В других аспектах арилы представляют собой C_6-C_{10} арилы, такие как фенил, нафталенил и фенантрил. Поскольку ароматичность в нейтральном арильном фрагменте требует четного числа электронов, понятно, что заданный диапазон для этого фрагмента не будет включать молекулы с нечетным числом ароматических атомов углерода. Когда арил используется как группа Маркуша (т. е. заместитель), арил присоединен к формуле Маркуша или другому органическому фрагменту, с которым он связан посредством ароматического атома углерода арильной группы.

[154] В контексте данного документа термин «гетероциклил» сам по себе или как часть другого термина, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к карбоциклилу, в котором один или более, но не все скелетные атомы углерода с присоединенными к ним атомами водорода в карбоциклической кольцевой системе замещены независимо выбранными гетероатомами или фрагментами гетероатомов, необязательно замещенными, если это разрешено, включая, без ограничения, N/NH, O, S, Se, B, Si и P, при этом два или более гетероатомов или фрагментов гетероатомов, как правило 2, могут быть смежными друг с другом или разделенными одним или более атомами углерода в рамках той же кольцевой системы, как правило, 1-3 атомами углерода. Эти гетероатомы или фрагменты гетероатомов, как правило, представляют собой N/NH, O и S. Гетероциклил, как правило, содержит одновалентный скелетный атом углерода или одновалентный гетероатом или фрагмент гетероатома и имеет в целом от одного до десяти гетероатомов и/или фрагментов гетероатомов, как правило, в целом от 1 до 5 или чаще от 1 до 3 или от 1 до 2, при условии, что не все из скелетных атомов в любом из гетероциклических колец в гетероциклиле представляются собой гетероатомы и/или фрагменты гетероатомов (т. е. по меньшей мере один атом углерода в каждом кольце не замещен, при этом по меньшей мере один замещен в одном из колец), при этом каждый гетероатом или фрагмент гетероатома в кольце(ах) необязательно замещенный, где это разрешено, независимо выбран из группы, состоящей из N/NH, O и S, при условии, что ни одно из колец не содержит два смежных атома O или S. Типовыми гетероциклилами являются гетероарилы, которые вместе называют гетероциклами, и которые приведены в Paquette, Leo A.; «Principles of Modern Heterocyclic Chemistry» (W. A. Benjamin, New York,

1968), в частности в главах 1, 3, 4, 6, 7 и 9; «The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs» (John Wiley & Sons, New York, от 1950 до настоящего времени), в частности в томах 13, 14, 16, 19 и 28; и в J. Am. Chem. Soc. 1960, 82:5545-5473, в частности 5566-5573).

[155] Когда гетероцикл используется как группа Маркуша (т. е. заместитель), насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо гетероциклила присоединено к структуре Маркуша или другому фрагменту, с которым оно связано посредством атома углерода или гетероатома этого гетероциклического кольца, при этом такое присоединение не приводит к нестабильному или неразрешенному формальному состоянию окисления этого атома углерода или гетероатома. В этом контексте гетероцикл представляет собой одновалентный фрагмент, в котором гетероциклическое кольцо гетероциклильной кольцевой системы, определяющее его как гетероцикл, является неароматическим, но может быть конденсировано с карбоциклическим, арильным или гетероарильным кольцом и включает фенил (т. е. бензо)-связанные гетероциклические фрагменты.

[156] Гетероцикл представляет собой C_3-C_{50} или C_3-C_{30} карбоцикл, как правило, C_3-C_{20} или C_3-C_{12} карбоцикл, чаще C_3-C_8 или C_3-C_6 карбоцикл, где 1, 2 или 3 или более, но не все атомы углерода его циклоалкильной кольцевой системы замещены, наряду с присоединенными к ним атомами водорода, как правило, 1, 2, 3, 4 или более, чаще 1 или 2, гетероатомом или фрагментом гетероатома, независимо выбранным из группы, состоящей из N/NH, O и S, необязательно замещенным, где это разрешено, и, таким образом, представляет собой C_3-C_{50} или C_3-C_{30} гетероцикл, как правило, C_3-C_{20} или C_3-C_{12} гетероцикл, чаще C_3-C_6 или C_5-C_6 гетероцикл, в котором нижний индекс указывает общее число скелетных атомов (включая атомы углерода и гетероатомы) гетероциклической кольцевой системы гетероциклила. В некоторых аспектах гетероцикл содержит от 0 до 2 N, от 0 до 2 O или от 0 до 1 S скелетных гетероатомов, необязательно замещенных, или их некоторую комбинацию, при условии, что по меньшей мере один из указанных гетероатомов присутствует в гетероциклической кольцевой системе гетероциклила. Гетероцикл может быть насыщенным или частично ненасыщенным и/или незамещенным или замещенным в скелетном атоме углерода оксо-фрагментом (=O), как в пирролидин-2-оне, и/или в скелетном гетероатоме одним или двумя оксо-фрагментами так, чтобы содержать окисленный гетероатом, как проиллюстрировано, но без ограничения этим, -N(=O), -S(=O)- или -S(=O)₂-. Полностью насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл может быть замещен или дополнительно замещен алкилом, (гетеро)арилом, (гетеро)арилалкилом, алкенилом, алкинилом или другим фрагментом, описанным в данном документе, включая необязательные заместители, определенные в данном документе, или комбинацию 2, 3 или более, как правило, 1 или 2 таких заместителей. В определенных аспектах гетероцикл выбран из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила и пиперазинила.

[157] В контексте данного документа термин «гетероцикло» сам по себе или как часть другого термина, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к гетероциклическому фрагменту, группе или заместителю по определению выше, в которых удален атом водорода из одновалентного атома углерода, атом водорода из другого скелетного атома (атома углерода или азота, если последний присутствует) или электрон из скелетного атома азота, если это разрешено, или электрон из кольцевого атома азота, который не является одновалентным, удален и замещен связью (т. е. является двухвалентным). В некоторых аспектах замещенный второй атом водорода относится к одновалентному атому углерода исходного гетероцикла с образованием, таким образом, спироатома углерода, который в некоторых случаях может прерывать алкильный фрагмент этим карбоциклическим атомом углерода. В таких случаях спироатом углерода относится к числу атомов углерода прерванного алкильного фрагмента, при этом гетероцикло указан как включенный в алкильный фрагмент.

[158] В контексте данного документа термин «арил» сам по себе или как часть другого термина, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к арильному фрагменту, группе или заместителю по определению в данном документе, в которых один или более, но не все ароматические атомы углерода ароматической кольцевой системы арила замещены гетероатомом. Гетероарил, как правило, содержит в целом от одного до четырех скелетных гетероатомов в кольце(ах) гетероарильной кольцевой системы, при условии, что не все из скелетных атомов любой кольцевой системы в гетероариле являются гетероатомами, которые необязательно замещены, если это разрешено, и имеют от 0 до 3 N, от 1 до 3 N или от 0 до 3 N скелетных гетероатомов, как правило, от 0 до 1 O и/или от 0 до 1 S скелетных гетероатомов, при условии, что присутствует по меньшей мере один скелетный гетероатом. Гетероарил может быть моноциклическим, бициклическим или полициклическим. Полициклический гетероарил, как правило, представляет собой C₅-C₅₀ или C₅-C₃₀ гетероарил, чаще C₅-C₂₀ или C₅-C₁₂ гетероарил, бициклический гетероарил, как правило, представляет собой C₅-C₁₀ гетероарил и моноциклический гетероарил, как правило, представляет собой C₅-C₆ гетероарил, где нижний индекс указывает общее число скелетных атомов (включая атомы углерода и гетероатомы) ароматической кольцевой системы гетероарила. В некоторых аспектах гетероарил представляет собой бициклический арильный фрагмент, где 1, 2, 3, 4 или более, как правило, 1, 2 или 3, атомов углерода ароматического(их) кольца(ец) и присоединенных к ним атомов водорода исходного бициклического арильного фрагмента замещены независимо выбранным гетероатомом или фрагментом гетероатома, или представляет собой моноциклический арильный фрагмент, где 1, 2, 3 или более, как правило, 1 или 2, атомов углерода ароматического(их) кольца(ец) и присоединенных к ним атомов водорода исходного моноциклического арильного фрагмента замещены независимо выбранным гетероатомом или фрагментом гетероатома, при этом гетероатом или фрагмент гетероатома необязательно замещен, если это разрешено, включая N/NH, O и S, при условии, что не все из скелетных атомов любой ароматической кольцевой

системы в исходном арильном фрагменте замещены гетероатомами и, чаще, замещены кислородом (-O-), серой (-S-), азотом (=N-) или -NR-, так что гетероатом азота необязательно замещен, где R представляет собой -H, азот-защитную группу или необязательно замещенный C₁-C₂₀ алкил, или представляет собой необязательно замещенный C₆-C₂₄ арил или C₅-C₂₄ гетероарил с образованием гетеробиарила. В других аспектах 1, 2 или 3, атомов углерода ароматического(их) кольца(ец) и присоединенных к ним атомов водорода исходного арильного фрагмента замещены азотом, замещенным другим органическим фрагментом образом, который сохраняет циклическую конъюгированную систему. В других аспектах ароматический углеродный радикал исходного арильного фрагмента замещен ароматическим азотным радикалом. В любых из этих аспектов гетероатом азота, серы или кислорода участвует в конъюгированной системе посредством пи-связывания со смежным атомом в кольцевой системе или посредством неподеленной пары электронов на гетероатоме. В других аспектах гетероарил имеет структуру гетероциклила по определению в данном документе, в которой кольцевая система была ароматизована.

[159] Как правило, гетероарил является моноциклическим, что, в некоторых аспектах, включает 5-членную или 6-членную гетероароматическую кольцевую систему. 5-членный гетероарил представляет собой C₅-гетероарил, содержащий от 1 до 4 ароматических атомов углерода и необходимое количество ароматических гетероатомов в гетероароматической кольцевой системе. 6-членный гетероарил представляет собой C₆ гетероарил, содержащий от 1 до 5 ароматических атомов углерода и необходимое количество ароматических гетероатомов в гетероароматической кольцевой системе. Гетероарины, которые являются 5-членными, имеют четыре, три, два или один ароматический гетероатом, а гетероарины, которые являются 6-членными, включают гетероарины, имеющие пять, четыре, три, два или один ароматический гетероатом.

[160] C₅-гетероарины, также называемые 5-членными гетероарилами, представляют собой одновалентные фрагменты, полученные вследствие удаления атома водорода со скелетного ароматического атома углерода или электрона со скелетного ароматического гетероатома, если это разрешено, из исходного ароматического гетероциклического соединения, которое в некоторых аспектах выбрано из группы, состоящей из пиррола, фурана, тиофена, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, имидазола, пиразола, триазола и тетразола. В других аспектах исходный гетероцикл выбран из группы, состоящей из тиазола, имидазола, оксазола и триазола, и, как правило, представляет собой тиазол или оксазол, чаще тиазол.

[161] C₆-гетероарины, которые являются 6-членными, представляют собой одновалентные фрагменты, полученные вследствие удаления атома водорода с ароматического атома углерода или электрона с ароматического гетероатома, если это разрешено, из исходного ароматического гетероциклического соединения, которое в определенных аспектах выбрано из группы, состоящей из пиридина, пиридазина, пиримидина и триазина. Гетероарил может быть замещен или дополнительно замещен

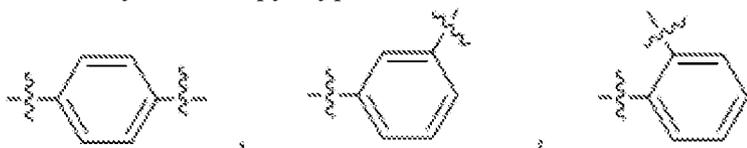
алкилом, (гетеро)арилалкилом, алкенилом или алкинилом, или арилом или другим гетероарилом с образованием биарила, или другими фрагментами, описанными в данном документе, включая необязательные заместители, определенные в данном документе, или комбинацию 2, 3 или более, как правило, 1 или 2 таких заместителей.

[162] В контексте данного документа термин «арилалкил» или «гетероарилалкил», сам по себе или как часть другого термина, относится к арильному или гетероарильному фрагменту, связанному с алкильным фрагментом, т. е. (арил)-алкилу-, где алкил и алкильные группы соответствуют описанию выше. Как правило, арилалкил представляет собой фрагмент, группу или заместитель (C₆-C₂₄ арил)-C₁-C₁₂ алкил-, а гетероарилалкил представляет собой фрагмент, группу или заместитель (C₅-C₂₄ гетероарил)-C₁-C₁₂ алкил-. Когда (гетеро)арилалкил используется как группа Маркуша (т. е. заместитель), алкильный фрагмент (гетеро)арилалкила присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством sp³ атома углерода своего алкильного фрагмента. В некоторых аспектах арилалкил представляет собой (C₆-C₂₄ арил)-C₁-C₁₂ алкил- или (C₆-C₂₀ арил)-C₁-C₂₀ алкил-, как правило, (C₆-C₁₂ арил)-C₁-C₁₂ алкил- или (C₆-C₁₀ арил)-C₁-C₁₂ алкил-, чаще (C₆-C₁₀ арил)-C₁-C₆ алкил-, которые иллюстрирует, без ограничения, C₆H₅-CH₂-, C₆H₅-CH(CH₃)CH₂- и C₆H₅-CH₂-CH(CH₂CH₂CH₃)-. (Гетеро)арилалкил может быть незамещенным или замещенным тем же образом, что описан для (гетеро)арильных и/или алкильных фрагментов.

[163] В контексте данного документа термин «арилен» или «гетероарилен» сам по себе или как часть другого термина, если иное не указано или не подразумевается контекстом, представляет собой ароматический или гетероароматический дирадикальный фрагмент, который образует две ковалентные связи (т. е. является двухвалентным) в другом органическом фрагменте, для которого связи имеют орто-, мета- или пара-конфигурацию. Арилен и некоторые гетероарилены включают двухвалентные молекулы, полученные вследствие удаления атома водорода из исходных арильных или гетероарильных фрагмента, группы или заместителя по определению в данном документе. Другие гетероарилены представляют собой двухвалентные молекулы, в которых атомы водорода были удалены с двух разных ароматических атомов углерода исходного ароматического гетероцикла с образованием дирадикальной молекулы, или получены вследствие удаления атома водорода с ароматического атома углерода или гетероатома и другого атома водорода или электрона с другого ароматического гетероатома исходного ароматического гетероцикла с образованием дирадикальной молекулы, в которой один ароматический атом углерода и один ароматической гетероатом является одновалентным или каждый из двух разных ароматических гетероатомов является одновалентным. Гетероарилен дополнительно включает те, в которых гетероатом(ы) и/или фрагмент(ы) гетероатома(ов) замещают один или более, но не все ароматические атомы углерода исходного арилена.

[164] Неограничивающие типовые арилены, которые необязательно замещены в оставшихся позициях, представляют собой фенил-1,2-ен, фенил-1,3-ен и фенил-1,4-ен, как

показано в следующих структурах:



[165] В контексте данного документа термин «гетероалкил» сам по себе или в комбинации с другим термином, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к необязательно замещенному линейному или разветвленному углеводу, полностью насыщенному или содержащему от 1 до 3 степеней ненасыщенности и имеющему от 1 до 12 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, как правило, от 1 до 5 гетероатомов, чаще один или два гетероатома или фрагмента гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N/NH, Si и S, необязательно замещенных, где это разрешено, и включает каждый атом азота и серы, независимо необязательно окисленный до N-оксида, сульфоксида или сульфона, или где один или более атомов азота необязательно замещены или кватернизированы. Гетероатом(ы) или фрагмент(ы) гетероатомов O, N/NH, S и/или Si могут быть размещены в любой внутренней позиции гетероалкильной группы или в концевой позиции необязательно замещенной алкильной группы гетероалкила. В некоторых аспектах гетероалкил является полностью насыщенным или содержит 1 степень ненасыщенности и содержит от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 2 гетероатомов, а в других аспектах гетероалкил является незамещенным. Неограничивающие примеры представляют собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. До двух гетероатомов могут быть последовательными, как проиллюстрировано $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

[166] Гетероалкил, как правило, обозначают по числу его последовательных гетероатомов и неароматических атомов углерода, которые включают последовательные атомы углерода, присоединенные к гетероатомам, если не указано иное (например, как описано для аминоалкила) или иное не следует из контекста. Таким образом, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ оба представляют собой C_4 -гетероалкилы, а $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ оба представляют собой C_5 гетероалкилы. Гетероалкил может быть замещенным или незамещенным (т. е. необязательно замещенным) в своем гетероатоме или компоненте гетероатома любым из фрагментов, описанных в данном документе, включая необязательный заместитель по определению в данном документе, и/или в своем алкильном компоненте 1-4 или более, как правило, 1-3 или 1 или 2 независимо выбранными фрагментами, описанными в данном документе, включая необязательный(е) заместитель(и) по определению в данном документе, исключая алкил, (гетеро)арилалкил, алкенил, алкинил, другой гетероалкил или любой другой фрагмент, когда замещенный алкенил будет отличаться по числу последовательных неароматических атомов углерода от незамещенного аминоалкила.

[167] В контексте данного документа термин «гидроксиалкил» сам по себе или в комбинации с другим термином, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к алкильным фрагменту, группе или заместителю, имеющим гидроксильный радикал на месте одного или более атомов водорода. В некоторых аспектах один или два атома водорода замещены гидроксильным заместителем в гидроксиалкильной группе. Гидроксиалкил, как правило, обозначают по числу последовательных атомов углерода его алкильного или алкиленового фрагмента. Таким образом, C_1 гидроксиалкил иллюстрирует, без ограничения $-CH_2OH$, а C_2 гидроксиалкил иллюстрирует, без ограничения $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2(OH)CH_3$.

[168] Аминоалкил по определению в данном документе представляет собой типовой гетероалкил, в котором концевой атом углерода алкильного фрагмента, отличный от его одновалентного атома углерода, замещен аминогруппой. В случае, когда он указан как заместитель структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которым он связан, одновалентный атом углерода алкильного фрагмента присоединен к другому органическому фрагменту, с которым он должен быть связан, который, как правило, представляет собой другой атом углерода, чем присоединенный к аминогруппе. Аминоалкил отличается от других гетероалкилов указанием в нумерации только числа последовательных атомов углерода его алкиленового фрагмента.

[169] В контексте данного документа термин «гетероалкилен» сам по себе или в комбинации с другим термином, если иное не указано или не подразумевается контекстом, означает двухвалентную группу, полученную из гетероалкила (как обсуждается выше) вследствие удаления атома водорода или электрона гетероатома из исходного гетероалкила с получением двухвалентного фрагмента, иллюстрируемого, без ограничения, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ и $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$. В случае гетероалкилена его гетероатомы могут быть внутренними или могут занимать любой или оба конца его необязательно замещенной алкиленовой цепи так, что один или оба этих гетероатома являются одновалентными. Когда гетероалкилен является компонентом линкерного звена, разрешены обе ориентации этого компонента в линкерном звене, если иное не указано или не подразумевается контекстом. Гетероалкилен, как правило, обозначают по числу его последовательных гетероатомов и неароматических атомов углерода, которые включают последовательные атомы углерода, присоединенные к гетероатомам, если не указано иное или иное не следует из контекста. Алкилендиамин представляет собой гетероалкилен, в котором два одновалентных атома углерода алкилена замещены аминогруппами так, что каждый из их атомов азота является одновалентным, и отличается от других гетероалкиленов указанием в нумерации только числа последовательных атомов углерода его алкиленового фрагмента.

[170] В контексте данного документа термин «аминоалкил» сам по себе или в комбинации с другим термином, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к фрагменту, группе или заместителю, имеющим основной атом азота, связанный с одним концом радикала алкиленового фрагмента по определению

выше, с получением первичного амина, в котором основной атом азота дополнительно не замещен, или с получением 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 этот алкил является незамещенным. В других аспектах основной атом азота вместе с его заместителями определяет необязательно замещенный C_3 - C_8 гетероциклический, содержащий основной атом азота как скелетный атом, как правило, в форме азот-содержащего C_3 - C_6 или C_5 - C_6 гетероциклила, необязательно замещенного. Когда аминоалкил используется как переменная группа для структуры Маркуша, алкиленовый фрагмент аминоалкила присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, посредством sp^3 атома углерода этого фрагмента, который, в некоторых аспектах, является другим концом радикала вышеупомянутого алкилена. Аминоалкил, как правило, обозначают по числу последовательных атомов углерода его алкиленового фрагмента. Таким образом, C_1 аминоалкил иллюстрирует, без ограничения, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$ и $-CH_2N(CH_3)_2$, а C_2 аминоалкил иллюстрирует, без ограничения, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$ и $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[171] В контексте данного документа, если иное не указано или не подразумевается контекстом, «необязательно замещенный алкил», «необязательно замещенный алкенил», «необязательно замещенный алкинил», «необязательно замещенный арилалкил», «необязательно замещенный гетероцикл», «необязательно замещенный арил», «необязательно замещенный гетероарил», «необязательно замещенный гетероарилалкил» и подобные термины относятся к алкилу, алкенилу, алкинилу, арилалкилу, гетероциклу, арилу, гетероарилу, гетероарилалкилу или другим заместителю, фрагменту или группе по определению или описанию в данном документе, где атом(ы) водорода этих заместителя, фрагмента или группы был(и) необязательно замещен(ы) другим(и) фрагментом(ами) или группой(ами) или где ациклическая углеродная цепь, которая содержит один из этих заместителей, фрагментов или групп, прерывается замещением атома(ов) углерода этой цепи другим(и) фрагментом(ами) или группой(ами). В некоторых аспектах алкеновая функциональная группа замещает два последовательных sp^3 атома углерода алкильного заместителя, при условии, что углеродный радикал алкильного фрагмента не замещен, при этом необязательно замещенный алкил становится ненасыщенным алкильным заместителем.

[172] Необязательные заместители, замещающие атом(ы) водорода в любых из вышеуказанных заместителей, фрагментов или групп, независимо выбраны 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, что включает $-NH_2$ и моно-, ди- и тризамещенные аминогруппы, и их защищенных производных, или выбраны 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 пролекарственного фрагмента, или два R^{op} вместе с гетероатомом, к которому они присоединены, определяют C_3-C_{24} гетероциклил; а 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.

[173] Как правило, необязательные заместители, которые присутствуют, выбраны из группы, состоящей из -X, -OH, $-OR^{op}$, -SH, $-SR^{op}$, $-NH_2$, $-NH(R^{op})$, $-NR'(R^{op})_2$, $-N(R^{op})_3$, =NH, =NR^{op}, -CX₃, -CN, -NO₂, $-NR'C(=O)H$, $NR'C(=O)R^{op}$, -CO₂H, -C(=O)H, $-C(=O)R^{op}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NR'R^{op}$, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')(R^{op})$, $-S(=O)_2OR'$, $-S(=O)R^{op}$, $-C(=S)R^{op}$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)N(R')R^{op}$, $-C(=NR')N(R^{op})_2$ и их солей, где каждый X независимо выбран из группы, состоящей из -F и -Cl, где R^{op} , как правило, 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; а R' независимо выбран из группы, как правило, 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} .

[174] Чаще необязательные заместители, которые присутствуют, выбраны из группы, состоящей из -X, $-R^{op}$, -OH, $-OR^{op}$, $-NH_2$, $-NH(R^{op})$, $-N(R^{op})_2$, $-N(R^{op})_3$, -CX₃, -NO₂, -NHC(=O)H, -NHC(=O)R^{op}, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{op}$, $-C(=O)N(R^{op})_2$, -CO₂H, -CO₂R^{op}, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^{op}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(R^{op})$, $-C(=O)N(R^{op})_2$, $-C(=NR')NH_2$, $-C(=NR')NH(R^{op})$, $-C(=NR')N(R^{op})_2$, защитной группы и их солей, где каждый X представляет собой -F, где 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; а R' выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила и защитной группы, независимо выбранной из R^{op} .

[175] В некоторых аспектах необязательный заместитель, который присутствует, выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(R^{op})$, $-N(R^{op})_2$, $-N(R^{op})_3$, $-C(=NR')NH_2$, $-C(=NR')NH(R^{op})$ и $-C(=NR')N(R^{op})_2$, где R' и R^{op} соответствуют определению для любых из групп R' или R^{op} выше. В некоторых из этих аспектов заместители R' и/или R^{op} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, обеспечивают основную функциональную группу основного звена (OЗ), как когда R^{op} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила. Алкиленовые, карбоциклические, карбоцикло-, арильные, ариленовые, гетероалкильные, гетероалкиленовые, гетероциклические, гетероцикло-, гетероарильные и гетероариленовые группы, описанные выше, аналогично являются замещенными или незамещенными, за исключениями, при наличии, описанными в определении этих фрагментов.

[176] Другие необязательные заместители замещают атом углерода в ациклической

углеродной цепи алкильных или алкиленовых фрагмента, группы или заместителя с обеспечением C₃-C₁₂ гетероалкила или C₃-C₁₂ гетероалкилена и в этих целях, как правило, выбраны 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, необязательно замещенных, где -NH- представляет собой необязательно замещенный фрагмент гетероатома за счет замещения атома водорода независимо выбранным заместителем из группы, описанной выше для необязательного заместителя -NH-.

[177] В контексте данного документа термин «необязательно замещенный гетероатом» сам по себе или в комбинации с другим термином, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к гетероатому или фрагменту гетероатома в функциональной группе или другом органическом фрагменте, в котором гетероатом дополнительно не замещен или замещен любым из вышеупомянутых фрагментов, имеющих одновалентный атом углерода, включая, но не ограничиваясь этим, алкил, циклоалкил, алкенил, арил, гетероциклил, гетероарил, гетероалкил и (гетеро)арилалкил-, или окислен вследствие замещения одним или двумя заместителями =O. В некоторых аспектах «необязательно замещенный гетероатом» относится к ароматическому или неароматическому фрагменту -NH-, который является замещенным или в котором атом водорода замещен любым из вышеупомянутых заместителей. В других аспектах «необязательно замещенный гетероатом» относится к ароматическому скелетному атому азота гетероарила, в котором электрон этого гетероатома замещен любым из вышеупомянутых заместителей. Чтобы охватить оба этих аспекта, гетероатом азота иногда называют необязательно замещенным N/NH.

[178] Следовательно, в некоторых аспектах необязательный заместитель атома азота, который присутствует, выбран из группы, состоящей из 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-, необязательно замещенного, согласно определению этих терминов в данном документе. В других аспектах необязательные заместители атома азота, которые присутствуют, независимо выбраны из группы, состоящей из 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-, необязательно замещенного, 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-.

[179] Когда необязательно замещенный атом азота является точкой ковалентного присоединения пептидного расщепляемого звена к РАВ или фрагменту РАВ-типа самоуничтожающегося спейсерного звена, иногда обозначаемого J, необязательный заместитель этого атома азота, при наличии, ограничен таким, который имеет присоединенный к нему одновалентный sp³ атом углерода, который не оказывает негативного влияния на электронодонорную способность атома азота по сравнению с

незамещенным атомом азота, поскольку его электронодонорная способность восстанавливается при расщеплении расщепляемого звена так, чтобы сделать возможным самоуничтожение для высвобождения лекарственного звена в виде свободного лекарственного препарата.

[180] В контексте данного документа термин «О-связанный фрагмент» сам по себе или в комбинации с другим термином, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к фрагменту, группе или заместителю, которые присоединены к структуре Маркуша или другому органическому фрагменту, с которым они связаны, напрямую посредством атома кислорода О-связанного фрагмента. Одновалентный О-связанный фрагмент присоединен посредством одновалентного атома кислорода и, как правило, представляет собой -ОН, -ОС(=О)R^b (ацилокси), где R^b представляет собой -Н, необязательно замещенный насыщенный C₁-C₂₀ алкил, необязательно замещенный ненасыщенный C₁-C₂₀ алкил, необязательно замещенный C₃-C₂₀ циклоалкил, при этом циклоалкильный фрагмент является насыщенным или частично ненасыщенным, необязательно замещенный C₃-C₂₀ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₂₀ алкинил, необязательно замещенный C₆-C₂₄ арил, необязательно замещенный C₅-C₂₄ гетероарил или необязательно замещенный C₃-C₂₄ гетероциклил, или R^b представляет собой необязательно замещенный C₁-C₁₂ алкил, необязательно замещенный C₃-C₁₂ циклоалкил, необязательно замещенный C₃-C₁₂ алкенил или необязательно замещенный C₂-C₁₂ алкинил, и при этом одновалентный О-связанный фрагмент дополнительно включает эфирные группы, которые представляют собой фрагменты C₁-C₁₂ алкилокси (т. е. C₁-C₁₂ алифатический эфир), необязательно замещенные, при этом алкильный фрагмент является насыщенным или ненасыщенным.

[181] В других аспектах одновалентный О-связанный фрагмент представляет собой одновалентный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из необязательно замещенного фенокси, необязательно замещенного C₁-C₈ алкилокси (т. е. C₁-C₈ алифатического эфира) и -ОС(=О)R^b, где R^b представляет собой необязательно замещенный C₁-C₈ алкил, который, как правило, является насыщенным, или представляет собой C₃-C₈ алкил, необязательно замещенный.

[182] В других аспектах О-связанный фрагмент представляет собой одновалентный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из -ОН и насыщенного C₁-C₆ алкильного эфира, ненасыщенного C₃-C₆ алкильного эфира, необязательно замещенного, и -ОС(=О)R^b, где R^b, как правило, представляет собой C₁-C₆ насыщенный алкил, C₃-C₆ ненасыщенный алкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₂-C₆ алкенил или фенил, необязательно замещенный, или выбран из группы, исключаяющей -ОН и/или фенил, или R^b представляет собой одновалентный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из C₁-C₆ насыщенного алкила, C₃-C₆ ненасыщенного алкила и C₂-C₆ алкенила, необязательно замещенного, или одновалентный О-связанный фрагмент представляет собой незамещенный О-связанный заместитель, выбранный из группы, состоящей из насыщенного C₁-C₆ алкильного эфира, ненасыщенного C₃-C₆ алкильного эфира и -ОС(=О)R^b, где R^b представляет собой

незамещенный насыщенный C₁-C₆ алкил или незамещенный ненасыщенный C₃-C₆ алкил.

[183] Другие примеры O-связанных заместителей приведены в определениях карбамата, эфира и карбоната в данном документе, в которых одновалентный атом кислорода карбаматной, эфирной или карбонатной функциональной группы связан со структурой Маркуша или другим органическим фрагментом, с которым он связан.

[184] В других аспектах O-связанный с углеродом 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.

[185] В контексте данного документа термин «галоген» сам по себе или в комбинации с другим термином, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к фтору, хлору, бромю или йоду и, как правило, представляет собой -F или -Cl.

[186] В контексте данного документа термин «защитная группа» сам по себе или в комбинации с другим термином, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к фрагменту, который предотвращает или существенно снижает способность атома или функциональной группы, с которой он связан, принимать участие в нежелательных реакциях. Типичные защитные группы приведены в Greene (1999), «Protective groups in organic synthesis, 3rd ed.», Wiley Interscience. Защитные группы для гетероатомов, таких как кислород, сера и азот, иногда используют, чтобы минимизировать нежелательные реакции с электрофильными соединениями. В ином случае защитную группу используют, чтобы снизить или устранить нуклеофильность и/или основность незащищенного гетероатома. Неограничивающие примеры защищенного кислорода проиллюстрированы -OR^{PR}, где R^{PR} представляет собой защитную группу для гидроксила, причем гидроксил, как правило, защищен как сложный эфир (например, ацетат, пропионат или бензоат). Другие защитные группы для гидроксила позволяют избежать его влияния на нуклеофильность металлорганических реагентов или других реагентов с высокой основностью, для чего гидроксил, как правило, защищен как эфир, включая, без ограничения, алкильные или гетероциклические эфиры, (например, метильные или тетрагидропиранильные эфиры), алкоксиметильные эфиры (например, метоксиметильные или этоксиметильные эфиры), необязательно замещенные арильные эфиры и силильные эфиры (например, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), трет-бутилдиметилсилил (TBS/TBDMS), триизопропилсилил (TIPS) и [2-(триметилсилил)этокси]-метилсилил (SEM)). Азотные защитные группы включают группы для первичных или вторичных аминов как в -NHR^{PR} или -N(R^{PR})₂, где по меньшей мере один R^{PR} представляет собой защитную группу атома азота или оба R^{PR} вместе определяют защитную группу атома азота.

[187] Защитная группа подходит для защиты, когда она способна предотвращать или по существу не допускать нежелательные побочные реакции и/или преждевременную потерю защитной группы в реакционных условиях, требуемых для осуществления

необходимых химических преобразований в некотором месте в молекуле, и во время очистки новообразованной молекулы при необходимости, и может быть удалена в условиях, которые не оказывают негативного влияния на структуру или стереохимическую целостность этой новообразованной молекулы. В некоторых аспектах подходящими защитными группами являются описанные выше для защиты функциональных групп. В других аспектах подходящая защитная группа представляет собой защитную группу, используемую в реакциях пептидного сочетания. Например, подходящая защитная группа для основного атома азота ациклического или циклического основного звена представляет собой кислотолabile карбаматную защитную группу, такую как трет-бутилоксикарбонил (BOC).

[188] В контексте данного документа термин «сложный эфир» сам по себе или в комбинации с другим термином, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к заместителю, фрагменту или группе, имеющим структуру -C(=O)-O- , определяющую сложноэфирную функциональную группу, в которой карбонильный атом углерода этой структуры напрямую не связан с другим гетероатомом, но напрямую связан с атомом водорода или другим атомом углерода органического фрагмента, с которым он связан, и при этом одновалентный атом кислорода присоединен к тому же органическому фрагменту в другом атоме углерода с образованием лактона, или к структуре Маркуша, или к некоторому другому органическому фрагменту. Как правило, сложные эфиры, помимо сложноэфирной функциональной группы, содержат или состоят из органического фрагмента, содержащего от 1 до 50 атомов углерода, как правило, 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), как правило, от 0 до 2 гетероатомов, при этом органический фрагмент связан со структурой -C(=O)-O- (т. е. посредством сложноэфирной функциональной группы) так, чтобы обеспечить структуру, имеющую формулу органический фрагмент- -C(=O)-O- или -C(=O)-O- органический фрагмент.

[189] Когда сложный эфир представляет собой заместитель или переменную группу структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которыми он связан, этот заместитель связан со структурой или органическим фрагментом посредством одновалентного атома кислорода сложноэфирной функциональной группы так, чтобы это был одновалентный O-связанный заместитель, которые иногда называют ацилокси. В таких случаях органический фрагмент, присоединенный к карбонильному атому углерода сложноэфирной функциональной группы, как правило, представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ алкинил, $\text{C}_6\text{-C}_{24}$ арил, $\text{C}_5\text{-C}_{24}$ гетероарил, $\text{C}_3\text{-C}_{24}$ гетероциклил или представляет собой замещенное производное любого из них, например, имеющее 1, 2, 3 или 4 заместителя, как правило, представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ алкинил, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ гетероарил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ гетероциклил или замещенное производное любого из них, например, имеющее 1, 2 или 3 заместителя, или представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкинил или фенил или замещенное производное

любого из них, например, имеющее 1 или 2 заместителя, при этом каждый независимо выбранный заместитель соответствует определению в данном документе для необязательных алкильных заместителей или представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил или незамещенный C_2 - C_6 алкенил.

[190] Типовыми сложными эфирами, как пример, но не ограничение, являются ацетатные, пропионатные, изопропионатные, изобутиратные, бутиратные, валератные, изовалератные, капроатные, изокапроатные, гексаноатные, гептаноатные, октаноатные, фенилацетатные сложные эфиры и бензоатные сложные эфиры, или имеющие структуру $-OC(=O)R^b$, где R^b соответствует определению для ацилокси O -связанных заместителей и, как правило, выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, 2-метилпроп-1-ила, 2,2-диметилпроп-1-ила, проп-2-ен-1-ила и винила.

[191] В контексте данного документа термин «эфир» сам по себе или в комбинации с другим термином, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту, группе или заместителю, которые содержат 1, 2, 3, 4 или более фрагментов $-O-$ (т. е. окси), которые не связаны с карбонильным(и) фрагментом(ами), как правило 1 или 2, при этом два фрагмента $-O-$ не являются непосредственно смежными (т. е. напрямую соединенными) друг с другом. Как правило, эфир содержит формулу $-O-$ органический фрагмент, где органический фрагмент соответствует описанию для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, или описанию в данном документе для необязательно замещенной алкильной группы. Когда эфир указан как заместитель или переменная группа структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которыми он связан, атом кислорода эфирной функциональной группы присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, и иногда обозначен как «алкокси»-группа, которая является типовым O -связанным заместителем. В некоторых аспектах эфирный O -связанный заместитель представляет собой C_1 - C_{20} алкокси или C_1 - C_{12} алкокси, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями, как правило 1, 2 или 3, в других аспектах представляет собой C_1 - C_8 алкокси или C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбранный заместитель соответствует определению в данном документе для необязательных алкильных заместителей, а в других аспектах эфирный O -связанный заместитель представляет собой незамещенный насыщенный или ненасыщенный C_1 - C_4 алкокси, такой как, как пример, но не ограничение, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и аллилокси (т. е. $-OCH_2CH=CH_2$).

[192] В контексте данного документа термин «амид» сам по себе или в комбинации с другим термином, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к фрагменту, имеющему необязательно замещенную функциональную группу, имеющую структуру $R-C(=O)N(R^c)-$ или $-C(=O)N(R^c)_2$, к карбонильному атому углерода которой напрямую не присоединен ни один другой гетероатом, и при этом каждый R^c независимо представляет собой водород, защитную группу или независимо выбранный органический фрагмент, а R представляет собой водород или органический фрагмент, причем

органический фрагмент, независимо выбранный из R^c , соответствует описанию в данном документе для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, или описанию в данном документе для необязательно замещенной алкильной группы. Когда амид указан как заместитель или переменная группа структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которыми он связан, амидный атом азота или карбонильный атом углерода амидной функциональной группы связан с этой структурой или другим органическим фрагментом. Амиды, как правило, получают путем конденсации галоидангидрида, такого как хлорангидрид, с молекулой, содержащей первичный или вторичный амин. В альтернативном варианте используют реакции сочетания амидов, хорошо известные в области пептидного синтеза, которые в некоторых аспектах осуществляют через активированный сложный эфир содержащей карбоновую кислоту молекулы. Примеры получения амидных связей с помощью методов пептидного сочетания приведены в 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. Реагенты, используемые при получении активированных карбоновых кислот, приведены в Han, et al. «Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis» Tet. (2004) 60: 2447-2476.

[193] Таким образом, в некоторых аспектах амиды получают посредством проведения реакции карбоновой кислоты с амином в присутствии агента для сочетания. В контексте данного документа «в присутствии агента для сочетания» включает приведение карбоновой кислоты в контакт с агентом для сочетания, превращая, таким образом, кислоту в ее активированное производное, такое как активированный сложный эфир или смешанный ангидрид, с или без выделения полученного активированного производного кислоты, с последующим или одновременным приведением в контакт полученного активированного производного с амином. В некоторых случаях активированное производное получают *in situ*. В других случаях активированное производное можно выделять для удаления любых нежелательных примесей.

[194] В контексте данного документа термин «карбонат» сам по себе или в комбинации с другим термином, если иное не указано или не подразумевается контекстом, означает заместитель, фрагмент или группу, которые содержат функциональную группу, имеющую структуру $-O-C(=O)-O-$, которая определяет карбонатную функциональную группу. Как правило, в контексте данного документа карбонатные группы состоят из органического фрагмента, связанного со структурой $-O-C(=O)-O-$, причем органический фрагмент соответствует описанию в данном документе для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, например, органический фрагмент- $O-C(=O)-O-$. Когда карбонат указан как заместитель или переменная группа структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которыми он связан, один из одновалентных атомов кислорода карбонатной функциональной группы присоединен к этой структуре или органическому фрагменту, а другой связан с атомом углерода другого органического фрагмента, описанного ранее для

органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, или соответствует описанию в данном документе для необязательно замещенной алкильной группы. В таких случаях карбонат является типовым O-связанным заместителем.

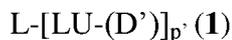
[195] В контексте данного документа термин «карбамат» сам по себе или в комбинации с другим термином, если иное не указано или не подразумевается контекстом, означает заместитель, фрагмент или группу, которые содержат необязательно замещенную карбаматную функциональную группу, имеющую структуру, представленную $-O-C(=O)N(R^c)-$, 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 независимо выбранные необязательно замещенные алкилы являются типовыми заместителями карбаматной функциональной группы, и, как правило, представляют собой C_1-C_{12} алкил или C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный, чаще C_1-C_6 алкил или C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный, где каждый R^c является независимо выбранным, при этом независимо выбранный R^c представляет собой водород, защитную группу или органический фрагмент, причем органический фрагмент соответствует описанию в данном документе для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, или соответствует описанию в данном документе для необязательно замещенной алкильной группы. Как правило, карбаматные группы дополнительно состоят из органического фрагмента, независимо выбранного из R^c , причем органический фрагмент соответствует описанию в данном документе для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, связанного посредством структуры $-O-C(=O)-N(R^c)-$, при этом полученная структура имеет формулу органический фрагмент- $O-C(=O)-N(R^c)-$ или $-O-C(=O)-N(R^c)-$ органический фрагмент. Когда карбамат указан как заместитель или переменная группа структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которыми он связан, одновалентный атом кислорода (O-связанный) или азота (N-связанный) карбаматной функциональной группы присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан. Связь карбаматного заместителя либо указана явно (N- или O-связанный), либо подразумевается контекстом, в котором упоминается заместитель. O-связанные карбаматы, описанные в данном документе, представляют собой типовые одновалентные O-связанные заместители.

[196] В контексте данного документа термин «конъюгат лиганд-лекарственный препарат», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к конструкции, состоящей из лигандного звена (L), включающего или соответствующего по структуре нацеливающему агенту, и лекарственного звена (D), включающего или соответствующего по структуре свободному лекарственному препарату, при этом L и D связаны друг с другом посредством линкерного звена (LU), при этом конъюгат лиганд-лекарственный препарат способен селективно связываться с целевым фрагментом целевой клетки. Термин «конъюгат лиганд-лекарственный препарат» (LDC) в одном аспекте относится к множеству (т. е. композиции) отдельных соединений конъюгата, имеющих одинаковое или в некоторой степени разное число лекарственных звеньев ауристатина,

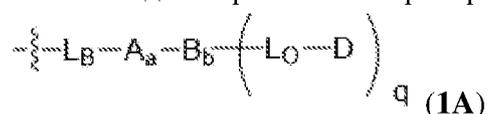
конъюгированных с каждым лигандным звеном и/или участком на лигандном звене, к которому конъюгированы лекарственные звенья. В некоторых аспектах этот термин относится к набору (т. е. совокупности или множеству) соединений конъюгата, имеющих по существу одинаковое лигандное звено и одинаковые лекарственное звено и линкерное звено, которые в некоторых аспектах имеют разные нагрузку и/или распределение фрагментов лекарственный препарат ауристатин - линкер, присоединенных к каждому остатку антитела (как, например, когда число лекарственных звеньев любых двух соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат во множестве таких соединений является одинаковым, но расположение их сайтов присоединения к лигандному звену является разным). В этих случаях конъюгат лиганд-лекарственный препарат описывается средней лекарственной нагрузкой соединений конъюгата.

[197] Среднее число лекарственных единиц на лигандное звено в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат представляет собой среднее число для совокупности соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, иногда обозначаемое нижним индексом p , что в некоторых аспектах отображает распределение этих соединений, отличающихся преимущественно числом конъюгированных с лигандным звеном лекарственных звеньев и/или их расположением на лигандном звене, к которому они конъюгированы.

[198] Соединение конъюгата лиганд-лекарственный препарат само по себе или в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат по настоящему изобретению, как правило, представлено структурой формулы 1:



[199] или ее соли, которая в некоторых аспектах представляет собой фармацевтически приемлемую соль, где L представляет собой лигандное звено; LU представляет собой линкерное звено; нижний индекс p представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 24; и D' представляет от 1 до 4 лекарственных звеньев. В некоторых аспектах лигандное звено включает или соответствует по структуре антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, определяя, таким образом, лигандное звено на основе антитела. В этих аспектах лигандное звено на основе антитела способно селективно связываться с антигеном целевой клетки с последующим высвобождением свободного лекарственного препарата, при этом целевой антиген в одном аспекте представляет собой антиген раковой клетки, селективно распознаваемый лигандным звеном на основе антитела, и подлежит интернализации указанной раковой клеткой вместе со связанным соединением ADC после указанного связывания с инициацией внутриклеточного высвобождения свободного лекарственного препарата после указанной интернализации. В любом из этих аспектов каждый фрагмент лекарственный препарат-линкер в соединении конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеет структуру по формуле 1A:



[200] или ее соли, которая в некоторых аспектах представляет собой фармацевтически приемлемую соль, где D в каждом фрагменте лекарственный препарат-линкер представляет собой лекарственное звено; волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к L; L_B представляет собой фрагмент, ковалентно связывающий линкер; A представляет собой первое необязательное звено растяжения; нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно; B представляет собой необязательное звено разветвления; нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B, соответственно; L_O представляет собой вторичный линкерный фрагмент; D представляет собой лекарственное звено, при этом лекарственное звено соответствует по структуре свободному лекарственному препарату; и нижний индекс q представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 4,

[201] при этом композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, состоящая из распределения или набора соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, представлена структурой формулы 1, в которой нижний индекс p' заменен нижним индексом p, причем нижний индекс p является числом в диапазоне от около 2 до около 24.

[202] В контексте данного документа термин «лигандное звено», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к нацеливающему фрагменту композиции или соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат, который способен селективно связываться со своим когнатным целевым фрагментом и включает или соответствует структуре нацеливающего агента. Лигандное звено (L) включает, без ограничения, звенья из рецепторных лигандов, антител к антигенам клеточной поверхности и субстратов переносчиков. В некоторых аспектах рецептор, антиген или переносчик, подлежащий связыванию соединением конъюгата композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат присутствует в большем количестве на аномальных клетках в противоположность нормальным клеткам так, чтобы обеспечивать необходимое улучшение переносимости или снижать потенциальную возможность появления одного или более нежелательных явлений, которые связаны с введением лекарственного препарата в неконъюгированной форме. В других аспектах рецептор, антиген или переносчик, подлежащий связыванию лигандным звеном соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат присутствует в большем количестве на нормальных клетках вблизи аномальных клеток в противоположность нормальным клеткам, которые находятся на удалении от местонахождения аномальных клеток, так, чтобы оказывать селективное воздействие лекарственного препарата на расположенные вблизи аномальные клетки. Различные аспекты лигандных звеньев, включая лигандные звенья на основе антител, дополнительно описаны вариантами осуществления изобретения.

[203] В контексте данного документа термин «нацеливающий агент», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к агенту, способному к селективному связыванию с целевым фрагментом, и который преимущественно сохраняет эту способность, когда он включен в конъюгат лиганд-лекарственный препарат как

лигандное звено. Следовательно, лигандное звено конъюгата лиганд-лекарственный препарат соответствует по структуре нацеливающему агенту так, что лигандное звено является нацеливающим фрагментом конъюгата. В некоторых аспектах нацеливающий агент представляет собой антитело или его фрагмент, которые селективно связываются с доступным антигеном, характерным для аномальной клетки или присутствующим в большем числе копий по сравнению с нормальными клетками, или доступным антигеном, который является характерным для окружения, в котором находятся эти клетки, в степени, которая обеспечивает улучшенную переносимость по сравнению с введением свободного лекарственного препарата. В других аспектах нацеливающий агент представляет собой рецепторный лиганд, который селективно связывается с доступным рецептором, характерным для аномальных клеток или находящимся в большем количестве на них, или с доступным рецептором на номинально нормальных клетках, которые являются характерными для окружения аномальных клеток. Как правило, нацеливающий агент представляет собой антитело по определению в данном документе, которое селективно связывается с целевым фрагментом аномальной клетки млекопитающего, чаще целевым фрагментом аномальной клетки человека.

[204] «Целевой фрагмент» по определению в данном документе представляет собой фрагмент, подлежащий селективному распознаванию нацеливающим агентом конъюгата лиганд-лекарственный препарат, который представляет собой лигандное звено, которое включает или соответствует по структуре нацеливающему агенту. В некоторых аспектах целевой фрагмент присутствует на, в или вблизи аномальных клеток и, как правило, присутствует в большем количестве или числе копий на этих клетках по сравнению с нормальными клетками или с окружением нормальных клеток, удаленных от местоположения аномальных клеток, так, чтобы обеспечивать улучшенную переносимость по сравнению с введением свободного лекарственного препарата или снизить потенциальную возможность одного или более нежелательных явлений вследствие этого введения. В некоторых аспектах целевой фрагмент представляет собой антиген, доступный для селективного связывания антителом, которое представляет собой типовой нацеливающий агент, который был включен в структуру или соответствует по структуре лигандному звену на основе антитела композиции или соединения конъюгата антитело - лекарственный препарат. В других аспектах целевой фрагмент является фрагментом лиганда для внутриклеточного доступного рецептора клеточной мембраны, который в некоторых случаях интернализуется после связывания когнатного нацеливающего фрагмента лигандным звеном соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат, причем лигандное звено включает или соответствует по структуре рецепторному лиганду, а в других аспектах рецептор способен к пассивному переносу или облегчает перенос соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат после его связывания с рецептором клеточной поверхности. В некоторых аспектах целевой фрагмент присутствует на аномальных клетках млекопитающих или на клетках млекопитающих, характерных для окружения таких аномальных клеток. В некоторых из

этих аспектов целевой фрагмент представляет собой антиген аномальной клетки млекопитающего, чаще целевой фрагмент представляет собой антиген аномальной клетки человека.

[205] В контексте данного документа термин «целевые клетки», если иное не указано или не подразумевается контекстом, представляют собой клетки, для взаимодействия с которыми сконструирован конъюгат лиганд-лекарственный препарат с целью ингибирования пролиферации или другой нежелательной активности аномальных клеток. В некоторых аспектах целевые клетки представляют собой гиперпролиферирующие клетки или гиперактивированные иммунные клетки, которые являются типовыми аномальными клетками. Как правило, эти аномальные клетки представляют собой клетки млекопитающих и чаще - клетки человека. В других аспектах целевые клетки находятся вблизи аномальных клеток так, что действие конъюгата лиганд-лекарственный препарат на близлежащие клетки обладает предусмотренным эффектом на аномальные клетки. Например, близлежащие клетки могут представлять собой эпителиальные клетки, которые характерны для аномальной сосудистой системы опухоли. Нацеливание на эти сосудистые клетки соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат будет иметь цитотоксический или цитостатический эффект на эти клетки, что, как считается, приводит к ингибированию доставки питательных веществ в близлежащие аномальные клетки опухоли. Такое ингибирование имеет косвенный цитотоксический или цитостатический эффект на аномальные клетки и также может иметь прямой цитотоксический или цитостатический эффект на близлежащие аномальные клетки за счет высвобождения лекарственной нагрузки вблизи этих клеток.

[206] В контексте данного документа термин «конъюгат антитело - лекарственный препарат», если иное не указано или не подразумевается контекстом, представляет собой подгруппу конъюгатов лиганд-лекарственный препарат формулы 1 и, соответственно, относится к конструкции, состоящей из лигандного звена на основе антитела (L), включающего или соответствующего по структуре антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, и лекарственного звена (D), включающего или соответствующего по структуре биологически активному соединению, часто называемому свободным лекарственным препаратом, при этом L и D связаны друг с другом посредством линкерного звена (LU), при этом конъюгат антитело - лекарственный препарат способен селективно связываться с целевым фрагментом целевой клетки, который в некоторых аспектах представляет собой антиген аномальной клетки, такой как раковая клетка, посредством своего нацеливающего лигандного звена на основе антитела.

[207] Термин конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC) в одном аспекте относится к множеству (т. е. композиции) отдельных соединений конъюгата, имеющих одинаковое или в некоторой степени разное число лекарственных звеньев, конъюгированных с каждым лигандным звеном и/или участком на лигандном звене на основе антитела, к которому конъюгированы лекарственные звенья. В некоторых аспектах этот термин относится к набору (т. е. совокупности или множеству) соединений

конъюгата, имеющих одинаковые фрагменты лекарственный препарат-линкер и лигандные звенья на основе антитела, что делает возможным появление мутационных аминокислотных вариаций и различных профилей гликозилирования, как описано в данном документе, во время получения антител из клеточной культуры, которые в некоторых аспектах имеют разные нагрузки и/или распределение фрагментов лекарственный препарат-линкер, присоединенных к каждому остатку антитела (как, например, когда число лекарственных звеньев любых двух соединений конъюгата антитело - лекарственный препарат во множестве таких соединений является одинаковым, но расположение сайтов присоединения фрагментов лекарственный препарат-линкер к нацеливаемому лигандному звену на основе антитела является разным). В этих случаях конъюгат антитело - лекарственный препарат описывается средней лекарственной нагрузкой соединений конъюгата.

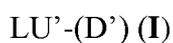
[208] Среднее число лекарственных звеньев на лигандное звено на основе антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в композиции конъюгата антитело - лекарственный препарат, имеющего интактные фрагменты лекарственный препарат-линкер, в которых линкерные звенья являются неразветвленными, представляет собой среднее число для совокупности соединений конъюгата антитело - лекарственный препарат и в некоторых аспектах отображает распределение этих соединений, отличающихся главным образом по числу конъюгированных к лигандному звену на основе антитела лекарственных звеньев и/или их местоположению. Когда линкерные звенья являются разветвленными, среднее число отображает распределение фрагментов лекарственный препарат-линкер для совокупности соединений конъюгата антитело - лекарственный препарат. В любом контексте r является числом в диапазоне от около 2 до около 24 или от около 2 до около 20 и, как правило, составляет около 2, около 4, около 10 или около 8. В других контекстах r представляет число лекарственных звеньев, которые ковалентно связаны с одним лигандным звеном на основе антитела конъюгата антитело - лекарственный препарат в совокупности соединений конъюгата антитело - лекарственный препарат, в которой соединения этой совокупности в некоторых аспектах отличаются преимущественно числом и/или местоположением лекарственных звеньев или фрагментов лекарственный препарат-линкер. В этом контексте r обозначен как r' и представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 24 или от 1 до 20, как правило, от 1 до 12 или от 1 до 10 и чаще от 1 до 8. В других аспектах по существу все из доступных реактивных функциональных групп нацеливающего агента на основе антитела образуют ковалентные связи с фрагментами лекарственный препарат-линкер с обеспечением лигандного звена на основе антитела, присоединенного к максимальному числу фрагментов лекарственный препарат-линкер так, что значение r композиции конъюгата антитело - лекарственный препарат является таким же или практически таким же, что и каждое из значений r' для каждого из соединений конъюгата антитело - лекарственный препарат композиции, при этом присутствуют только незначительные количества соединений конъюгата антитело - лекарственный препарат с более низкими значениями r' , если вообще присутствуют, что

выявляют, используя соответствующий хроматографический метод, такой как электрофорез, ХГВ, обращенно-фазовая ВЭЖХ или эксклюзионная хроматография.

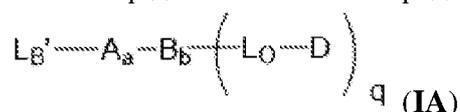
[209] Среднее число лекарственных звеньев или фрагментов лекарственный препарат-линкер на лигандное звено на основе антитела в препарате после реакции конъюгации в некоторых аспектах определяют традиционными хроматографическими способами, описанными выше, в сочетании с масс-спектроскопическим выявлением. В других аспектах определяют количественное распределение соединений конъюгата в терминах значений p' . В этих случаях разделение, очистку и определение характеристик гомогенных соединений конъюгата антитело - лекарственный препарат, в которых p' представляет собой определенное значение для композиции конъюгата антитело - лекарственный препарат с нагрузкой другим лекарственным звеном или фрагментом лекарственный препарат-линкер, получают способами, такими как вышеупомянутый хроматографический метод.

[210] В контексте данного документа термин «соединение лекарственный препарат-линкер», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к соединению, имеющему лекарственное звено, ковалентно присоединенное к предшественнику линкерного звена (LU'), где LU' состоит из L_B' , иногда называемого фрагментом-предшественником, ковалентно связывающим лиганд (L_B'), поскольку это фрагмент содержит реактивную или активируемую функциональную группу, при этом эта реактивная или активируемая функциональная группа после активации способна вступать в реакцию с нацеливающим агентом с образованием ковалентной связи между фрагментом, ковалентно связывающим лиганд (L_B), и лигандным звеном, обеспечивая, таким образом, фрагмент лекарственный препарат-линкер **1A** для соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат по формуле **1**, в частности ковалентной связи с лигандным звеном на основе антитела, которое включает или соответствует по структуре антителу,

[211] Соединение лекарственный препарат-линкер по настоящему изобретению, как правило, имеет общую формулу **I**:



[212] или ее соли, которая в некоторых аспектах представляет собой фармацевтически приемлемую соль, где LU' является предшественником LU ; а D' представляет от 1 до 4 лекарственных звеньев, при этом соединение лекарственный препарат-линкер дополнительно определяется структурой формулы **IA**:



[213] где L_B' состоит из реактивной или активируемой функциональной группы, а остальные переменные группы соответствуют определению для формулы **1A**.

[214] В контексте данного документа термин «цитотоксический агент», если иное не указано или не подразумевается контекстом, представляет собой соединение,

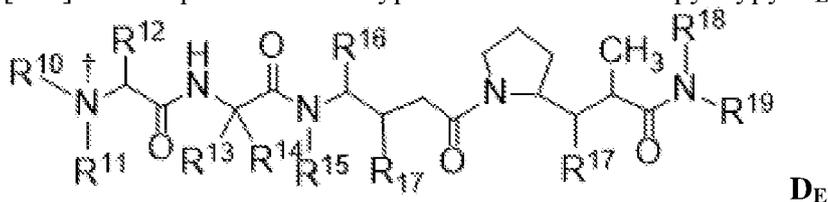
способное индуцировать гибель клетки или ингибировать пролиферацию или продолжительность выживания клеток, которые, как правило, являются аномальными клетками млекопитающих, *in vitro* или *in vivo*. Цитостатические агенты, которые оказывают терапевтический эффект преимущественно путем ингибирования пролиферации аномальных клеток, а не прямого уничтожения клеток, включены в определение цитотоксического агента. В некоторых аспектах цитотоксический агент представляет собой свободный лекарственный препарат, получаемый в результате высвобождения лекарственного звена из конъюгата антитело - лекарственный препарат.

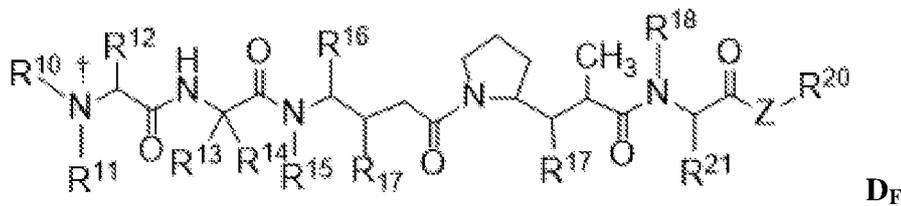
[215] В контексте данного документа выражение «лекарственное звено», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к остатку лекарственного препарата, ковалентно присоединенному к линкерному звену (LU) во фрагменте лекарственный препарат-линкер конъюгата лиганд-лекарственный препарат (LDC) или ковалентно присоединенному к предшественнику линкерного звена (LU') соединения лекарственный препарат-линкер, и высвобождаемому из фрагмента лекарственный препарат-линкер или соединения лекарственный препарат-линкер в виде свободного лекарственного препарата. Свободный лекарственный препарат может быть напрямую включен в лекарственное звено или же компонент свободного лекарственного препарата может быть ковалентно присоединен к LU или LU' или их промежуточному соединению с последующим преобразованием в полную структуру лекарственного звена. В контексте данного документа термин «лекарственный препарат», один или в сочетании с другим термином (таким как «лекарственное звено»), не подразумевает того, что это соединение одобрено, может быть одобрено или будет одобрено правительственным органом для медицинского или ветеринарного лечения.

[216] В некоторых аспектах свободный лекарственный препарат, включенный в лекарственное звено, представляет собой цитотоксическое соединение, как правило, имеющее вторичный алифатический амин в качестве плеча конъюгации, и включает соединения ауристатина по определению в данном документе.

[217] В контексте данного документа «лекарственный препарат ауристатина», «соединение ауристатина» и подобные термины, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относятся к пептидному разрушающему тубулин агенту, обладающему цитотоксической, цитостатической или противовоспалительной активностью, который состоит из остатков долапролина и долаизолейцина или родственных им аминокислотных остатков.

[218] Некоторые типовые ауристатины имеют структуру D_E или D_F:





[219] где Z представляет собой -O-, -S- или -N(R¹⁹)- и где R¹⁰-R²¹ соответствуют определению в вариантах осуществления для лекарственных звеньев на основе ауристатина, а указанный атом азота (†) относится к вторичному амину (например, один из R¹⁰, R¹¹ представляет собой водород, а другой представляет собой -CH₃). В этих аспектах ауристатин включен в лекарственное звено посредством карбаматной функциональной группы, содержащей этот атом азота. Эта карбаматная функциональная группа представляет собой типовое второе спейсерное звено (Y'), способное к самоуничтожению, которое в свою очередь присоединено к РАВ или спейсерному звену РАВ-типа (Y) так, что нижний индекс у в любом из фрагментов лекарственный препарат-линкер, описанных в данном документе, равен 2.

[220] Другие типовые ауристатины включают, но не ограничиваются этим АЕ, АРР, АЕВ, АЕВВ, ММАФ и ММАЕ, а также те, которые дополнительно описаны в вариантах осуществления изобретения. Синтез и структура ауристатинов описаны в публикациях патентных заявок США №№ 2003-0083263, 2005-0238649 2005-0009751, 2009-0111756 и 2011-0020343; международной патентной публикации № WO 04/010957, международной патентной публикации № WO 02/088172 и патентах №№ 7659241 и 8343928. Описанные там структуры и способы синтеза в явном виде включены в данный документ посредством ссылки.

[221] В контексте данного документа выражение «его соль», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к солевой форме соединения (например, лекарственного препарата, соединения лекарственный препарат-линкер или соединения LDC). Солевая форма соединения представляет собой одну или более внутренних солевых форм и/или подразумевает включение другой молекулы, такой как ацетатный ион, сукцинатный ион или другой противоион. Противоион в солевой форме соединения, как правило, является органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует заряд исходного соединения. Солевая форма соединения имеет один или более одного заряженного атома в структуре. В случаях, когда частью солевой формы является множество заряженных атомов, присутствует множество противоионов и/или множество заряженных противоионов. Следовательно, солевая форма соединения, как правило, имеет один или более заряженных атомов, соответствующих атомам несолевой формы соединения, и один или более противоионов. В некоторых аспектах несолевая форма соединения содержит по меньшей мере одну аминогруппу или другой основной фрагмент и, соответственно, в присутствии кислоты получают кислотно-аддитивную соль с основным фрагментом. В других аспектах несолевая форма соединения содержит по меньшей мере одну группу карбоновой кислоты или другой кислотный фрагмент и,

соответственно, в присутствии основания получают карбоксилат или другой анионный фрагмент.

[222] Типовые противоионы и противокатионы в солевых формах соединения включают, но не ограничиваются этим, такие соли, как сульфат, трифторацетат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (т. е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)).

[223] Выбор солевой формы соединения зависит от свойств, которые должен проявлять лекарственный продукт, включая адекватную растворимость в воде при разных значениях pH, в зависимости от предполагаемого(ых) пути(ей) введения, кристалличности с характеристиками текучести и низкой гигроскопичностью (т. е. поглощения воды в зависимости от относительной влажности), подходящими для обработки и необходимого срока годности по определению химической и твердофазной стабильности в ускоренных условиях (т. е. для определения распада или твердофазных изменений при хранении при 40 °C и относительной влажности 75%).

[224] «Фармацевтически приемлемая соль» представляет собой солевую форму соединения, которая подходит для введения субъекту, как описано в данном документе, и в некоторых аспектах включает противокатионы или противоионы, описанные в P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002.

[225] В контексте данного документа термин «антитело» используется в самом широком смысле, если иное не указано или не подразумевается контекстом, и, в частности, включает интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, моноспецифические антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела) и фрагменты антител, которые проявляют необходимую биологическую активность, что требует от фрагмента антитела наличия необходимого числа сайтов для присоединения к необходимому числу фрагментов лекарственный препарат-линкер и способности к специфическому и селективному связыванию с целевым антигеном раковой клетки. Нативная форма антитела представляет собой тетрамер и, как правило, состоит из двух идентичных пар цепей иммуноглобулина, причем каждая пара имеет 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 «определяющими комплементарность областями» или «CDR». В некоторых аспектах константные области распознают по взаимодействию с иммунной системой (смотрите, например, Janeway et al., 2001, *Immunol. Biology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York) за счет осуществления эффекторной функции. Антитело включает любой изотип (например,

IgG, IgE, IgM, IgD и IgA) или его подкласс (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2). Антитело получают от любого подходящего вида. В некоторых аспектах антитело имеет человеческое или мышинное происхождение. Такие антитела включают человеческие, гуманизированные или химерные антитела.

[226] В некоторых аспектах антитело находится в восстановленной форме, в которой антитело подверглось восстановлению его шарнирных дисульфидных связей. Затем антитело включают в конъюгат антитело - лекарственный препарат в качестве лигандного звена на основе антитела посредством реакции одного или более тиолов цистеина, полученных при восстановлении подходящим электрофилом соединения лекарственный препарат-линкер, что приводит к ковалентному связыванию фрагмента лекарственный препарат-линкер с лигандным звеном на основе антитела или промежуточным линкером, который дополнительно обрабатывают до его конечной формы фрагмента лекарственный препарат-линкер.

[227] В контексте данного документа термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, т. е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных естественных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах, и/или разницы в профилях гликозилирования. Моноклональные антитела являются высокоспецифичными, при этом они направлены против одного антигенного сайта. Определение «моноклональное» указывает на характер антитела, как полученного из по существу гомогенной популяции антител, и не должно восприниматься как подразумевающее получение антитела каким-либо конкретным способом.

[228] В контексте данного документа термины «селективное связывание» и «селективно связывает», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относятся к антителу, его фрагменту или лигандному звену на основе антитела конъюгата антитело - лекарственный препарат, способному связываться иммунологически селективным и специфическим образом со своим когнатным антигеном раковой клетки, но не с множеством других антигенов. Как правило, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются со своим целевым антигеном раковой клетки с аффинностью по меньшей мере 1×10^{-7} М, и предпочтительно от около 1×10^{-8} М до 1×10^{-9} М, 1×10^{-10} М или 1×10^{-11} М, и связываются с этим predetermined антигеном с аффинностью, которая по меньшей мере в два раза превышает аффинность связывания с неспецифическим антигеном (например, БСА, казеином), отличным от близкородственного антигена, причем указанные аффинности по существу сохраняются, когда антитело или его антигенсвязывающий фрагмент соответствуют или включены в конъюгат антитело - лекарственный препарат в качестве лигандного звена на основе антитела.

[229] В контексте данного документа термин «антиген», если иное не указано или не подразумевается контекстом, представляет собой фрагмент, который может быть специфически связан неконъюгированным антителом или его антигенсвязывающим

фрагментом или соединением конъюгата антитело-лекарственный препарат, которое состоит из лигандного звена на основе антитела, которое включает или соответствует структуре неконъюгированного антитела. В некоторых аспектах антиген представляет собой внеклеточно доступный белок клеточной поверхности, гликопротеин или углевод, предпочтительно представленный на аномальных клетках по сравнению с нормальными клетками, удаленными от местоположения аномальных клеток, в частности белок или гликопротеин. В этих аспектах антиген клеточной поверхности может быть интернализован после селективного связывания соединением конъюгата или композицией конъюгата антитело - лекарственный препарат. После интернализации внутриклеточный процессинг линкерного звена соединения конъюгата антитело - лекарственный препарат композиции приводит к высвобождению лекарственного звена в виде свободного лекарственного препарата. Антигены, ассоциируемые с гиперпролиферирующими клетками, которые являются доступными на клеточной поверхности для соединения конъюгата антитело - лекарственный препарат, включают, как пример, но не ограничение, раковый антиген, описанный в данном документе.

[230] Как правило, антиген ассоциирован с раком. В некоторых из этих аспектов антиген преимущественно представлен раковыми клетками в сравнении с нормальными клетками, которые не локализованы вместе с аномальными клетками, в частности, раковые клетки, представляющие антиген, являются раковыми клетками млекопитающего. В других аспектах антиген раковой клетки представляет собой внеклеточно доступный антиген, представленный преимущественно на близлежащих нормальных клетках, которые характерны для окружения раковых клеток, по сравнению с нормальными клетками, удаленными от местоположения раковых клеток. Например, близлежащие клетки могут представлять собой эпителиальные клетки, которые характерны для аномальной сосудистой системы опухоли. Нацеливание на эти сосудистые клетки конъюгата антитело - лекарственный препарат будет иметь цитотоксический или цитостатический эффект на эти клетки, что, как считается, приводит к ингибированию доставки питательных веществ в близлежащие раковые клетки опухоли. Такое ингибирование будет иметь косвенный цитотоксический или цитостатический эффект на раковые клетки и также может иметь прямой цитотоксический или цитостатический эффект на близлежащие раковые клетки после высвобождения лекарственного звена в виде свободного лекарственного препарата после иммунологического селективного связывания соединением конъюгата антитело - лекарственный препарат (ADC). В любом из этих аспектов антиген клеточной поверхности может быть интернализован с обеспечением доставки свободного лекарственного препарата после его высвобождения из конъюгата в целевую клетку.

[231] Предпочтительными интернализруемыми антигенами являются те, которые экспрессируются на поверхности раковых клеток с числом копий 10000 на клетку или более, 20000 на клетку или более или 40000 на клетку или более. Антигены, ассоциированные с раковыми клетками, которые являются доступными на клеточной

поверхности для ADC и интернализуемыми, представляют собой антигены, экспрессируемые на клетках лимфомы Ходжкина, в частности клетках Рид - Штернберга, например клетках Karpas 299, и определенных раковых клетках лимфом с низкой степенью дифференцировки, иногда называемых Ki-1 лимфомами. Другие антигены включают раковые клетки почечно-клеточной аденокарциномы, например клетки 789-О, раковые клетки В-клеточных лимфом или лейкозов, включая неходжкинскую лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и острый лимфолитический лейкоз (ОЛЛ), например клетки СНО, раковые клетки острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), например HL-60, и определенные рецепторы переносчиков, которые повсеместно экспрессируются на этих и других раковых клетках.

[232] В контексте данного документа термин «линкерное звено», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту в конъюгате лиганд-лекарственный препарат, являющемуся промежуточным и ковалентно присоединенным в лекарственному звену и лигандному звену (L) согласно определению этих терминов в данном документе, или представляет собой органический фрагмент в соединении лекарственный препарат-линкер, который ковалентно присоединен к лекарственному звену и имеет реактивную функциональную группу или фрагмент для взаимодействия с нацеливающим агентом для образования ковалентной связи между L, что включает или соответствует по структуре нацеливавшему агенту, и линкерному звену (LU). Поскольку линкерное звено в соединении лекарственный препарат-линкер способно образовывать такую связь, оно считается предшественником линкерного звена в конъюгате лиганд-лекарственный препарат и иногда обозначено как LU'. Линкерное звено состоит из первичного линкера (L_R) и вторичного линкера (L_O) между L_R и D во фрагменте лекарственный препарат-линкер соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат или между L_R и D соединения лекарственный препарат-линкер, которое в последнем случае может быть представлено как L_R' , чтобы точно указать, что оно является предшественником L_R в конъюгате лиганд-лекарственный препарат.

[233] В контексте данного документа термин «первичный линкер», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к необходимому компоненту линкерного звена (LU) конъюгата лиганд-лекарственный препарат, который ковалентно присоединен к лигандному звену и остатку LU. Один компонент первичного линкера (L_R) представляет собой фрагмент, ковалентно связывающий лиганд (L_B), который в некоторых аспектах конъюгатов лиганд-лекарственный препарат (LDC) и соединений лекарственный препарат-линкер, описанных в данном документе, обеспечивает самостабилизирующийся (L_{SS}) линкер, определяя тем самым первичный линкер L_{SS} , а в других аспектах LDC обеспечивает самостабилизирующийся (L_S) линкер, получаемый из L_{SS} , определяя тем самым первичный линкер L_S , согласно дополнительному описанию этих терминов в данном документе. Первичный линкер необязательно содержит звено разветвления (B) и первое необязательное звено растяжения (A) в зависимости от значений нижних индексов a и b в формуле 1A, при условии, что A присутствует, когда L_R

представляет собой первичный линкер L_{SS} или L_S .

[234] Первичный линкер L_{SS} в LDC или соединении лекарственный препарат-линкер характеризуется наличием сукцинимидного (M^2) или малеимидного (M^1) фрагмента, соответственно, вблизи основного звена, тогда как первичный линкер L_S в композиции или соединении LDC характеризуется наличием фрагмента амида янтарной кислоты (M^3) вблизи основного звена. Первичный линкер L_{SS} или L_S по настоящему изобретению также характеризуется наличием первого необязательного звена растяжения (A), которое состоит из необязательно замещенного C_1 - C_{12} алкиленового фрагмента, связанного с имидным атомом азота малеимидной или сукцинимидной кольцевой системы M^1 или M^2 или амидным атомом азота M^3 , при этом алкиленовый фрагмент в некоторых аспектах замещен ациклическим основным звеном и может быть дополнительно замещен необязательными заместителями или, в других аспектах, необязательно замещен и включает циклическое основное звено, которое является необязательно замещенным.

[235] Малеимидный (M^1) фрагмент ковалентно связывающего лиганд предшественника первичного линкера L_{SS} в соединении лекарственный препарат-линкер, иногда обозначаемый как L_{SS}' , чтобы явно указать, что он является предшественником L_{SS} в конъюгате лиганд-лекарственный препарат, способен вступать в реакцию с атомом серы реактивной тиольной функциональной группы нацеливающего агента с получением тио-замещенного сукцинимидного фрагмента (M^2) в ковалентно связывающем лиганд фрагменте первичного линкера L_{SS} конъюгата лиганд-лекарственный препарат, причем тио-заместитель представляет собой лигандное звено, включающее или соответствующее по структуре нацеливавшему агенту. В аспектах, в которых нацеливающий агент представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело становится связанным с M^2 посредством атома серы остатка цистеина, полученного при восстановлении дисульфидной связи или внесенного с помощью генной инженерии. В результате антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ковалентно связаны с первичным линкером L_{SS} как лигандное звено на основе антитела. Последующий гидролиз M^2 в первичном линкере L_{SS} приводит к получению первичного линкера L_S , в котором M^2 превращен во фрагмент амида янтарной кислоты (M^3). Этот линкерный фрагмент может существовать в виде смеси двух региоизомеров (M^{3A} и M^{3B}) в зависимости от относительной реактивности двух карбонильных групп сукцинимидной кольцевой системы в отношении гидролиза.

[236] В контексте данного документа термин «ковалентно связывающий лиганд фрагмент», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к фрагменту линкерного звена (LU) конъюгата лиганд-лекарственный препарат, который связывает между собой лигандное звено (L) и остаток линкерного звена и получен посредством реакции между соответствующим предшественником ковалентно связывающего лиганд фрагмента (L_B') предшественника линкерного звена (LU') в соединении лекарственный препарат-линкер и нацеливающим агентом, таким как

антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. Например, когда L_B' состоит из малеимидного фрагмента (M^1), реакция этого фрагмента с реактивной тиольной функциональной группой нацеливающего агента преобразует L_B' в ковалентно связывающий лиганд фрагмент (L_B) с получением тио-замещенного сукцинимидного фрагмента. Когда нацеливающий агент представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, тио-заместитель состоит из атома серы лигандного звена на основе антитела, который в некоторых случаях обеспечен остатком цистеина, полученным при восстановлении внутрицепочечной дисульфидной связи или с помощью генной инженерии.

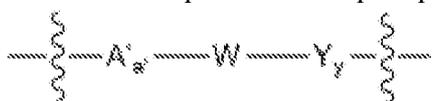
[237] В другом примере, когда L_B' состоит из активированной функциональной группы карбоновой кислоты, реакция этой функциональной группы с реактивной аминогруппой нацеливающего агента, такой как эpsilon-аминогруппа остатка лизина в антителе или его антигенсвязывающем фрагменте, преобразует функциональную группу в амид, причем эта амидная функциональная группа, полученная в результате этой реакции, является общей для L_B и присоединенного лигандного звена, которое в случае антитела или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой лигандное звено на основе антитела. Другие фрагменты L_B и их преобразование из L_B' -содержащих фрагментов описаны в вариантах осуществления изобретения. В другом примере нацеливающий агент, имеющий реактивную аминогруппу, дериватизируют бифункциональной молекулой с получением промежуточного соединения, что в некоторых случаях приводит к получению реактивной тиольной функциональной группы, которую конденсируют с фрагментом L_B' . В результате этой конденсации образованный таким образом фрагмент L_B имеет атомы, относящиеся к бифункциональной молекуле и L_B' .

[238] «Ковалентно связывающий лиганд фрагмент-предшественник» представляет собой фрагмент линкерного звена соединения лекарственный препарат-линкер или его промежуточного соединения, который состоит из реактивной или активируемой функциональной группы, причем реактивная функциональная группа или активируемая функциональная группа после активации способна к ковалентному связыванию с нацеливающим агентом, таким как антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, во время получения конъюгата лиганд-лекарственный препарат (LDC), включая конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), после чего связывающий лиганд фрагмент-предшественник (L_B') преобразуется в ковалентно связывающий лиганд фрагмент (L_B). В некоторых аспектах фрагмент L_B' имеет функциональную группу, способную вступать в реакцию с нуклеофилом или электрофилом, нативным для антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или же его вносят в антитело или антигенсвязывающий фрагмент посредством химического преобразования или генетической инженерии (смотрите выше) для его превращения в лигандное звено на основе антитела. В некоторых из этих аспектов нуклеофил представляет собой N-концевую аминогруппу легкой или тяжелой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или эpsilon-аминогруппу остатка лизина этой легкой или тяжелой цепи.

[239] В других аспектах нуклеофил представляет собой сульфгидрильную группу остатка цистеина, внесенного с помощью генетической инженерии в легкую или тяжелую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или с помощью химического восстановления межцепочечного дисульфида антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах электрофил представляет собой альдегид, внесенный с помощью селективного окисления углеводного фрагмента в гликановом компоненте антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или представляет собой кетон из не встречающейся в природе аминокислоты, внесенной в легкую или тяжелую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с помощью генетически сконструированной пары тРНК/тРНК-синтетаза. Обзор этих и других способов внесения реактивной функциональной группы для обеспечения сайта конъюгации в антителе приведен в Behrens and Liu «Methods for site-specific drug conjugation to antibodies» mAB (2014) 6(1): 46-53.

[240] В контексте данного документа «вторичный линкер», «вторичный линкерный фрагмент» и подобные термины, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относятся к органическому фрагменту в линкерном звене (L_O), где вторичный линкер (L_O) является компонентом L_U , который соединяет между собой лекарственное звено и первичный линкер (L_R) и содержит ковалентно связывающий лиганд фрагмент (L_B), первое необязательное звено растяжения и/или необязательное звено разветвления (B), и в некоторых аспектах обеспечивает самостабилизирующийся первичный линкер (L_{SS}) конъюгата лиганд-лекарственный препарат (LDC), такого как конъюгат антитело - лекарственный препарат (ADC), или соединения лекарственный препарат-линкер, применимого для получения конъюгата, или обеспечивает самостабилизирующийся первичный линкер (L_S) соединения LDC/ADC после гидролиза L_{SS} . В случаях, когда L_R представляет собой L_{SS} или L_S , присутствует первое необязательное звено растяжения. В этих аспектах L_R присоединен к L_O посредством гетероатома или функциональной группы из присутствующего первого необязательного звена растяжения (A).

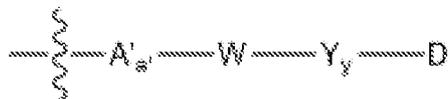
[241] Вторичный линкер соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат или соединения лекарственный препарат-линкер, как правило, имеет структуру:



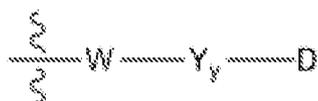
[242] где нижний индекс b равен 0, причем волнистая линия, смежная с A' , указывает место ковалентного присоединения L_O к первичному линкеру; волнистая линия, смежная с Y' , указывает место ковалентного присоединения L_O к лекарственному звену; A' представляет собой второе необязательное спейсерное звено или, в некоторых аспектах, представляет собой подзвено присутствующего первого необязательного звена растяжения, нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно; Y' представляет собой спейсерное звено, а нижний

индекс у равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие одного или двух спейсерных звеньев, соответственно; и W представляет собой пептидное расщепляемое звено, причем пептидное расщепляемое звено обеспечивает сайт распознавания, который в целом имеет большую селективность в отношении протеаз гомогената опухолевой ткани по сравнению с протеазами в гомогенате нормальной ткани, при этом опухолевая ткань состоит из целевых раковых клеток, а нормальная ткань состоит из нецелевых нормальных клеток, для которых нецелевая цитотоксичность конъюгата лиганд-лекарственный препарат является причиной, по меньшей мере частично, нежелательного явления, часто связанного с введением терапевтически эффективного количества нуждающемуся в этом субъекту-млекопитающему. Когда нижний индекс b равен 0, A', при наличии, становится подзвенном A, в случае чего вторичный линкер имеет структуру -W-Y_y-. В любом из этих аспектов W, Y и D упорядочены в линейной конфигурации по отношению к остатку LU/LU', как представлено -W-Y_y-D, где W представляет собой пептидное расщепляемое звено и нижний индекс у равен 0, 1 или 2. Когда нижний индекс у равен 1 или 2, за расщеплением протеазами следует самоуничтожение самоуничтожающегося спейсерного звена, присоединенного к W, с высвобождением D или Y'-D, если присутствует второе спейсерное звено (Y'), которое разлагается до полного высвобождения D в виде свободного лекарственного препарата.

[243] Вторичный линкер (L_O), связанный с D в линкерном звене, например, когда только одно лекарственное звено присоединено к LU, где W представляет собой пептидное расщепляемое звено, как правило, представлен структурой



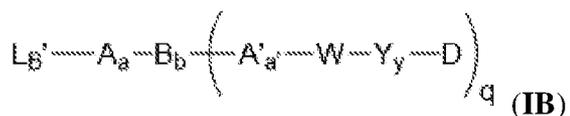
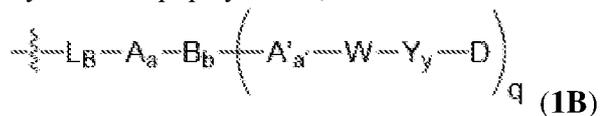
когда нижний индекс b равен 1, или



вследствие того, что A'_a считается подзвенном первого необязательного звена растяжения, когда нижний индекс b равен 0 и нижний индекс a' равен 1;

[244] где D представляет собой лекарственное звено, а остальные переменные группы соответствуют определению в данном документе для L_O;

[245] и фрагмент лекарственный препарат-линкер или соединение лекарственный препарат-линкер, состоящее из этого вторичного линкера, как правило, имеет структуру по формуле **1B** и формулы **1B**, соответственно:



[246] где L_B представляет собой ковалентно связывающий лиганд фрагмент по

определению в данном документе, который является компонентом первичного линкера (L_R) линкерного звена (LU) фрагмента лекарственный препарат-линкер соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат; и L_B' представляет собой ковалентно связывающий лиганд фрагмент по определению в данном документе, который является компонентом первичного линкера (L_R') линкерного звена (LU') в соединении лекарственный препарат-линкер, которые иногда называют ковалентно связывающим лиганд фрагментом-предшественником, предшественником первичного линкера и предшественником линкерного звена для L_R , L_B и LU , соответственно, конъюгата лиганд-лекарственный препарат, когда соединение лекарственный препарат-линкер используют при получении конъюгата лиганд-лекарственный препарат; A представляет собой первое необязательное звено растяжения; нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A , соответственно; B представляет собой необязательное звено разветвления, нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B , соответственно, где A' представляет собой подзвено A , когда нижний индекс b равен 0, нижний индекс a равен 1 и нижний индекс a' равен 1; нижний индекс q находится в диапазоне от 1 до 4, где L_B/L_B' и A и B , при наличии, являются компонентами L_R/L_R' и при условии, что нижний индекс q находится в диапазоне от 2 до 4, когда нижний индекс b равен 1, и нижний индекс q равен 1, когда нижний индекс b равен 0; а остальные переменные группы соответствуют определению в данном документе для L_O .

[247] В контексте данного документа «малеимидный фрагмент», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к компоненту первичного линкера соединения лекарственный препарат-линкер, который в некоторых аспектах является компонентом самостабилизирующегося линкера, причем этот первичный линкер иногда представлен как L_R' или L_{SS}' , чтобы явно указать, что он является предшественником L_R/L_{SS} в конъюгате лиганд-лекарственный препарат. Малеимидный фрагмент (M^1) способен принимать участие в реакции Михаэля (т. е. добавлении 1,4-конъюгата) за счет атома серы реактивной тиольной функциональной группы нацеливающего агента, такого как антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, с обеспечением тио-замещенного сукцинимидного фрагмента (M^2), при этом тио-заместитель представляет собой лигандное звено, которое включает или соответствует по структуре нацеливающему агенту, как проиллюстрировано в данном документе для лигандного звена на основе антитела композиции или соединения конъюгата антитело - лекарственный препарат. Этот фрагмент M^1 соединения лекарственный препарат-линкер присоединен к остатку первичного линкера, как правило к присутствующему первому необязательному звену растяжения (A), поскольку фрагмент M^1 является компонентом L_{SS}' , или к вторичному линкеру (L_O), если отсутствуют оба A и B , посредством своего имидного атома азота.

[248] За исключением имидного атома азота фрагмент M^1 обычно не замещен, но может быть асимметрично замещен в циклической двойной связи малеимидной кольцевой системы. Такое замещение может приводить к региохимически предпочтительному конъюгатному добавлению атома серы реактивной тиольной функциональной группы

нацеливающего агента к менее затрудненному или более электронодефицитному связанному двойной связью атому углерода (в зависимости от более доминантного вклада) малеимидной кольцевой системы. Это конъюгатное добавление приводит к получению сукцинимидного фрагмента (M^2), который является тио-замещенным лигандным звеном посредством атома серы из тиольной функциональной группы, обеспечиваемой нацеливающим агентом.

[249] В контексте данного документа «сукцинимидный фрагмент», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к одному типу ковалентно связывающего лиганд фрагмента (L_B) первичного линкера, который в свою очередь является компонентом линкерного звена конъюгата лиганд - лекарственный препарат, такого как конъюгат антитело - лекарственный препарат, и является результатом добавления Михаэля атома серы реактивной тиольной функциональной группы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента к малеимидной кольцевой системе малеимидного фрагмента (M^1), который представляет собой один тип ковалентно связывающего лиганд фрагмента-предшественника (L_B') в соединении лекарственный препарат-линкер или M^1 -содержащем промежуточном соединении. Следовательно, сукцинимидный фрагмент (M^2) состоит из тио-замещенной сукцинимидной кольцевой системы, в которой имидный атом азота замещен остатком первичного линкера, который, как правило, является первым необязательным звеном растяжения (A), которое присутствует. В некоторых аспектах атом азота присоединен к присутствующему первому необязательному звену растяжения (A) посредством необязательно замещенного C_1 - C_{12} алкиленового фрагмента, содержащего это звено. Когда первичный линкер представляет собой самостабилизирующийся линкер, этот алкиленовый фрагмент включает циклическое основное звено в первом необязательном звене растяжения, которое присутствует, или замещен ациклическим основным звеном, как описано в другом месте, и в ином случае необязательно замещен, при этом его фрагмент M^2 необязательно замещен заместителями в сукцинимидной кольцевой системе, которые могли присутствовать в предшественнике M^1 .

[250] Таким образом, необязательно замещенный C_1 - C_{12} алкиленовый фрагмент A в необязательной комбинации с $[HE]$, который представляет собой необязательное усиливающее гидролиз звено, либо прямо ковалентно присоединен к присутствующему необязательному вторичному линкеру (L_O), когда нижний индекс b равен 0, либо непрямо к L_O посредством $-[HE]-B-$ когда нижний индекс b равен 1 в фрагменте лекарственный препарат-линкер по формуле **1B** или соединении лекарственный препарат-линкер по формуле **1B**. В тех случаях, когда нижний индекс b равен 0, нижний индекс a равен 1 и нижний индекс a' равен 1, A представлен формулой $-A_1[HE]-A_2-$, где A_1 представляет собой первое подзвено A и состоит из необязательно замещенного C_1 - C_{12} алкиленового фрагмента в необязательной комбинации с HE , и A' , ранее указанный как компонент L_O , становится A_2 , который теперь представляет собой второе подзвено A . В тех случаях, когда нижний индекс b равен 1, нижний индекс a равен 1 и нижний индекс a' равен 1, A'

является компонентом вторичного линкера, а А является единым звеном в необязательной комбинации с [HE] или необязательно состоит из двух подзвеньев, которые представлены $-A[HE]-A_0-$, где A_0 представляет собой необязательное подзвено А. Когда присутствует A_0 , А также представлен формулой $-A_1[HE]-A_2-$.

[251] Когда он присутствует в самостабилизирующемся линкере (L_{SS}) в соединении конъюгата лиганд - лекарственный препарат, гидролиз сукцинимидной кольцевой системы тио-замещенного сукцинимидного фрагмента (M^2), который является рН-контролируемым благодаря близкому присутствию основной функциональной группы ациклического или циклического основного звена, обеспечивает в некоторых случаях региохимические изомеры фрагментов амида янтарной кислоты (M^3) в самостабилизирующемся линкере (L_S) вследствие его асимметричного замещения тио-заместителем. Относительное количество этих изомеров будет обусловлено, по меньшей мере частично, разницей в реактивности двух карбонильных атомов углерода M^2 , что может быть связано, по меньшей мере частично, с любыми заместителями, присутствующими в предшественнике M^1 . Также ожидается, что гидролиз будет происходить в некоторой степени, когда L_R , имеющий фрагмент M^2 , не содержит основное звено, но является высоковариабельным по сравнению с контролируемым гидролизом, обусловленным основным звеном.

[252] В некоторых аспектах необязательные заместители сукцинимидной кольцевой системы M^2 отсутствуют, а первое необязательное звено растяжения присутствует и состоит из необязательно замещенного C_1-C_{12} алкиленого фрагмента, необязательно присоединенного к [HE], который представляет собой необязательное усиливающее гидролиз звено, в позиции, удаленной от его места присоединения к имидному атому азота. В этом аспекте А представляет собой единое звено или дополнительно состоит из A' , который представляет собой необязательное подзвено А, которое присутствует, когда нижний индекс b равен 0 и нижний индекс a' равен 1, и присоединено к [HE], который также присутствует, так что А имеет формулу $-A[HE]-A'-$, или когда нижний индекс b равен 1 и нижний индекс a' равен 1, A' является присутствующим компонентом вторичного линкера так, что А представлен формулой $-A[HE]-A_0-$.

[253] В контексте данного документа «фрагмент амида янтарной кислоты», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к компоненту самостабилизирующегося линкера (L_S) линкерного звена в конъюгате лиганд - лекарственный препарат, таком как конъюгат антитело - лекарственный препарат, и имеет структуру остатка амида гемиянтарной кислоты с замещением амидного атома азота другим компонентом L_S , причем этот компонент, как правило, представляет собой присутствующее первое необязательное звено растяжения (А) или его подзвено и состоит из C_1-C_{12} алкиленового фрагмента, необязательно присоединенного к [HE]. Возможные структуры для А, когда нижний индекс b равен 0 и нижний индекс a равен 0 или 1, представлены формулой $-A[HE]-A'_{a'}$ -, в которой A' , ранее связанный с вторичным

линкером, либо отсутствует, так что нижний индекс a' равен 0, либо, когда нижний индекс a' равен 1, A' присутствует как подзвено A . Когда присутствует это подзвено, A представлен формулой $A_1[HE]-A_2-$, где A_1 представляет собой первое подзвено A , которое состоит из необязательно замещенного C_1-C_{12} алкиленового фрагмента, необязательно присоединенного к $[HE]$, и A_2 представляет собой второе подзвено A , ранее обозначаемое как A' . Возможные структуры для A , когда нижний индекс b равен 1 и нижний индекс a равен 1, представлены формулой $-A[HE]-A_0-$, в которой A_0 , при наличии, представляет собой необязательное подзвено A . Когда это подзвено отсутствует, A представляет собой единое дискретное звено, и когда присутствует A_0 , A представлен формулой $A_1[HE]-A_2-$, где A_1 представляет собой первое подзвено A , которое состоит из необязательно замещенного C_1-C_{12} алкиленового фрагмента, необязательно присоединенного к $[HE]$, и A_2 , ранее обозначаемый как A_0 , представляет собой второе подзвено A .

[254] В некоторых аспектах алкиленовый фрагмент включает циклическое основное звено, а в других аспектах он замещен ациклическим основным звеном, и в любом аспекте он в ином случае является необязательно замещенным, при этом фрагмент амида янтарной кислоты (M^3) имеет дополнительное замещение $L-S-$, где L представляет собой лигандное звено, такое как лигандное звено на основе антитела, включающее или соответствующее по структуре нацеливающему агенту, такому как антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, а S представляет собой атом серы из этого нацеливающего агента, антитела или антигенсвязывающего фрагмента. Фрагмент M^3 происходит из тио-замещенной сукцинимидной кольцевой системы сукцинимидного фрагмента (M^2) в самостабилизирующемся первичном линкере, в котором за счет гидролиза, которому способствует основное звено, была разрушена одна из его карбонил-азотных связей.

[255] Таким образом, фрагмент M^3 имеет функциональную группу свободной карбоновой кислоты и амидную функциональную группу, чей гетероатом азота присоединен к остатку первичного линкера и замещен $L-S-$ в атоме углерода, который является альфа-атомом относительно функциональной группы карбоновой кислоты или амида, в зависимости от сайта гидролиза его предшественника M^2 . Не ограничиваясь теорией, считается, что вышеуказанный гидролиз, который приводит к образованию фрагмента M^3 , обеспечивает линкерное звено (LU) в конъюгате лиганд - лекарственный препарат, которое с меньшей вероятностью будет подвержено преждевременному удалению из конъюгата его нацеливающего лигандного звена (L) посредством элиминации тио-заместителя.

[256] В контексте данного документа «самостабилизирующийся линкер», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к первичному линкеру линкерного звена (LU) в конъюгате лиганд - лекарственный препарат, таком как конъюгат антитело - лекарственный препарат, имеющему M^2 -содержащий компонент или первичный линкер предшественника линкерного звена (LU') в соединении лекарственный препарат-линкер, имеющий M^1 -содержащий компонент, причем этот компонент может

быть обозначен как L_{SS}' , чтобы показать, что он является предшественником M^2 -содержащего компонента L_{SS} в LDC. После этого самостабилизирующийся линкер подвергается превращению в условиях контролируемого гидролиза в соответствующий самостабилизированный линкер (L_S). Этому гидролизу способствует компонент основного звена L_{SS} , так что LDC/ADC, состоящий из L_{SS} , становится более устойчивым в отношении преждевременного удаления его лигандного звена за счет его линкерного звена (LU), состоящего теперь из L_S . Первичный линкер L_{SS} , помимо фрагмента M^1 или M^2 , состоит из первого необязательного звена растяжения (A), которое должно присутствовать, при этом A состоит из C_1 - C_{12} алкиленового фрагмента, необязательно в комбинации с [HE], причем эта комбинация иногда обозначается A_1 , когда A дополнительно состоит из необязательного подзвена (A_O), которое присутствует, когда нижний индекс b равен 1, или A дополнительно состоит из A' , когда нижний индекс b равен 0 и нижний индекс a' равен 1, причем при любом значении нижнего индекса b это дополнительно присутствующее подзвено обозначается A_2 . Когда A может существовать в виде единого дискретного звена или в форме из двух дискретных звеньев, обе возможности представлены формулой $-A[HE]-A_O-$, когда нижний индекс b равен 1, или $A[HE]-A'_{a'}$, когда нижний индекс b равен 0, которая для любого значения нижнего индекса b становится $-A[HE]-$ или $-A_1[HE]-A_2-$, в зависимости от отсутствия или присутствия, соответственно, второго подзвена. В любой вариации A в L_{SS} его алкиленовый фрагмент включает циклическое основное звено или замещен ациклическим основным звеном, и в ином случае является необязательно замещенным.

[257] Таким образом, когда первичный линкер соединения лекарственный препарат-линкер представляет собой L_{SS} , иногда иллюстрируемый как L_{SS}' , чтобы показать, что он является предшественником L_{SS} в конъюгате лиганд - лекарственный препарат, этот первичный линкер содержит первое необязательное звено растяжения (A), которое должно присутствовать, и малеимидный фрагмент (M^1), посредством которого должен быть присоединен нацеливающий фрагмент, который в случае антитела или его антигенсвязывающего фрагмента обеспечивает лигандное звено на основе антитела. В этих аспектах C_1 - C_{12} алкиленовый фрагмент A из L_{SS} присоединен к имидному атому азота малеимидной кольцевой системы M^1 и к остатку линкерного звена, причем последнее необязательно происходит посредством $[HE]-A_O-B-$, когда нижний индекс b равен 1, или $[HE]-A'_{a'}$, когда нижний индекс b равен 0, в зависимости от отсутствия или присутствия A_O/A' и [HE]. В некоторых из этих аспектов [HE], который представляет собой усиливающий гидролиз фрагмент, состоит из необязательно замещенных электроноакцепторных гетероатома или функциональной группы, что в некоторых аспектах в дополнение к BU может повышать уровень гидролиза фрагмента M^2 в соответствующем фрагменте L_{SS} соединения LDC/ADC. После включения соединения лекарственный препарат-линкер в соединение LDC/ADC, L_{SS} содержит сукцинимидный фрагмент (M^2), который является тио-замещенным лигандным звеном (т. е. присоединение лигандного звена к фрагменту лекарственный препарат-линкер

происходит посредством добавления Михаэля атома серы реактивной тиольной функциональной группы нацеливающего агента к малеимидной кольцевой системе M^1).

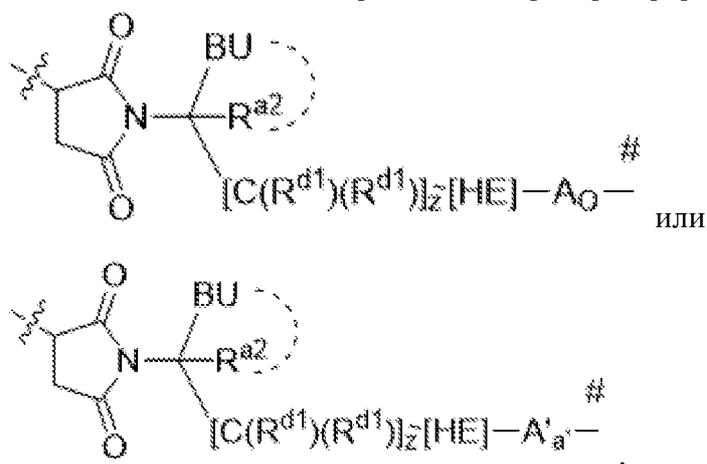
[258] В некоторых аспектах циклизованное основное звено (сBU) соответствует по структуре ациклическому основному звену за счет формальной циклизации с основным атомом азота этого звена так, что структура циклического основного звена включена в первое необязательное звено растяжения, которое присутствует в виде необязательно замещенного спиро C_4 - C_{12} гетероцикло. В таких конструкциях спироатом углерода присоединен к малеимидному амидному атому азота M^1 и, следовательно, к этому атому азота в M^2 , и дополнительно присоединен к остатку первичного линкера L_{SS} , который состоит из вышеописанного первого необязательного звена растяжения (A), которое необязательно присутствует в виде $[-HE]-A_O-$ или $[HE]-A_a-$ в фрагменте лекарственный препарат-линкер по формуле **1B** или соединении лекарственный препарат-линкер по формуле **1B**. В этих аспектах циклическое BU способствует гидролизу сукцинимидного фрагмента M^2 до его соответствующей формы с разомкнутым кольцом, представленной M^3 качественно аналогично с ациклическим основным звеном, которое также может быть усилено [HE].

[259] В некоторых аспектах $L_B'-A-B_b-$ первичного линкера L_{SS} , который иногда проиллюстрирован как L_{SS}' , чтобы явно показать, что он является предшественником самостабилизирующегося первичного линкера (L_{SS}) в соединении лекарственный препарат-линкер по формуле **1B**, представлен общей формулой $M^1-A(BU)-[HE]-A_O-B-$, когда нижний индекс b равен 1, или $M^1-A(BU)-[HE]-A'_a-$, когда нижний индекс b равен 0, где M^1 представляет собой малеимидный фрагмент и A представляет собой C_1 - C_{12} алкилен, который включает или замещен BU и в ином случае является необязательно замещенным и находится в необязательной комбинации с [HE], который представляет собой необязательный усиливающий гидролиз фрагмент, причем эта формула становится $M^1-A(BU)-[HE]-B-$ или $M^1-A(BU)[HE]-$, когда A представляет собой единое дискретное звено, или $M^1-A_1(BU)-[HE]-A_2-B-$ или $M^1-A_1(BU)-[HE]-A_2-$, когда A состоит из двух подзвеньев, причем A_1 и A_2 являются подзвеньями A.

[260] В других аспектах первичный линкер L_{SS} в соединении лекарственный препарат-линкер по формуле **1B** ADC формулы **1A** представлен общей формулой $-M^2-A(BU)-[HE]-A_O-B-$, когда нижний индекс b равен 1, или $-M^2-A(BU)-[HE]-A_a-$, когда нижний индекс b равен 0, причем M^2 представляет собой сукцинимидный фрагмент, A представляет собой первое необязательное звено растяжения, которое присутствует и состоит из C_1 - C_{12} алкилена, который включает или замещен BU и в ином случае является необязательно замещенным и находится в необязательной комбинации с [HE], который представляет собой необязательный усиливающий гидролиз фрагмент, и A_O/A' представляет собой необязательное подзвено A. Когда A представляет собой единое дискретное звено, L_{SS} представлен формулой $-M^2-A(BU)-[HE]-B-$ или $-M^2-A(BU)-[HE]-$, и, когда A состоит из двух подзвеньев, L_{SS} представлен формулой $-M^2-A_1(BU)-[HE]-A_2-$ или $-M^2-A_1(BU)-[HE]-A_2-B-$, когда нижний индекс b равен 0 или 1, соответственно.

[261] В других аспектах первичный линкер L_S в соединении лекарственный препарат-линкер по формуле **1B** LDC/ADC формулы **1A** представлен общей формулой - M^3 -A(BU)-[HE]-A₀-B-, когда нижний индекс b равен 1, или - M^3 -A(BU)-[HE]-A_a'-, когда нижний индекс b равен 0, при этом M^3 представляет собой фрагмент амида янтарной кислоты и A представляет собой C₁-C₁₂ алкилен, который включает или замещен BU и в ином случае является необязательно замещенным и находится в необязательной комбинации с [HE], который представляет собой необязательный усиливающий гидролиз фрагмент, и A₀/A' представляет собой необязательное подзвено A, при этом -A(BU)-[HE]-A₀- или -A(BU)-[HE]-A_a'- становится -A(BU)-[HE]-, когда A представляет собой единое дискретное звено, или -A₁(BU)-[HE]-A₂-, когда A представляет собой или состоит из двух подзвеньев.

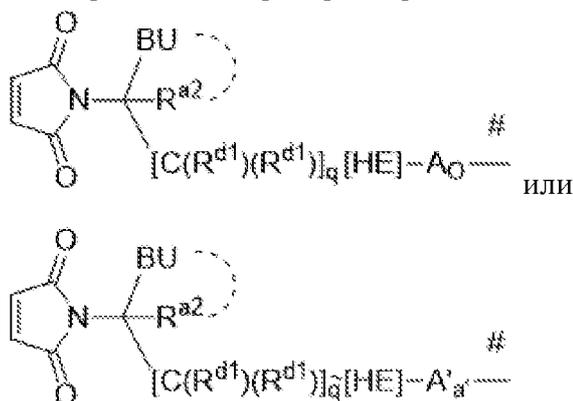
[262] Типовые, но неограничивающие структуры -L_B-A-, содержащие первичный линкер L_{SS}, в соединении лекарственный препарат-линкер по формуле **1B** для некоторых конъюгатов лиганд - лекарственный препарат формулы **1** представлены:



[263] где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к лигандному звену, знак решетки (#) в верхней структуре, для которой нижний индекс b равен 1, указывает место ковалентного присоединения в формуле **1B** к звену разветвления (B), или в нижней структуре, в которой нижний индекс b равен 0, к W присутствующего необязательного вторичного линкера (L₀), и при этом пунктирная кривая указывает на необязательную циклизацию, которая присутствует, когда BU представляет собой циклическое основное звено, или отсутствует, когда BU представляет собой ациклическое основное звено, при этом [HE] представляет собой необязательный усиливающий гидролиз фрагмент, A₀/A' представляет собой необязательное подзвено A, нижний индекс z равен 0 или целому числу в диапазоне от 1 до 6; каждый R^{d1} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, или два R^{d1}, атом(ы) углерода, к которому(ым) они присоединены, и любые промежуточные атомы углерода определяют необязательно замещенный C₃-C₈ карбоцикло, а остальные R^{d1}, при наличии, независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆; и R^{a2} представляет собой -H или необязательно замещенный C₁-C₈ алкил, когда BU представляет собой ациклическое основное звено, и, когда BU представляет собой

циклическое основное звено, R^{a2} должен отличаться от -H и вместе с атомом углерода, к которому присоединены BU и R^{a2} , определяет необязательно замещенный спиро C_4 - C_{12} гетероцикло, имеющий скелетный вторичный или третичный основной атом азота, так что ациклический или циклический BU способен повышать скорость гидролиза показанного сукцинимидного фрагмента (M^2) с обеспечением фрагмента амида янтарной кислоты (M^3) при подходящем pH по сравнению с соответствующим конъюгатом, в котором R^{a2} представляет собой водород и BU замещен водородом, и в случае циклического основного звена по существу сохраняет повышение скорости гидролиза фрагмента лекарственный препарат-линкер, соответствующего таковому в LDC/ADC, в котором R^{a2} представляет собой водород и BU представляет собой ациклический BU, по сравнению с вышеуказанным конъюгатом, в котором R^{a2} представляет собой водород и BU замещен водородом.

[264] Типовые, но неограничивающие структуры L_B '-A-, содержащие L_{SS} ', которые иногда присутствуют в соединениях лекарственный препарат-линкер по формуле I, используемых как промежуточные соединения при получении композиций конъюгата лиганд - лекарственный препарат, представлены



[265] где BU и другие переменные группы соответствуют определению выше для структур L_B -A- LDC/ADC, имеющих первичные линкеры L_{SS} . Когда соединение лекарственный препарат-линкер, содержащий предшественник самостабилизирующегося линкера (L_{SS}'), который состоит из малеимидного фрагмента, используют при получении LDC/ADC, этот фрагмент L_{SS}' превращается в первичный линкер L_{SS} , состоящий из сукцинимидного фрагмента. Перед конденсацией с реактивной тиольной функциональной группой из нацеливающего агента, такого как антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, основной атом азота BU, как правило, протонируют или защищают кислото-лабильной защитной группой.

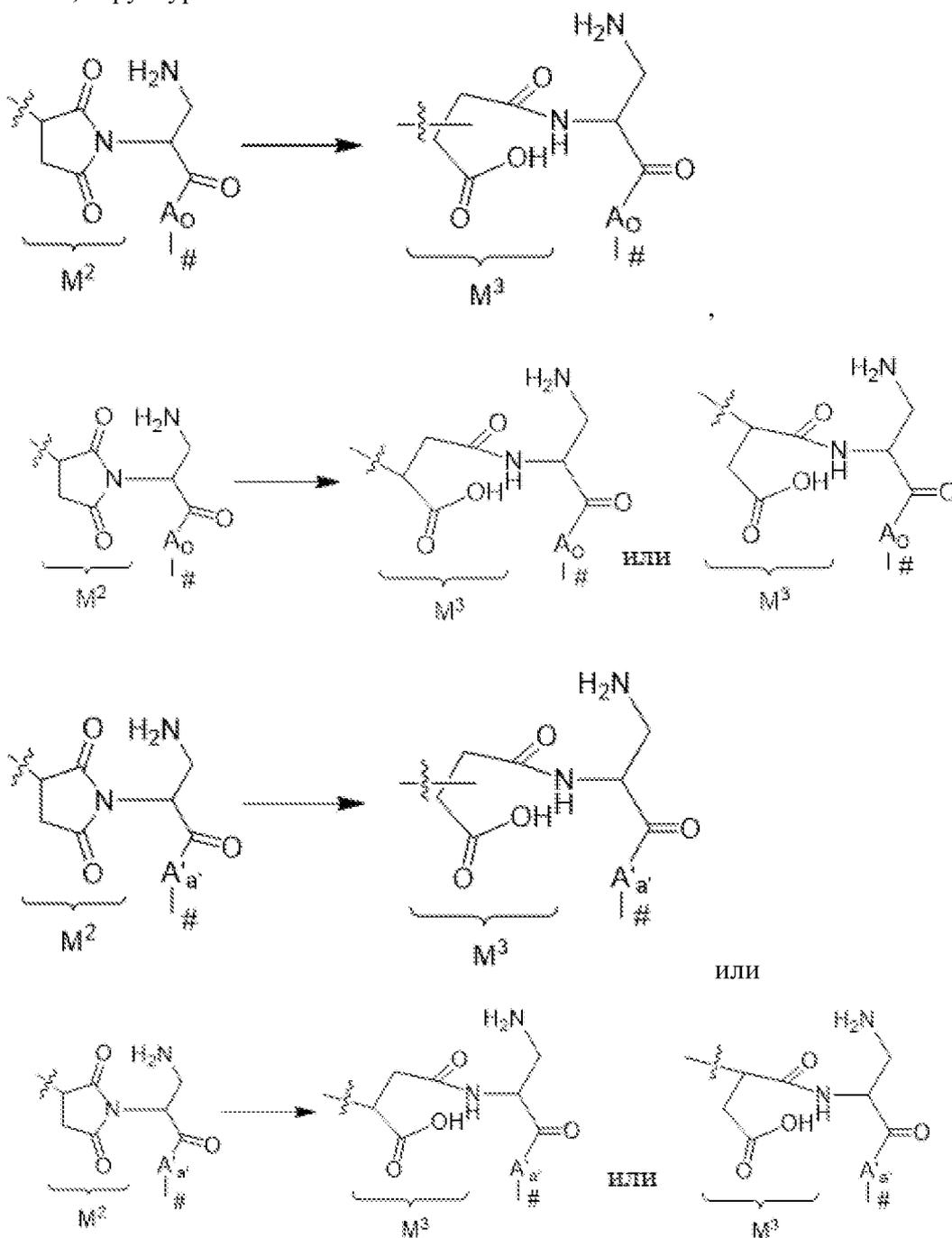
[266] «Самостабилизирующийся линкер» представляет собой органический фрагмент, полученный из M^2 -содержащего фрагмента самостабилизирующегося линкера (L_{SS}) в конъюгате лиганд - лекарственный препарат, таком как конъюгат антитело - лекарственный препарат, который подвергся гидролизу в контролируемых условиях, чтобы обеспечить соответствующий M^3 -фрагмент самостабилизирующегося линкера (L_S), где этот компонент LU будет с меньшей вероятностью препятствовать реакции

конденсации нацеливающего фрагмента с M^1 -содержащим фрагментом, который обеспечил исходный M^2 -содержащий L_{SS} фрагмент. Помимо фрагмента M^3 самостабилизирующийся линкер (L_S) состоит из первого необязательного звена растяжения (A), которое присутствует и включает циклическое основное звено или замещено ациклическим основным звеном, где A ковалентно присоединен к M^3 и остатку первичного линкера L_S (т. е. B) или к вторичному линкеру (L_O), если B отсутствует. Фрагмент M^3 получают при превращении сукцинимидного фрагмента (M^2) L_{SS} в конъюгате лиганд - лекарственный препарат, где фрагмент M^2 имеет тио-замещенную сукцинимидную кольцевую систему, полученную в результате добавления Михаэля атома серы реактивной тиольной функциональной группы нацеливающего фрагмента к малеимидной кольцевой системе M^1 фрагмента L_{SS} в соединении лекарственный препарат-линкер, причем этот полученный из M^2 фрагмент обладает сниженной реактивностью в отношении элиминации своего тио-заместителя по сравнению с соответствующим заместителем в M^2 . В этих аспектах полученный из M^2 фрагмент имеет структуру фрагмента амида янтарной кислоты (M^3), соответствующего M^2 , где M^2 подвергся гидролизу одной из его карбонильно-азотных связей сукцинимидной кольцевой системы, чему способствует основная функциональная группа BU благодаря своей соответствующей близости в результате этого присоединения. Следовательно, продукт этого гидролиза имеет функциональную группу карбоновой кислоты и амидную функциональную группу, замещенную в амидном атоме азота, который соответствует имидному атому азота в M^2 -содержащем L_{SS} -предшественнике L_S , при этом остаток первичного линкера включает по меньшей мере необязательное присутствующее звено растяжения. В некоторых аспектах основная функциональная группа представляет собой первичный, вторичный или третичный амин ациклического основного звена или вторичный или третичный амин циклического основного звена. В других аспектах основной атом азота BU представляет собой гетероатом необязательно замещенной основной функциональной группы, как в гуанидино-фрагменте. В любом аспекте реактивность основной функциональной группы BU в отношении катализируемого основанием гидролиза контролируется pH посредством снижения состояния протонирования основного атома азота.

[267] Таким образом, самостабилизирующийся линкер (L_S), как правило, имеет структуру фрагмента M^3 , ковалентно связанного с первым необязательным звеном растяжения, которое присутствует и включает циклическое основное звено или замещено ациклическим основным звеном. В некоторых аспектах A представляет собой дискретное единое звено, а в других аспектах состоит из двух или более подзвеньев, как правило, представленных A_1 - A_2 , если два подзвена присутствуют в A/A_1 , необязательно в комбинации с [HE]. Звено растяжения A в свою очередь ковалентно связано с B первичного линкера L_S или с W L_O , при этом его компоненты M^3 , A, A'_a /B и BU упорядочены способом, представленным общей формулой $-M^3-A(BU)-[HE]-A'_a-$ или $M^3-A(BU)-[HE]-A_O-B-$, в которой нижний индекс b равен 0 или 1, соответственно. Когда A

представляет собой единое дискретное звено, L_S представлен $-M^3-A(BU)-[HE]-B-$, где нижний индекс b равен 1 и $-M^3-A(BU)-[HE]-$, а когда A состоит из двух подзвеньев, L_S представлен $-M^3-A_1(BU)-A_2-$ или $-M^3-A_1(BU)-A_2-B-$, где нижний индекс b равен 0 или 1, соответственно, при этом BU представляет любой тип основного звена (циклическое или ациклическое).

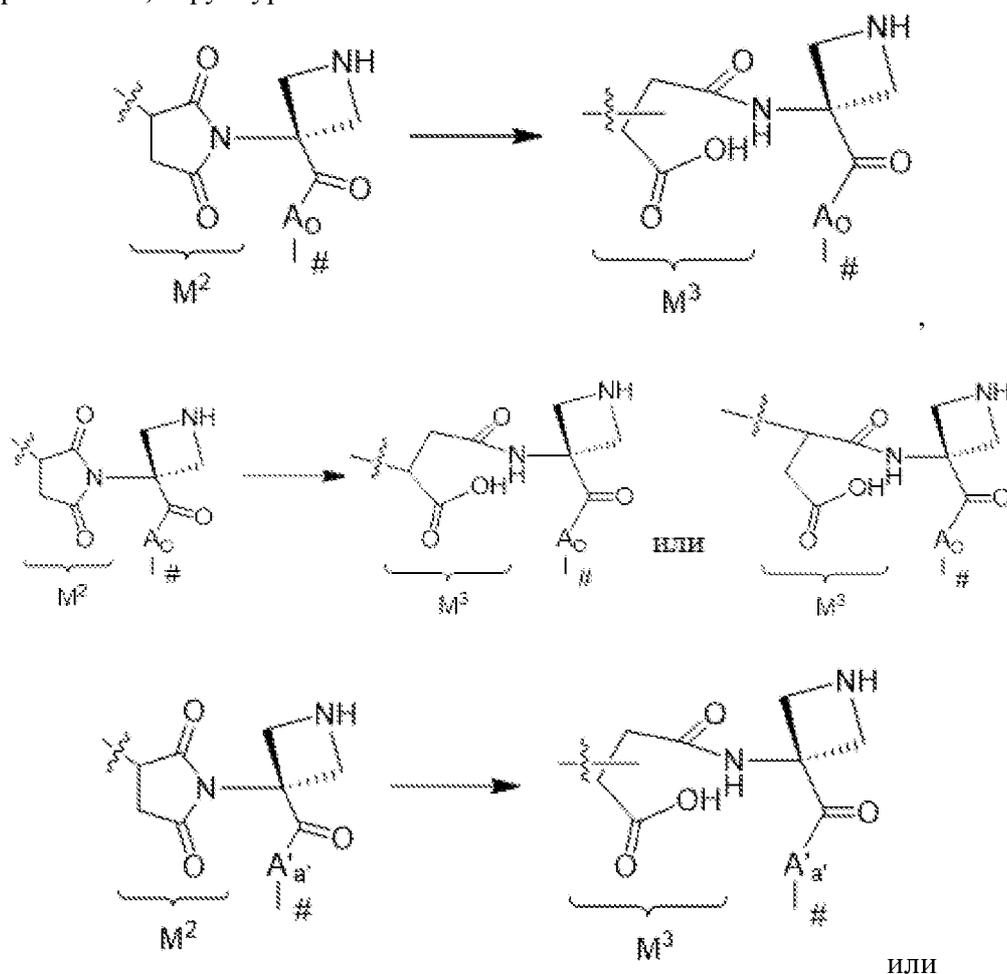
[268] Типовые неограничивающие структуры $-L_B-A-$ в первичных линкерах L_{SS} и L_S для LDC/ADC, в которых L_B представляет собой M^2 или M^3 ; и $A(BU)/A_1(BU)$ и $[HE]$ в этих структурах упорядочены способом, указанным выше, в котором BU представляет собой ациклическое основное звено, проиллюстрированы в качестве примера, но не ограничения, структурами:

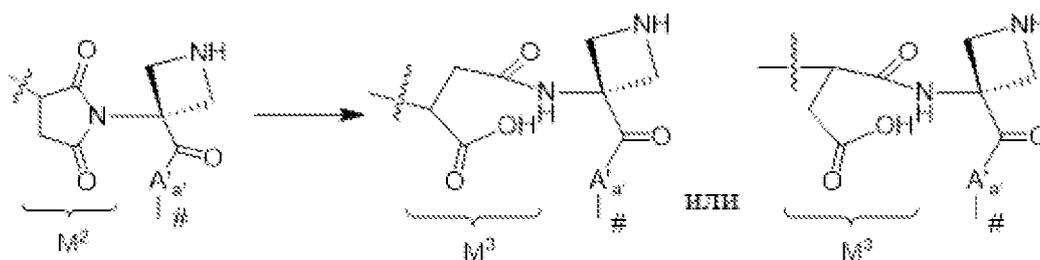


[269] Где фрагмент $-CH(CH_2NH_2)C(=O)-$ представляет собой A , когда A

представляет собой единое дискретное звено так, что A_0 или A' отсутствует, или A представляет собой A_1 - A_2 -, когда A_0/A' присутствует как A_2 , и при этом A/A_1 замещен BU , где BU представляет собой ациклическое основное звено, которое представляет собой $-CH_2NH_2$, имеющее необязательно протонированный основной атом азота, а $-C(=O)-$ в этом фрагменте представляет собой необязательный усиливающий гидролиз фрагмент $[HE]$, который присутствует, когда символ решетки в верхней структуре указывает на ковалентное присоединение к B , а символ решетки в нижней структуре указывает на ковалентное присоединение к W L_0 . Эти типовые структуры содержат сукцинимидный фрагмент (M^2) или фрагмент амида янтарной кислоты (M^3), соответственно, при этом последний является результатом гидролиза сукцинимидного кольца M^2 , которому способствует $-CH_2NH_2$, при превращении L_{SS} в L_S .

[270] Типовые неограничивающие структуры $-L_B-A-$ в первичных линкерах L_{SS} и L_S для LDC/ADC, в которых L_B представляет собой M^2 или M^3 ; и $A(BU)/A_1(BU)$, A_0/A' и $[HE]$ в этих структурах упорядочены способом, указанным выше, в котором BU представляет собой циклическое основное звено, проиллюстрированы в качестве примера, но не ограничения, структурами:





[271] причем эти структуры $-M^2-A(BU)-[HE]-A_0/A'_{a'}$ - и $-M^3-A(BU)-[HE]-A_0/A'_{a'}$ - становятся $-M^2-A(BU)-[HE]-$ и $-M^3-A(BU)-[HE]-$, когда A_0 отсутствует или нижний индекс a' равен 0 так, что A присутствует как единое дискретное звено, или становятся $-M^2-A_1(BU)-[HE]-A_2-$ и $-M^3-A^1(BU)-[HE]-A_2-$, когда A_0/A' присутствует как подзвено A , указанное как A_2 , и при этом в любой структуре BU представляет собой циклическое основное звено в форме необязательно протонированного азетидин-3,3-диила, структура которого представляет собой типовое основное звено на основе гетероцикло, включенное в A/A_1 . Этот гетероцикло соответствует аминоалкилу ациклического основного звена в фрагменте $-A_1(BU)-$ или $-A(BU)-$, в котором основной атом азота ациклического основного звена был формально обратно циклизован, по меньшей мере частично, посредством R^{a2} с атомом углерода, который является альфа относительно сукцинимидного атома азота M^2 , к которому присоединено ациклическое основное звено.

[272] Волнистая линия в каждой из вышеприведенных структур $-L_B-A-$ указывает место ковалентного присоединения атома серы лигандного звена, полученного из реактивной тиольной функциональной группы нацеливающего агента после добавления Михаэля этого атома серы в малеимидную кольцевую систему фрагмента M^1 в структурно соответствующем соединении лекарственный препарат-линкер или его M^1 -содержащем промежуточном соединении. Знак решетки (#) в верхней структуре указывает место ковалентного присоединения к B , который представляет собой остаток первичного линкера L_{SS} или L_S , а в нижней структуре указывает место ковалентного присоединения к W L_O . Поскольку сукцинимидная кольцевая система M^2 является асимметрически замещенной благодаря своему тио-заместителю, региохимические изомеры фрагментов амида янтарной кислоты (M^3) по определению в данном документе, различающиеся по позиции относительно свободной группы карбоновой кислоты, могут приводить к гидролизу M^2 . В вышеприведенных структурах карбонильная функциональная группа, показанная смежной с A_0 , является примером усилителя гидролиза $[HE]$ по определению в данном документе.

[273] Вышеприведенные фрагменты $-M^3-A(BU)-[HE]-A_0/A'_{a'}$ -, $-M^3-A(BU)-$ и $-M^3-A_1(BU)-[HE]-A_2-$, где BU представляет собой ациклическое или циклическое основное звено, представляют типовые структуры $-L_B-A-$, которые содержат самостабилизирующиеся первичные линкеры (L_S), называемые так, поскольку эти структуры с меньшей вероятностью элиминируют тио-заместитель лигандного звена и, следовательно, приводят к потере нацеливающего фрагмента по сравнению с

соответствующими фрагментами L_{SS} , состоящими из формулы $-M^2-A(BU)-[HE]-A_0/A'_a$, $-M^2-A(BU)-$ или $-M^2-A_1(BU)-[HE]-A_2-$, из которых они получены. Не ограничиваясь теорией, считается, что повышенная стабильность является результатом большей конформационной гибкости M^3 по сравнению с M^2 , который больше не ограничивает тио-заместитель конформацией, способствующей элиминации E2.

[274] В контексте данного документа «основное звено», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту в самостабилизирующемся первичном линкере (L_{SS}), описанном в данном документе, которое переносится далее в соответствующий фрагмент L_S за счет участия BU в катализируемом основанием гидролизе сукцинимидной кольцевой системы в фрагменте M^2 , содержащем L_{SS} (т. е. катализирует добавление молекулы воды к одной из связей сукцинимидный карбонил - азот). В некоторых аспектах катализируемый основанием гидролиз инициируют в контролируемых условиях, переносимых нацеливающим лигандным звеном, присоединенным к L_{SS} . В других аспектах катализируемый основанием гидролиз инициируют после контакта соединения лекарственный препарат-линкер, состоящего из L_{SS}' , с нацеливающим агентом, в котором добавление Михаэля атома серы реактивной тиольной функциональной группы нацеливающего агента конкурирует с гидролизом фрагмента $M^1 L_{SS}'$ соединения лекарственный препарат-линкер. Не ограничиваясь теорией, следующие аспекты описывают различные соображения относительно дизайна подходящего основного звена. В одном таком аспекта основная функциональная группа ациклического основного звена и ее относительная позиция в L_{SS} по отношению к компоненту M^2 выбраны с учетом способности BU образовывать водородные связи с карбонильной группой M^2 , что эффективно повышает его электрофильность и, следовательно, его восприимчивость к воздействию воды. В другом таком аспекте этот выбор осуществляют так, чтобы молекула воды, чья нуклеофильность повышена за счет водородных связей с основной функциональной группой BU, была направлена к карбонильной группе M^2 . В третьем таком аспекте этот выбор осуществляют так, чтобы основной атом азота при протонировании не повышал электрофильность сукцинимидных карбониллов за счет индуктивного удаления электрона в степени, которая способствовала бы преждевременному гидролизу, требующему компенсации из-за нежелательного избытка соединения лекарственный препарат-линкер. В дополнительном таком аспекте некоторые комбинации этих механистических эффектов способствуют катализу для контролируемого гидролиза L_{SS} до L_S .

[275] Как правило, ациклическое основное звено, которое может действовать согласно любому из вышеприведенных механистических аспектов, состоит из 1 атома углерода или от 2 до 6 смежных атомов углерода, чаще из 1 атома углерода или 2 или 3 смежных атомов углерода, при этом атом(ы) углерода соединяют основную функциональную аминогруппу ациклического основного звена с остатком первичного линкера L_{SS} , к которому оно присоединено. Чтобы этот основной аминный атом азота находился в необходимой близости, чтобы способствовать гидролизу сукцинимидного

фрагмента (M^2) до его соответствующего фрагмента амида янтарной кислоты (M^3) с разомкнутым кольцом, несущую амин углеродную цепь ациклического основного звена, как правило, присоединяют к А фрагмента $-L_B-A-$ L_{SS} в альфа атоме углерода C_1-C_{12} алкилена этого фрагмента относительно места присоединения А к сукцинимидному атому азота M^2 (и, следовательно, к малеимидному атому азота его соответствующей структуры M^1-A-). Как правило, альфа атом углерода в ациклическом основном звене имеет (S) стереохимическую конфигурацию или конфигурацию, соответствующую альфа атому углерода L-аминокислот.

[276] Как было описано ранее, BU в ациклической форме или BU в циклизованной форме, как правило, соединен с M^1 или M^2 L_{SS} или M^3 L_S посредством в ином случае необязательно замещенного C_1-C_{12} алкиленового фрагмента, причем этот фрагмент включает циклизованное основное звено или замещен ациклическим основным звеном и связан с малеимидным или сукцинимидным атомом азота M^1 или M^2 , соответственно, или амидным атомом азота M^3 . В некоторых аспектах в ином случае необязательно замещенный C_1-C_{12} алкиленовый фрагмент, включающий циклическое основное звено, ковалентно связан с [HE] и, как правило, обусловлен за счет промежуточного участия эфирной, сложноэфирной, карбонатной, мочевиной, дисульфидной, амидной, карбаматной или другой функциональной группы, чаще посредством амидной или карбаматной функциональной группы. Аналогично, BU в ациклической форме, как правило, соединен с M^1 или M^2 L_{SS} или M^3 L_S посредством в ином случае необязательно замещенного C_1-C_{12} алкиленового фрагмента А в $L_B'-A-$, в котором L_B' представляет собой M^1 , или $-L_B-A-$, в котором L_B представляет собой M^2 или M^3 , который замещен ациклическим основным звеном в том же атоме углерода C_1-C_{12} алкиленового фрагмента, который присоединен к имино-атому азота малеимидной или сукцинимидной кольцевой системы M^1 или M^2 , или амидному атому азота M^3 , который является результатом гидролиза сукцинимидной кольцевой системы M^2 .

[277] В некоторых аспектах циклическое основное звено включает структуру ациклического BU за счет формальной циклизации ациклического основного звена с в ином случае необязательно замещенным C_1-C_{12} алкилом (R^{a2}), независимо выбранным из A/A_1 , который связан с тем же альфа атомом углерода, что и ациклическое основное звено, образуя тем самым спироциклическую кольцевую систему так, что циклическое основное звено включено в структуру A/A_1 , а не является заместителем A/A_1 , как когда BU является ациклическим. В этих аспектах формальная циклизация происходит за счет основного аминного атома азота ациклического основного звена, обеспечивая, таким образом, циклическое основное звено в виде необязательно замещенного симметричного или асимметричного спиро C_4-C_{12} гетероцикло в зависимости от относительной длины углеродных цепей в двух заместителях альфа атома углерода, в которых основной атом азота теперь является основным скелетным гетероатомом. Чтобы при этой циклизации по существу сохранялись основные свойства ациклического основного звена в циклическом основном звене, основной атом азота ациклического основного звена должен относиться к

первичному или вторичному амину, но не третичному амину, поскольку это бы привело к кватернизированному скелетному атому азота в гетероцикло циклического основного звена. В этом аспекте формальной циклизации ациклического основного звена до циклического основного звена с целью сохранения по существу способности основного атома азота способствовать гидролизу M^2 до M^3 при превращении L_{SS} в L_S , в получаемой в результате структуре циклического основного звена в этих первичных линкерах, как правило, основным атом азота будет расположен так, чтобы присутствовало не более трех и, как правило, одного или двух промежуточных атомов углерода между основным атомом азота и спиро атомом углерода спиро C_4 - C_{12} гетероцикло-компонента. Циклические основные звенья, включенные в A/A_1 и первичные линкеры L_{SS} и L_S , содержащие их как компоненты, дополнительно описаны вариантами осуществления изобретения.

[278] В контексте данного документа «усиливающий гидролиз фрагмент», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к электроноакцепторным группе или фрагменту, которые необязательно присутствуют в первом необязательном звене растяжения (A) в L_B^{\prime} -A- или - L_B -A- первичного линкера L_{SS} и продукта его гидролиза L_S . Усиливающий гидролиз фрагмент [HE], если он присутствует как компонент A/A_1 L_{SS} во фрагменте лекарственный препарат-линкер LDC/ADC, где A/A_1 связан с имидным атомом азота фрагмента M^2 , в некоторых аспектах повышает или оказывает минимальное влияние на электрофильность сукцинимидных карбонильных групп в этом фрагменте в зависимости от его близости к этому фрагменту M^2 за счет электроноакцепторного эффекта [HE], облегчая его превращение в фрагмент M^3 первичного линкера L_S . При наличии A/A_1 , включающего циклическое основное звено или замещенного ациклическим основным звеном, потенциальный эффект [HE] на карбонильные группы M^2 для повышения скорости гидролиза до M^3 за счет индукции и вышеупомянутых эффектов любого типа BU скорректирован так, чтобы преждевременный гидролиз M^1 не происходил в какой-либо значимой степени во время получения конъюгата лиганд-лекарственный препарат из соединения лекарственный препарат-линкер, состоящего из структуры L_B^{\prime} -A- формулы M^1 -A(BU)-[HE]- A_0/A^{\prime}_a -, с двумя вариациями, представленными формулами M^1 -A(BU)- и M^1 - A_1 (BU)-[HE]- A_2 -, где A/A_1 находится в комбинации с [HE]. Вместо этого комбинированные эффекты BU и [HE] для стимуляции гидролиза, который преобразует структуру - L_B -A- общей формулы - M^2 -A(BU)-[HE]- A_0/A^{\prime}_a -, или, конкретнее, формулы - M^2 -A(BU)- или - M^2 - A_1 (BU)- A_2 - соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в ее соответствующую формулу - M^3 -A(BU)-[HE]- A_0/A^{\prime}_a -, - M^3 -A(BU)- или M^3 - A_1 (BU)-[HE]- A_2 - в контролируемых условиях (когда pH специально повышают так, чтобы снизить протонирование основного звена), являются такими, что молярный избыток соединения лекарственный препарат-линкер для компенсации гидролиза его фрагмента M^1 не нужен. Следовательно, добавление Михаэля атома серы реактивной тиольной функциональной группы нацеливающего агента в малеимидную кольцевую систему M^1 , которое обеспечивает

нацеливающее лигандное звено, присоединенное к сукцинимидной кольцевой системе M^2 , как правило, происходит при скорости, которая эффективно конкурирует с гидролизом M^1 . Не ограничиваясь теорией, считается, что при низком pH, например, когда основной амин BU находится в форме соли ТФУ, преждевременный гидролиз M^1 в продукте лекарственный препарат-линкер происходит намного медленнее, чем когда pH повышают до уровня, подходящего для основного катализа, используя соответствующий буферный агент, и приемлемый молярный избыток соединения лекарственный препарат-линкер может адекватным образом компенсировать любые потери вследствие преждевременного гидролиза M^1 , который происходит в течение времени, необходимого для завершения или практического завершения добавления Михаэля атома серы реактивной тиольной функциональной группы нацеливающего агента в фрагмент M^1 соединения лекарственный препарат-линкер.

[279] Как обсуждалось ранее, усиление карбонильного гидролиза любым типом основного звена зависит от основности его функциональной группы и расстояния от этой функциональной группы до карбонильных групп M^1/M^2 . Как правило, [HE] представляет собой карбонильный фрагмент или другую карбонил-содержащую функциональную группу, расположенные дистально относительно конца C_1-C_{12} алкилена A/A_1 , который связан с M^2 или полученным из него M^3 и также обеспечивает ковалентное присоединение к A_2 или к необязательному вторичному линкеру, который присутствует, когда В отсутствует, а А представляет собой единое дискретное звено. Карбонил-содержащие функциональные группы отличные от кетонов, включают сложные эфиры, карбаматы, карбонаты и мочевины. Когда [HE] представляет собой карбонил-содержащую функциональную группу, отличную от кетона, в фрагменте лекарственный препарат-линкер ADC, имеющего первичный линкер L_{SS} , карбонильный фрагмент этой функциональной группы, которая является общей с A/A_1 , как правило, связан с в ином случае необязательно замещенным C_1-C_{12} алкиленом A/A_1 , дистальным по отношению к месту его присоединения к имидному атому азота M^2 , как когда [HE] представляет собой $-C(=O)-X-$, где X представляет собой $-O-$ или необязательно замещенный $-NH-$. В некоторых аспектах фрагмент [HE] может быть достаточно удален от имидного атома азота, с которым ковалентно связан A/A_1 , так что не наблюдается значительного эффекта или наблюдается незначительный эффект на гидролитическую чувствительность связей сукцинимидный карбонил - азот M^2 -содержащего фрагмента, которая обусловлена главным образом BU.

[280] В контексте данного документа «звено растяжения», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к необязательному органическому фрагменту в первичном или вторичном линкере конъюгата лиганд-лекарственный препарат, таком как конъюгат антитело - лекарственный препарат, который физически отделяет нацеливающее лигандное звено (L) от необязательного вторичного линкера, когда этот линкер присутствует. Когда линкерное звено состоит из первичного линкера L_{SS} или L_S , первое необязательное звено растяжения присутствует, поскольку оно

обеспечивает основное звено для этих типов первичных линкеров. Наличие первого необязательного звена растяжений (A) в L_R также может быть необходимым в любом типе первичного линкера, при недостаточном уменьшении стерического эффекта вследствие отсутствия лигандного звена, а необязательное звено растяжения обеспечивает эффективную обработку вторичного линкера для высвобождения лекарственного звена в виде свободного лекарственного препарата. В альтернативном варианте или дополнительно к уменьшению стерического эффекта, эти необязательные компоненты могут быть включены для облегчения синтеза при получении соединения лекарственный препарат-линкер. В некоторых аспектах, когда нижний индекс b равен 1, первое или второй звено растяжения (A или A', соответственно) представляет собой единое звено или может содержать несколько подзвеньев (как, например, когда A имеет два подзвена, представленных $-A_1-[HE]-A_2-$). В других аспектах, когда нижний индекс b равен 0, как правило, A представляет собой одно единое звено или имеет два разных подзвена, когда нижний индекс b равен 0, а нижний индекс a' равен 1. В других аспектах B/A' имеет от 2 до 4 независимо выбранных разных подзвеньев.

[281] В некоторых аспектах, когда L_R представляет собой L_{SS}/L_S , помимо ковалентного присоединения к M^1 соединения лекарственный препарат-линкер или M^2/M^3 фрагмента лекарственный препарат-линкер в соединении LDC/ADC, A связан со звеном разветвления (B), или W необязательного вторичного линкера (L_O), который присутствует необязательно посредством A_O/A'_a , как в $A[HE]$ (A_O/A' отсутствует) или $A_1-[HE]-A_2$ (A_O/A' присутствует), представляемый в общем случае как $A-[HE]-A_O/A'_a-$, где A/A_1 и A_O/A'_a , когда они присутствуют как A_2 , также являются компонентом L_{SS}/L_S .

[282] В некоторых аспектах A или A' или подзвено любого из этих звеньев растяжения имеют формулу $-L^P(PEG)-$, где L^P представляет собой параллельное соединительное звено, а PEG представляет собой PEG-звено по определению в другом месте. Таким образом, в некоторых из этих аспектов линкерное звено во фрагменте лекарственный препарат-линкер конъюгата лиганд-лекарственный препарат или соединения лекарственный препарат-линкер, где нижний индекс b равен 0, а нижний индекс a' равен 1, содержит формулу $-A_1-[HE]-L^P(PEG)-$, где A' представляет собой $-L^P(PEG)-$ и присутствует как A_2 . В других из этих аспектов, где нижний индекс b равен 1 и A_O присутствует как A_2 , линкерное звено во фрагменте лекарственный препарат-линкер конъюгата лиганд-лекарственный препарат или соединения лекарственный препарат-линкер содержит формулу $-A_1-[HE]-L^P(PEG)-B-$. В других аспектах, где нижний индекс b равен 1 и нижний индекс a' равен 1, конъюгат лиганд-лекарственный препарат или соединение лекарственный препарат-линкер содержит формулу $-A-[HE]-A_O-B-L^P(PEG)$, где A' представляет собой $L^P(PEG)$

[283] В некоторых аспектах, где нижний индекс a равен 1, так что присутствует первое необязательное звено растяжения (A), это звено, как правило, имеет по меньшей мере один атом углерода, причем этот атом соединяет L_B/L_B' с [HE]. В некоторых из этих аспектов, в которых L_B' относится к первичному линкеру L_{SS}' соединения лекарственный

препарат-линкер, это звено растяжения состоит из C₁-C₁₂ алкиленового фрагмента, замещенного или включающего основное звено, и является в ином случае необязательно замещенным, при этом один из его радикальных атомов углерода присоединен к малеимидному атому азота, а другой к [HE], где [HE] представляет собой присутствующий необязательный усиливающий гидролиз фрагмент. В других аспектах, когда L_R' отличается от L_{SS}', но все равно состоит из малеимидного фрагмента или некоторого другого фрагмента L_B', L_B' присоединен к необязательному первому звену растяжения (A), которое в некоторых аспектах представляет собой необязательно замещенный C₁-C₁₂ алкилен, который необязательно находится в комбинации с [HE]. Таким образом, в некоторых аспектах, в которых L_R' представляет собой L_{SS}', первое необязательное звено растяжения присутствует и состоит из C₁-C₁₂ алкиленового фрагмента, [HE] и необязательного подзвена (A₀, когда нижний индекс b равен 1, или A'_a', когда нижний индекс b равен 0), которые все являются компонентами L_R', когда L_R' представляет собой L_{SS}, при этом A присоединен к B, который является компонентом L_R', или W, который является компонентом L₀, удаленным от места присоединения C₁-C₁₂ алкиленового фрагмента к имидному атому азота. В других аспектах, когда нижний индекс a равен 1 и A присутствует как единое дискретное звено или два подзвена, A имеет общую формулу -A-[HE]-A₀/A'_a-, где A₀/A'_a' представляет собой необязательное подзвено A или, конкретнее, имеет формулу -A₁-[HE]-A₂-, где A₀ присутствует как второе подзвено A, и нижний индекс b равен 1, или когда нижний индекс a' равен 1 и нижний индекс b равен 0, так что A' присутствует как второе подзвено A. В таких аспектах A₀/A₂ или A'/A₂ представляет собой α-аминокислоту, β-аминокислоту или другой аминокислотный остаток.

[284] В контексте данного документа «звено разветвления», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к трифункциональному или многофункциональному органическому фрагменту, который является необязательным компонентом линкерного звена (LU). Звено разветвления (B) присутствует в первичном линкере фрагмента лекарственный препарат-линкер по формуле **1A** LDC/ADC формулы **1A**, когда в одном фрагмента лекарственный препарат-линкер присутствует несколько фрагментов -L₀-D. В LDC/ADC, имеющем вышеописанную общую формулу, на отсутствие или присутствие звена разветвления указывает нижний индекс b в B_b, где нижний индекс b равен 0 или 1, соответственно. Звено разветвления является по меньшей мере трифункциональным, чтобы быть включенным в первичный линкер. Соединения лекарственный препарат-линкер по формуле или LDC/ADC, имеющие звено разветвления вследствие наличия нескольких фрагментов -L₀-D на фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле -LU-D, как правило, имеют вторичный линкер (L₀), содержащий формулу -A'_a'-W-Y_y-, где A' представляет собой второе необязательное звено растяжения; нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно; W представляет собой пептидное расщепляемое звено; Y представляет собой спейсерное звено; а нижний индекс y равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие

или присутствие одного или двух спейсерных звеньев, соответственно.

[285] В некоторых аспектах остаток встречающейся или не встречающейся в природе аминокислоты или остаток другого amino-содержащего кислого соединения, имеющего функционализированную боковую цепь, служит трифункциональным звеном разветвления для присоединения двух фрагментов $-L_O-D$. В некоторых из этих аспектов В представляет собой остаток лизина, глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислоты в **L**- или **D**-конфигурации, в которой функциональная группа эpsilon-амино, gamma-карбоновой кислоты или beta-карбоновой кислоты, соответственно, наряду с другими amino- и карбоксильными концами, соединяет между собой В в остатке LU. Звено разветвления с большей функциональностью для присоединения 3 или 4 фрагментов $-L_O-D$, как правило, состоит из необходимого числа трифункциональных подзвеньев.

[286] В контексте данного документа «природная аминокислота», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к встречающейся в природе аминокислоте, а именно аргинину, глутамину, фенилаланину, тирозину, триптофану, лизину, глицину, аланину, гистидину, серину, пролину, глутаминовой кислоте, аспарагиновой кислоте, треонину, цистеину, метионину, лейцину, аспарагину, изолейцину и валину, или их остатку, в **L** или **D**-конфигурации.

[287] В контексте данного документа «неприродная аминокислота», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к альфа-амино-содержащей кислоте или ее остатку, которая имеет структуру природной аминокислоты, но имеет группу боковой цепи, присоединенную к альфа атому углерода, который отсутствует в природных аминокислотах.

[288] В контексте данного документа «неклассическая аминокислота», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к amino-содержащему кислотному компоненту, в котором amino-заместитель, связанный атомом углерода, не является альфа по отношению к карбоновой кислоте, и следовательно, он не является альфа-аминокислотой. Неклассические аминокислоты включают β -аминокислоты, в которых между функциональными группами карбоновой кислоты и amino в природной аминокислоте или неприродной аминокислоте вставлен метилен.

[289] В контексте данного документа «пептид», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к полимеру из двух или более аминокислот, при этом группа карбоновой кислоты одной аминокислоты образует амидную связь с альфа-аминогруппой следующей аминокислоты в пептидной последовательности. Способы получения амидных связей в полипептидах дополнительно приведены в определении амида. Пептиды могут состоять из встречающихся в природе аминокислот в **L**- или **D**-конфигурации и/или неприродных и/или неклассических аминокислот.

[290] В контексте данного документа «протеаза» относится к белку, способному к ферментативному расщеплению карбонил-азотной связи, такой как амидная связь, обычно встречающаяся в пептидах. Протеазы классифицируют на шесть основных классов: сериновые протеазы, треониновые протеазы, цистеиновые протеазы, протеазы

глутаминовой кислоты, протеазы аспарагиновой кислоты и металлопротеазы, названные так благодаря каталитическому остатку в активном сайте, который главным образом отвечает за расщепление карбонил-азотной связи субстрата. Протеазы характеризуются разной специфичностью, которая зависит от природы остатков в N-концевой и/или C-концевой части карбонил-азотной связи и их различного распределения (внутриклеточного и внеклеточного).

[291] Регуляторные протеазы, как правило, представляют собой внутриклеточные протеазы, которые необходимы для регуляции клеточной активности, которая иногда становится aberrантной или нерегулируемой в аномальных или других нежелательных клетках. В некоторых случаях, когда пептидное расщепляемое звено направлено на протеазу, имеющую предпочтительное внутриклеточное распределение, эта протеаза представляет собой регуляторную протеазу, которая участвует в поддержании или пролиферации клеток. Эти протеазы включают катепсины. Катепсины включают сериновые протеазы, катепсин А, катепсин G, протеазы аспарагиновой кислоты катепсин D, катепсин E и цистеиновые протеазы катепсин B, катепсин C, катепсин F, катепсин H, катепсин K, катепсин L1, катепсин L2, катепсин O, катепсин S, катепсин W и катепсин Z.

[292] В контексте данного документа «пептидное расщепляемое звено», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту во вторичном линкере фрагмента лекарственный препарат-линкер соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат или соединения лекарственный препарат-линкер, который обеспечивает сайт распознавания и способен к ферментативному высвобождению конъюгированного с ним лекарственного звена (D) в виде свободного лекарственного препарата после ферментативного действия этой протеазы.

[293] Сайт распознавания для расщепления протеазой иногда ограничен сайтами, распознаваемыми протеазами, встречающимися в аномальных клетках, таких как раковые клетки, или в номинально нормальных клетках, на которые нацелен конъюгат лиганд-лекарственный препарат, которые характерны для окружения близлежащих аномальных клеток, но которые также могут встречаться в нормальных клетках. С этой целью пептид, как правило, является устойчивым к циркулирующим протеазам для минимизации преждевременного высвобождения свободного лекарственного препарата или его предшественника, что в ином случае может приводить к нецелевым нежелательным явлениям вследствие системного воздействия этого лекарственного препарата. В некоторых аспектах пептид имеет одну или более D-аминокислот или неприродные или неклассические аминокислоты с целью придания этой устойчивости. В некоторых из этих аспектов последовательность содержит дипептид или трипептид, в котором сайт P2' содержит D-аминокислоту, а сайт P1' содержит одну из 20 встречающихся в природе L-аминокислот, отличных от L-пролина.

[294] В этих аспектах реактивный сайт будет с большей вероятностью функционировать после ферментативного воздействия после иммунологически селективного связывания с целевым антигеном. В некоторых из этих аспектов целевой

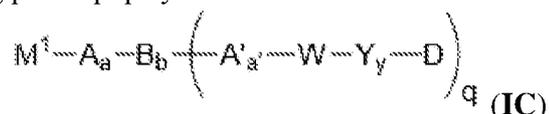
антиген находится на аномальных клетках, поэтому сайт распознавания будет с большей вероятностью функционировать после ферментативного воздействия после клеточной интернализации соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в целевые аномальные клетки. Следовательно, эти аномальные клетки должны представлять целевой антиген при большем числе копий по сравнению с нормальными клетками с уменьшением количества целевых нежелательных явлений. В других из этих аспектов целевой антиген находится на нормальных клетках, которые находятся в окружении аномальных клеток и являются характерными для него, поэтому сайт распознавания будет с большей вероятностью функционировать после ферментативного воздействия после клеточной интернализации соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в эти целевые нормальные клетки. Следовательно, эти нормальные клетки должны представлять целевой антиген при большем числе копий по сравнению с нормальными клетками, удаленными от местоположения раковых клеток, с уменьшением количества целевых нежелательных явлений.

[295] В любом из вышеприведенных аспектов реактивность протеаз в отношении сайта распознавания является большей в гомогенате опухолевой ткани по сравнению с гомогенатом нормальной ткани. Эта большая реактивность в некоторых аспектах связана с большей активностью внутриклеточных протеаз в целевых клетках опухолевой ткани по сравнению с активностью внутриклеточных протеаз в нормальных клетках нормальной ткани и/или сниженной активностью протеаз в интерстициальном пространстве нормальной ткани по сравнению с активностью пептидных расщепляемых звеньев традиционных конъюгатов лиганд-лекарственный препарат. В этих аспектах внутриклеточная протеаза представляет собой регуляторную протеазу, а пептидная связь пептидного расщепляемого звена может селективно расщепляться внутриклеточной регуляторной протеазой по сравнению с сывороточными протеазами помимо селективного расщепления протеазами гомогената опухолевой ткани по сравнению с протеазами в гомогенате нормальной ткани.

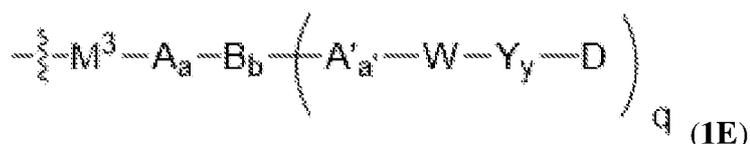
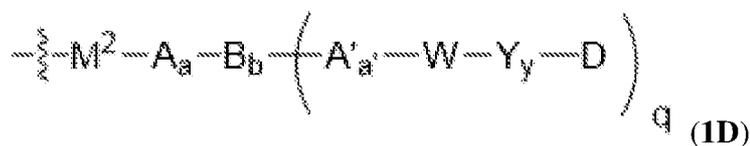
[296] Вторичный линкер, содержащий пептидное расщепляемое звено, как правило, имеет формулу $-A'_a-W-Y_y-$, где A' представляет собой второе необязательное спейсерное звено, когда нижний индекс b равен 1; нижний индекс a' равен 0 или 1, W представляет собой пептидное расщепляемое звено; Y представляет собой необязательное спейсерное звено; а нижний индекс y равен 0, 1 или 2. Когда нижний индекс b равен 0 и нижний индекс a' равен 1, A' становится подзвеном A , так что вторичный линкер имеет формулу $-W-Y_y-$. Для любой формулы вторичного линкера, чье протеазное воздействие на пептидную последовательность, содержащую пептидное расщепляемое звено, приводит к прямому высвобождению D , когда нижний индекс y равен 0, или, когда нижний индекс y равен 1, приводит к получению фрагмента лекарственный препарат-линкер по формуле $Y-D$ как предшественника свободного лекарственного препарата, в котором Y , как правило, подвергается самоуничтожению с обеспечением свободного лекарственного препарата, или, когда нижний индекс y равен 2, приводит к получению первого фрагмента

лекарственный препарат-линкер по формуле $Y-Y'-D$, в котором Y представляет собой первое спейсерное звено, которое подвергается самоуничтожению с обеспечением второго фрагмента лекарственный препарат-линкер по формуле $Y'-D$, в котором Y' представляет собой второе спейсерное звено, которое распадается до полного высвобождения D в виде свободного лекарственного препарата.

[297] В некоторых аспектах соединения лекарственный препарат-линкер, в которых вторичный линкер содержит пептидное расщепляемое звено, представлены структурами формулы **1C**:



а соответствующие фрагменты лекарственный препарат-линкер конъюгатов лиганд-лекарственный препарат представлены структурами формулы **1D** или формулы **1E**:



[298] где W представляет собой пептидное расщепляемое звено и $M^1-A_a-B_b$ - формулы **1C**, $-M^2-A_a-B_b$ - формулы **1D** и $-M^3-A_a-B_b$ - формулы **1E** представляют собой первичные линкеры, при этом M^1 представляет собой малеимидный фрагмент; M^2 представляет собой сукцинимидный фрагмент; M^3 представляет собой фрагмент амида янтарной кислоты; Y представляет собой необязательное спейсерное звено так, что нижний индекс y равен 0 или 1, или Y_y представляет собой $-Y-Y'$ так, что нижний индекс y равен 2, а Y и Y' представляют собой первое и второе спейсерное звено, соответственно, а остальные переменные группы соответствуют определению соединений лекарственный препарат-линкер по формуле **1A** и фрагментов лекарственный препарат-линкер по формуле **1A**. Первичные линкеры $L_{SS'}$ соединений лекарственный препарат-линкер, которые содержат фрагмент M^1 , и первичные линкеры L_{SS} фрагментов лекарственный препарат-линкер в некоторых LDC/ADC, которые содержат фрагменты M^2 , по настоящему изобретению представляют те формулы, в которых A или его подзвено замещены основным звеном или включают его. Другие первичные линкеры представляют собой первичные линкеры L_S , которые получены из вышеуказанного M^2 -содержащего первичного линкера L_{SS} формулы **1C** за счет гидролиза сукцинимидных фрагментов с обеспечением M^3 -содержащих фрагментов формулы **1D**.

[299] В любом из вышеуказанных аспектов амидная связь, которая специфически расщепляется протеазой, вырабатываемой целевыми клетками или внутри них,

направлена на аминокгруппу спейсерного звена (Y) или лекарственного звена, если Y отсутствует. Таким образом, действие протеаз на пептидную последовательность в W приводит к высвобождению D в виде свободного лекарственного препарата или его предшественника Y_1-D , который спонтанно распадается в обеспечение свободного лекарственного препарата.

[300] В контексте данного документа «спейсерное звено», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к фрагменту во вторичном линкере (L_0) формулы $-A'_a-W-Y_1-$, в котором нижний индекс у равен 1 или 2, что указывает на присутствие 1 или 2 спейсерных звеньев, в соединении лекарственный препарат-линкер или линкерном звене фрагмента лекарственный препарат-линкер конъюгата лиганд-лекарственный препарат, где A' представляет собой второе необязательное спейсерное звено, которое в некоторых аспектах, описанных в данном документе, становится частью первичного линкера, к которому ковалентно присоединен вторичный линкер, как подзвено присутствующего первого необязательного спейсерного звена, нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' ; Y представляет собой спейсерное звено и W представляет собой пептидное расщепляемое звено формулы $-P_n \dots [P3]-[P2]-[P1]-$ или $-P_n \dots [P3]-[P2]-[P1]-[P-1]-$, где нижний индекс n находится в диапазоне от 0 до 12 (например, 0-10, 3-12 или 3-10), а P1, P2 и P3 представляют собой аминокислотные остатки, которые придают селективность в отношении протеазного расщепления гомогенатом опухолевой ткани в сравнении с гомогенатом нормальной ткани, как описано в данном документе. Когда нижний индекс у равен 1, спейсерное звено ковалентно связано с W и с лекарственным звеном (D), или когда нижний индекс у равен 2, с другим таким фрагментом (Y'), ковалентно связанным с D. Действие протеаз на W инициирует высвобождение D в виде свободного лекарственного препарата, как дополнительно описано вариантами осуществления изобретения.

[301] В контексте данного документа «самоуничтожающийся фрагмент» относится к бифункциональному фрагменту в самоуничтожающемся спейсерном звене (Y), при этом самоуничтожающийся фрагмент ковалентно присоединен к гетероатому D или к общей функциональной группе Y и D, необязательно замещенным, если это разрешено, и также ковалентно присоединен к пептидному расщепляемому звену посредством другого необязательно замещенного гетероатома (J), где J представляет собой -NH- или должным образом замещенный атом азота в амидной функциональной группе, так что самоуничтожающийся фрагмент включает эти компоненты лекарственный препарат-линкер в обычно стабильную трехсоставную молекулу, если она не активирована.

[302] После расщепления пептидной связи между P1/P-1 и Y, D или первый фрагмент лекарственный препарат-линкер, который представляет собой $Y'-D$, спонтанно отделяется от трехсоставной молекулы за счет саморазрушения самоуничтожающегося фрагмента его самоуничтожающегося спейсерного звена. В некоторых аспектах компонент самоуничтожающегося фрагмента спейсерного звена в промежутке между $Y'-D$ или D и необязательно замещенным гетероатомом J из Y, связанного с W, имеет

формулу $-C_6-C_{24}$ арилен- $C(R^8)(R^9)-$, $-C_5-C_{24}$ гетероарилен- $C(R^8)(R^9)-$, $-C_6-C_{24}$ арилен- $C(R^8)=C(R^9)-$ или $-C_5-C_{24}$ гетероарилен- $C(R^8)=C(R^9)-$, необязательно замещенный, где R^8 и R^9 соответствуют описанию в вариантах осуществления изобретения, и, как правило, представляет собой C_6-C_{10} арилен- CH_2- или C_5-C_{10} гетероарилен- CH_2- , в котором (гетеро)арилен необязательно замещен, при этом компонент самоуничтожающегося фрагмента спейсерного звена способен подвергаться распаду с образованием имино-хинон метида или схожей структуры за счет 1,4 или 1,6-элиминации с одновременным высвобождением D или Y'-D после расщепления расщепляемой протеазами связи между J и W. В некоторых аспектах самоуничтожающееся спейсерное звено, имеющее вышеупомянутый компонент, связанный с J, проиллюстрировано необязательно замещенным фрагментом п-аминобензилового спирта (РАВ), орто- или пара-аминобензилацетатами или другими ароматическими соединениями, которые электронно подобны группе РАВ (т. е. РАВ-типа), такими как производные 2-аминоимидазол-5-метанола (смотрите, например, *Hay et al.*, 1999, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237), или в которых фенильная группа фрагмента п-аминобензилового спирта (РАВ) замещена гетероариленом.

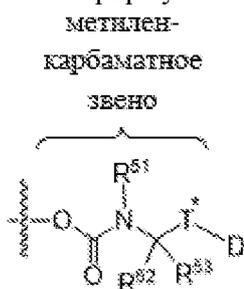
[303] Не ограничиваясь теорией, ароматический атом углерода ариленовой или гетероариленовой группы фрагмента РАВ или РАВ-типа самоуничтожающегося фрагмента спейсерного звена, которое включено в линкерное звено, замещен J, при этом электронодонорный гетероатом J присоединен к сайту расщепления W так, что электронодонорная способность этого гетероатома ослабевает (т. е. ЭДС маскируется включением самоуничтожающегося фрагмента самоуничтожающегося спейсерного звена в линкерное звено). Другим заместителем (гетеро)арилена является бензиловый атом углерода, который присоединен к необязательно замещенному гетероатому D необязательно замещенной функциональной группы, общей для Y и D, или второму спейсерному звену (Y'), связанному с лекарственным звеном (D), при этом бензиловый атом углерода присоединен к другому ароматическому атому углерода центрального арилена или гетероарилена, причем ароматический атом углерода, несущий ослабленный электронодонорный гетероатом, является смежным с (т. е. 1,2-взаимосвязь) этим бензиловым атомом углерода или удален от него на две дополнительные позиции (т. е. 1,4-взаимосвязь). Функционализированный ЭДС гетероатом выбирают так, чтобы после обработки сайта расщепления W электронодонорная способность замаскированного гетероатома восстанавливалась, инициируя, таким образом, 1,4- или 1,6-элиминацию с высвобождением -D в виде свободного лекарственного препарата из бензинового заместителя или, когда Y'-D высвобождается после самоуничтожения Y' с обеспечением свободного лекарственного препарата, для оказания терапевтического эффекта. Типовые самоуничтожающиеся фрагменты и самоуничтожающееся спейсерное звено, содержащие эти самоуничтожающиеся фрагменты, проиллюстрированы вариантами осуществления изобретения.

[304] Другие примеры самоуничтожающихся групп включают, но не

ограничиваются этим, ароматические соединения, которые являются электронно подобными группе РАВ, такие как производные 2-аминоимидазол-5-метанола (смотрите, например, *Hay et al.*, 1999, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237) и орто- или пара-аминобензилацетали. Можно использовать спейсеры, которые подвергаются циклизации при гидролизе амидной связи, такие как замещенные и незамещенные амиды 4-аминомасляной кислоты (смотрите, например, *Rodrigues et al.*, 1995, *Chemistry Biology* 2:223), соответствующим образом замещенные бицикло[2.2.1] и бицикло[2.2.2] кольцевые системы (смотрите, например, *Storm et al.*, 1972, *J. Amer. Chem. Soc.* 94:5815) и амиды 2-аминофенилпропионовой кислоты (смотрите, например, *Amsberry et al.*, 1990, *J. Org. Chem.* 55:5867). Элиминация аминосодержащих лекарственных перапартов, замещенных в α -позиции глицина (смотрите, например, *Kingsbury et al.*, 1984, *J. Med. Chem.* 27:1447) также является примером самоуничтожающихся групп. В одном варианте осуществления спейсерное звено представляет собой разветвленное звено бис(гидроксиметил)стирола (BHMS), описанное в WO 2007/011968, которое можно использовать для включения и высвобождения нескольких лекарственных препаратов. Дополнительные самоуничтожающиеся спейсеры описаны в WO 2005/082023.

[305] В контексте данного документа «метилен-карбаматное звено», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту, способному к самоуничтожению и являющемуся промежуточным между первым самоуничтожающимся спейсерным звеном и лекарственным звеном в линкерном звене конъюгата лиганд-лекарственный препарат или соединения лекарственный препарат-линкер и, следовательно, является типовым вторым спейсерным звеном.

[306] Метилен-карбаматное звено (MAC), связанное с лекарственным звеном, представлено формулой III:

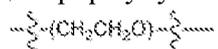


(III)

или ее фармацевтически приемлемой солью, где волнистая линия указывает на ковалентное присоединение метилен-карбаматного звена к первому самоуничтожающемуся спейсерному звену (Y); D представляет собой лекарственное звено, имеющее функциональную группу (например, гидроксильную, тиольную или аминную функциональную группу), которая включена в метилен-карбаматное звено; T* представляет собой гетероатом из указанной функциональной группы, который включает кислород, серу или азот в качестве необязательно замещенного -NH-. После расщепления линкерного звена, состоящего из звена MAC, первого самоуничтожающегося спейсерного

звена (Y), связанного с этим звеном МАС, когда второе самоуничтожающееся спейсерное звено (Y') подвергается фрагментации с высвобождением -Y'-D формулы III. Затем звено МАС спонтанно распадается с полным высвобождением D в виде свободного лекарственного препарата, предполагаемый механизм чего описан вариантами осуществления изобретения.

[307] В контексте данного документа звено «PEG» относится к группе, содержащей фрагмент полиэтиленгликоля (PEG), имеющий повтор подзвеньев этиленгликоля, имеющей формулу



[308] PEG включают полидисперсные PEG, монодисперсные PEG и дискретные PEG. Полидисперсные PEG представляют собой гетерогенную смесь размеров и молекулярных масс, тогда как монодисперсные PEG, как правило, очищены из гетерогенных смесей и, следовательно, обеспечивают одинаковую длину цепи и молекулярную массу. Дискретные PEG представляют собой соединения, которые синтезированы поэтапным образом, а не посредством процесса полимеризации. Дискретные PEG обеспечивают наличие единообразных молекул с определенной и конкретной длиной цепи.

[309] Звено PEG содержит по меньшей мере 2 подзвеньев, по меньшей мере 3 подзвеньев, по меньшей мере 4 подзвеньев, по меньшей мере 5 подзвеньев, по меньшей мере 6 подзвеньев, по меньшей мере 7 подзвеньев, по меньшей мере 8 подзвеньев, по меньшей мере 9 подзвеньев, по меньшей мере 10 подзвеньев, по меньшей мере 11 подзвеньев, по меньшей мере 12 подзвеньев, по меньшей мере 13 подзвеньев, по меньшей мере 14 подзвеньев, по меньшей мере 15 подзвеньев, по меньшей мере 16 подзвеньев, по меньшей мере 17 подзвеньев, по меньшей мере 18 подзвеньев, по меньшей мере 19 подзвеньев, по меньшей мере 20 подзвеньев, по меньшей мере 21 подзвеньев, по меньшей мере 22 подзвеньев, по меньшей мере 23 подзвеньев или по меньшей мере 24 подзвеньев. Некоторые звенья PEG содержат до 72 подзвеньев.

[310] В контексте данного документа «кэппирующее звено PEG» представляет собой номинально неактивные органический фрагмент или функциональную группу, которые оканчивают свободный и неограниченный конец звена PEG и, в некоторых аспектах, отличаются от водорода. В этих аспектах кэппирующее звено PEG представляет собой метокси, этокси или другой C₁-C₆ эфир, или представляет собой -CH₂-CO₂H или другой подходящий фрагмент. Эфир, -CH₂-CO₂H, -CH₂CH₂CO₂H или другой подходящий органический фрагмент действует как «кэп» для концевого подзвена PEG звена PEG.

[311] В контексте данного документа «параллельное соединительное звено», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к органическому фрагменту соединения лекарственный препарат-линкер или фрагмента лекарственный препарат-линкер конъюгата лиганд-лекарственный препарат, который, как правило, присутствует в линкерном звене как подзвено первого или второго звена растяжения, при

этом параллельное соединительное звено (L^P) способно ориентировать присоединенное к нему звено PEG в параллельной ориентации к лекарственному звену, являющемуся гидрофобным, называемом в данном документе гидрофобным лекарственным звеном, так чтобы снизить, по меньшей мере частично, гидрофобность этого лекарственного звена. Структуры L^P и связанных звеньев PEG и кэппирующих звеньев PEG описаны в WO 2015/5057699, которая явным образом включена в данный документ посредством ссылки, и в некоторых аспектах L^P представляет собой трифункциональную α -аминокислоту, β -аминокислоту или другой трифункциональный аминок-содержащий кислотный остаток.

[312] В контексте данного документа «внутриклеточно расщепляемый», «внутриклеточное расщепление» и подобные термины относятся к метаболическим процессу или реакции в целевой клетке, происходящим после поглощения конъюгата лиганд-лекарственный препарат и т. п., причем ковалентное присоединение посредством линкерного звена между лекарственным звеном и лигандным звеном конъюгата разрушается, что приводит к высвобождению D в виде свободного лекарственного препарата в целевой клетке. Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления D сначала высвобождается как аддукт лекарственного звена с одним или более самоуничтожающимися спейсерами, при этом самоуничтожающиеся спейсеры впоследствии спонтанно отделяются от лекарственного звена с высвобождением D в виде свободного лекарственного препарата.

[313] В контексте данного документа «гемобластоз», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к опухоли из клеток крови, которая происходит из клеток лимфоидного или миелоидного происхождения, и является синонимом с термином «жидкая опухоль». Гемобластозы можно разделить на категории вялотекущих, умеренно агрессивных или очень агрессивных.

[314] В контексте данного документа «лимфома», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к гемобластозу, который обычно развивается из гиперпролиферирующих клеток лимфоидного происхождения. Лимфомы иногда классифицируют на два основных типа: лимфома Ходжкина (ЛХ) и неходжкинская лимфома (НХЛ). Лимфомы также можно классифицировать в соответствии с нормальным типом клеток, которые наиболее напоминают раковые клетки в соответствии с фенотипическими, молекулярными или цитогенными маркерами. Подтипы лимфом согласно этой классификации включают, без ограничения, новообразования из зрелых В-клеток, новообразования из зрелых Т-клеток и естественных клеток-киллеров (NK), лимфому Ходжкина и обусловленные иммунодефицитом лимфопролиферативные расстройства. Подтипы лимфом включают лимфобластную лимфому из предшественников Т-клеток (иногда называемую лимфобластным лейкозом, поскольку лимфобласты Т-клеток вырабатываются в костном мозге), фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, мантийноклеточную лимфому, В-клеточную хроническую лимфоцитаную лимфому (иногда называемую лейкозом, поскольку она затрагивает периферическую кровь), MALT-лимфому, лимфому Беркитта, фунгоидный

микоз и его более агрессивный вариант - болезнь Сезари, неклассифицированные периферические Т-клеточные лимфомы, нодулярный склероз лимфомы Ходжкина и лимфомы Ходжкина смешанного клеточного подтипа.

[315] В контексте данного документа «лейкоз», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к гемобластозу, который обычно развивается из гиперпролиферирующих клеток миелоидного происхождения и включает, без ограничения, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ) и острый моноцитарный лейкоз (ОМОЛ). Другие лейкозы включают волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), Т-клеточный лимфолейкоз (Т-КЛЛ), лейкоз из больших зернистых лимфоцитов и Т-клеточный лейкоз взрослых.

[316] В контексте данного документа «гиперпролиферирующие клетки», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относятся к аномальным клеткам, которые характеризуются нежелательной клеточной пролиферацией или аномально высокой скоростью или постоянным состоянием деления клеток или другой клеточной активностью, которая не соотносится или не соответствует активности окружающих нормальных тканей. В некоторых аспектах гиперпролиферирующие клетки представляют собой гиперпролиферирующие клетки млекопитающих. В других аспектах гиперпролиферирующие клетки представляют собой гиперстимулированные иммунные клетки по определению в данном документе, чье постоянное состояние клеточного деления или активация происходят после окончания действия стимула, который мог изначально вызвать изменение в делении клеток. В других аспектах гиперпролиферирующие клетки представляют собой трансформированные нормальные клетки или раковые клетки, а их неконтролируемое и прогрессирующее состояние клеточной пролиферации может приводить к опухоли, которая является доброкачественной, потенциально злокачественной (пред злокачественной) или явно злокачественной. Состояния гиперпролиферации, происходящие из трансформированных нормальных клеток или раковых клеток, включают, но не ограничиваются этим, характеризующиеся как предраковое состояние, гиперплазия, дисплазия, аденома, саркома, бластома, карцинома, лимфома, лейкоз или папиллома. Предраковые состояния обычно определяются как поражения, демонстрирующие гистологические изменения, и связаны с повышенным риском развития рака и иногда имеют некоторые, но не все, молекулярные и фенотипические свойства, которые характеризуют рак. Гормональные или гормон-чувствительные предраковые состояния включают, без ограничения, внутриэпителиальную неоплазию предстательной железы (ВНПЖ), исключительно низкодифференцированную ВНПЖ (НДВНПЖ), атипичную мелкоацинарную пролиферацию (АМАП), дисплазию шейки матки и протоковую карциному *in situ*. Гиперплазии в общем случае относятся к пролиферации клеток в органе или ткани свыше обычно наблюдаемой, что может привести к увеличению размера органа или к образованию или росту доброкачественной опухоли. Гиперплазии включают, но не

ограничиваются этим, гиперплазию эндометрия (эндометриоз), доброкачественную гиперплазию предстательной железы и протоковую гиперплазию.

[317] В контексте данного документа «нормальные клетки», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относятся к клеткам, проходящим скоординированное клеточное деление, связанное с поддержанием клеточной целостности нормальной ткани или восполнением циркулирующих лимфатических или кровяных клеток, которое необходимо в рамках регулируемого клеточного обновления, или восстановлением ткани, обусловленным повреждением, или с регулируемым иммунным или воспалительным ответом в результате воздействия патогена или другого клеточного стресса, при этом инициированное клеточное деление или иммунный ответ заканчиваются после завершения необходимого поддержания, восполнения или выведения патогена. Нормальные клетки включают нормально пролиферирующие клетки, нормальные покоящиеся клетки и нормально активированные иммунные клетки. Нормальные клетки включают нормальные покоящиеся клетки, которые представляют собой нераковые клетки в состоянии покоя G_0 и не были стимулированы стрессом или митогеном, или представляют собой иммунные клетки, которые обычно являются неактивными или не были активированы воздействием провоспалительных цитокинов.

[318] В контексте данного документа «аномальные клетки», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относятся к нормальным клеткам, которые стали дисфункциональными в смысле непропорционального ответа на внешние стимулы или невозможности должным образом регулировать их спонтанную внутриклеточную активность, что в некоторых случаях обусловлено мутациями. Аномальные клетки включают гиперпролиферирующие клетки и гиперстимулированные иммунные клетки согласно определению этих терминов в другом месте. Когда они присутствуют в организме, эти клетки, как правило, препятствуют функции других нормальных клеток, причиняя вред организму, при этом с течением времени их деструктивная способность возрастает. Аномальные клетки включают раковые клетки, гиперактивированные иммунные клетки и другие нежелательные клетки организма. Аномальные клетки также могут относиться к номинально нормальным клеткам, которые находятся в окружении аномальных клеток, но которые при этом поддерживают пролиферацию и/или выживаемость этих других аномальных клеток, таких как опухолевые клетки, поэтому нацеливание на номинально нормальные клетки косвенно ингибирует пролиферацию и/или выживаемость опухолевых клеток.

[319] В контексте данного документа «гиперстимулированные иммунные клетки», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относятся к клеткам, относящимся к врожденному или адаптивному иммунитету, характеризующимся аномально стойкой пролиферацией или несоответствующим состоянием стимуляции, которое возникает после прекращения действия стимула, который мог изначально вызвать изменение пролиферации или стимуляции, или которое возникает в отсутствие какого-либо внешнего воздействия. Часто стойкая пролиферация или несоответствующее

состояние стимуляции приводят к хроническому состоянию воспаления, характерному для заболевания или патологического состояния. В некоторых случаях стимул, который мог изначально вызвать изменение пролиферации или стимуляции, не связан с внешним воздействием, но является внутренним, как при аутоиммунном заболевании. В некоторых аспектах гиперстимулированная иммунная клетка представляет собой провоспалительную иммунную клетку, которая была гиперактивирована за счет хронического воздействия провоспалительных цитокинов.

[320] В некоторых аспектах соединение конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат связывается с антигеном, преимущественно представляемым провоспалительными иммунными клетками, которые характеризуются аномальной пролиферацией или несоответствующей или стойкой активацией. Эти иммунные клетки включают классически активированные макрофаги или Т-хелперные клетки типа 1 (Th1), которые вырабатывают интерферон-гамма (INF- γ), интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-10 (IL-10) и фактор некроза опухолей бета (TNF- β), которые являются цитокинами, участвующими в активации макрофагов и CD8⁺ Т-клеток.

[321] Если иное не указано или не подразумевается контекстом, «биодоступность» относится к системной доступности (т. е. уровням в крови/плазме) заданного количества лекарственного препарата, вводимого пациенту. Биодоступность является абсолютным термином, который описывает измерение как времени (скорости), так и общего количества (степени) лекарственного препарата, который достигает общего кровообращения после введения лекарственной формы.

[322] Термин «субъект», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к человеку, отличному от человека примату или млекопитающему, имеющему гиперпролиферативное, воспалительное или иммунное расстройство или другое расстройство, обусловленное аномальными клетками, или предрасположен к такому расстройству, для которого было бы полезно введение эффективного количества конъюгата лиганд-лекарственный препарат. Неограничивающие примеры субъекта включают человека, крысу, мышь, морскую свинку, обезьяну, свинью, козу, корову, лошадь, собаку, кошку, птицу и курицу. Как правило, субъект представляет собой человека, отличного от человека примата, крысу, мышь или собаку.

[323] «Носитель», если иное не указано или не подразумевается контекстом, относится к разбавителю, адьюванту или эксципиенту, с которым вводят соединение. Такие фармацевтические носители могут представлять собой жидкости, такие как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло. Носители могут представлять собой солевой раствор, аравийскую камедь, желатин, крахмальную пасту, тальк, кератин, коллоидный диоксид кремния, мочевины. Кроме того, можно использовать вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, смазывающие агенты и красители. В одном варианте осуществления при введении субъекту соединения или композиции и фармацевтически приемлемые носители

являются стерильными. Вода является типовым носителем, когда соединения вводят внутривенно. В качестве жидких носителей, в частности, для инъекционных растворов также можно использовать солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина. Подходящие фармацевтические носители также включают эксципиенты, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропилен, гликоль, вода и этанол. Представленные композиции, при необходимости, могут также содержать незначительные количества смачивающих или эмульгирующих агентов или рН-буферных агентов.

[324] В контексте данного документа, если иное не указано или не подразумевается контекстом, «солевая форма» относится к заряженному соединению в ионной ассоциации с противокатионами и/или противоанионами с образованием в целом нейтральной молекулы. В некоторых аспектах солевая форма соединения возникает в результате взаимодействия основной или кислотной функциональной группы исходного соединения с внешними кислотой или основанием, соответственно. В других аспектах заряженный атом соединения, который связан с противоанионом, является перманентным в смысле, что спонтанная диссоциация до нейтральной молекулы не может возникать без изменения структурной целостности исходного соединения, как когда атом азота является кватернизированным. Соответственно, солевая форма соединения может включать кватернизированный атом азота в этом соединении, и/или протонированную форму основной функциональной группы, и/или ионизированную карбоновую кислоту этого соединения, которые все находятся в ионной ассоциации с противоанионом.

[325] В некоторых аспектах солевая форма может возникать в результате взаимодействия основной функциональной группы и ионизированной кислотной функциональной группы в рамках одного соединения или подразумевать включение отрицательно заряженной молекулы, такой как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоанион. Таким образом, соединение в солевой форме может иметь более одного заряженного атома в своей структуре. В случаях, когда несколько заряженных атомов исходного соединения являются частью солевой формы, эта солевая форма может иметь несколько противоионов так, что солевая форма соединения может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов. Противоанион может быть любым заряженным органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует противоположный заряд исходного соединения.

[326] Протонированную солевую форму соединения, как правило, получают, когда основная функциональная группа соединения, такая как первичный, вторичный или третичный амин или другая основная аминная функциональная группа, взаимодействует с органической или неорганической кислотой с подходящей pK_a для протонирования основной функциональной группы, или когда кислотная функциональная группа соединения с подходящей pK_a , такая как карбоновая кислота, взаимодействует с гидроксидной солью, такой как NaOH или KOH, или органическим основанием

подходящей силы, таким как триэтиламин, для депротонирования кислотной функциональной группы. В некоторых аспектах соединение в солевой форме содержит по меньшей мере одну аминную функциональную группу и, соответственно, кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с этой аминной группой, которая включает основную аминную функциональную группу циклического или ациклического основного звена. Подходящая солевая форма в контексте соединения лекарственный препарат-линкер является той, которая не препятствует реакции конденсации между нацеливающим агентом и соединением лекарственный препарат-линкер, которая обеспечивает конъюгат лиганд-лекарственный препарат.

[327] В контексте данного документа, если иное не указано или не подразумевается контекстом, «фармацевтически приемлемая соль» относится к солевой форме соединения, в которой противоион является приемлемым для введения солевой формы предполагаемому субъекту и включает неорганические и органические противокатионы и противоионы. Типовые фармацевтически приемлемые противоионы для основных аминных функциональных групп, таких как в циклических или ациклических основных звеньях, включают, но не ограничиваются этим, такие соли, как сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, мезилат, безилат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (т. е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)).

[328] Как правило, фармацевтически приемлемая соль выбрана из описанных в P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Выбор соли зависит от свойств, которые должен проявлять лекарственный продукт, включая адекватную растворимость в воде при разных значениях pH, в зависимости от предполагаемого(ых) пути(ей) введения, кристалличности с характеристиками текучести и низкой гигроскопичностью (т. е. поглощения воды в зависимости от относительной влажности), подходящими для обработки и необходимого срока годности по определению химической и твердофазной стабильности, например в лиофилизированном составе в ускоренных условиях (т. е. для определения распада или твердофазных изменений при хранении при 40 °C и относительной влажности 75%).

[329] «Ингибировать», «ингибирование» и подобные термины, если иное не указано или не подразумевается контекстом, означают уменьшение на измеримое количество или полное предотвращение нежелательных активности или результата. В некоторых аспектах нежелательные результат или активность связаны с аномальными клетками и включают гиперпролиферацию или гиперстимуляцию или другую нерегулируемую клеточную активность, лежащую в основе болезненного состояния. Ингибирование такой нерегулируемой клеточной активности конъюгатом лиганд-

лекарственный препарат, как правило, определяют относительно необработанных клеток (ложно-обработанных носителем) в подходящей тест-системе, например в клеточной культуре (*in vitro*) или в ксенотрансплантатной модели (*in vivo*). Как правило, конъюгат лиганд-лекарственный препарат, нацеленный на антиген, который отсутствует или характеризуется низким числом копий на представляющих интерес аномальных клетках, или является генетически сконструированным так, чтобы не распознавать любой известный антиген, используют в качестве отрицательного контроля.

[330] «Лечить», «лечение» и подобные термины, если иное не указано или не подразумевается контекстом, относятся к терапевтическому лечению, включая профилактические меры для предотвращения рецидива, при этом целью является ингибирование или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического изменения или расстройства, такого как развитие или распространение рака или тканевого повреждения вследствие хронического воспаления. Как правило, благоприятные или необходимые клинические эффекты такого терапевтического лечения включают, но не ограничиваются этим, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или смягчение состояния заболевания и ремиссию (частичную или полную), обнаруживаемую или необнаруживаемую. «Лечение» также может означать продление выживаемости или улучшение качества жизни по сравнению с ожидаемыми выживаемостью или качеством жизни в отсутствие лечения. Нуждающиеся в лечении включают тех, кто уже имеет состояние или расстройство, а также тех, кто склонен к развитию состоянию или расстройству.

[331] В контексте рака термин «лечение» включает любое или все из ингибирования роста опухолевых клеток, раковых клеток или опухоли; ингибирования репликации опухолевых клеток или раковых клеток, ингибирования распространения опухолевых клеток или раковых клеток, уменьшения общей опухолевой нагрузки или уменьшения числа злокачественных клеток или облегчения одного или более симптомов, связанных с раком.

[332] В контексте данного документа, если иное не указано или не подразумевается контекстом, термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству свободного лекарственного препарата или конъюгата лиганд-лекарственный препарат, имеющего лекарственное звено, которое высвобождается в виде свободного лекарственного препарата, эффективному для лечения заболевания или расстройства у млекопитающего. В случае рака терапевтически эффективное количество свободного лекарственного препарата или конъюгата лиганд-лекарственный препарат может уменьшать число раковых клеток; уменьшать размер опухоли, ингибировать (т. е. в некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы, ингибировать (т. е. в некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли, в некоторой степени

ингибировать рост опухоли и/или в некоторой степени облегчать один или более симптомов, связанных с раком. В зависимости от степени, в которой свободный лекарственный препарат или конъюгат лиганд-лекарственный препарат может ингибировать рост и/или уничтожать существующие раковые клетки, он может быть цитостатическим или цитотоксическим. В случае терапии рака эффективность можно, например, измерять путем оценки времени до прогрессирования заболевания (ВДП), определения частоты ответа (ЧО) и/или общей выживаемости (ОВ).

[333] В случае иммунных расстройств в результате гиперстимуляции иммунных клеток терапевтически эффективное количество лекарственного препарата может уменьшать число гиперстимулированных иммунных клеток, степень их стимуляции и/или инфильтрации в нормальную ткань, и/или в некоторой степени облегчать один или более симптомов, связанных с нарушением регуляции иммунной системы в связи с гиперстимулированными иммунными клетками. В случае иммунных расстройств, связанных с гиперстимулированными иммунными клетками, эффективность можно, например, измерять путем оценки одного или более воспалительных суррогатов, включая уровни одного или более цитокинов, таких как IL-1 β , TNF α , INF γ и MCP-1, или число классически активированных макрофагов.

[334] В некоторых аспектах изобретения соединение конъюгата лиганд-лекарственный препарат связывается с антигеном на поверхности целевой клетки (т. е. аномальной клетки, такой как гиперпролиферирующая клетка или гиперстимулированная иммунная клетка), после чего соединение конъюгата поглощается целевой клеткой посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза. После попадания в клетку одно или более звеньев расщепления в линкерном звене конъюгата расщепляются, что приводит к высвобождению лекарственного звена (D) в виде свободного лекарственного препарата. Затем высвобожденный таким образом лекарственный препарат способен перемещаться в цитозоле и индуцировать цитотоксическую или цитостатическую активность или, в случае гиперстимулированных иммунных клеток, может в альтернативном варианте ингибировать передачу провоспалительного сигнала. В другом аспекте изобретения лекарственное звено (D) высвобождается из соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат за пределами целевой клетки, но вблизи целевой клетки, так что свободный лекарственный препарат в результате этого высвобождения локализован в необходимом участке действия и способен впоследствии проникать в клетку, а не преждевременно высвобождаться в удаленных участках.

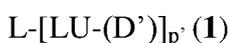
2. Варианты осуществления

[335] Ниже описаны различные варианты осуществления изобретения с последующим более подробным обсуждением компонентов, например, групп, реагентов и этапов, используемых в процессах по настоящему изобретению. Любой из выбранных вариантов осуществления для компонентов процессов можно применять к любому и каждому аспекту изобретения, описанного в данном документе, или же они могут относиться к одному аспекту. У некоторых аспектах выбранные варианты осуществления

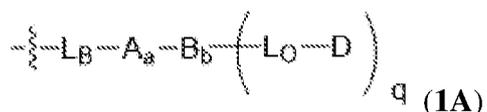
можно комбинировать в любой комбинации, подходящей для описания конъюгата лиганд-лекарственный препарат ауристати́на, соединения лекарственный препарат-линкер или их промежуточных соединений, имеющих лекарственное звено на основе гидрофобного ауристати́на F.

2.1 Конъюгаты лиганд-лекарственный препарат

[336] Соединение конъюгата лиганд-лекарственный препарат (LDC) по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее лекарственное звено, соединенное с лигандным звеном посредством промежуточного линкерного звена (LU), причем LU состоит из пептидного расщепляемого звена, которое более подвержено протеолитическому расщеплению гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с гомогенатом нормальной ткани для обеспечения высвобождения D в виде свободного лекарственного препарата, и, как правило, имеет структуру по формуле 1:

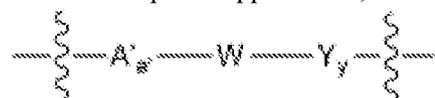


или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой лигандное звено; LU представляет собой линкерное звено; D' представляет от 1 до 4 лекарственных звеньев, включая или соответствуя по структуре одному и тому же свободному лекарственному препарату для каждого фрагмента лекарственный препарат-линкер по формуле -LU-(D)'; и нижний индекс p' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 24, при этом лигандное звено способно селективно связывать антиген целевых аномальных клеток, при этом целевой антиген способен к интернализации вместе со связанным соединением конъюгата с последующим внутриклеточным высвобождением свободного лекарственного препарата, причем каждый фрагмент лекарственный препарат-линкер в соединении конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеет структуру по формуле 1A:



или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где фрагмент -L_B-A_a-B_b- фрагмента лекарственный препарат-линкер по формуле 1A в общем случае представляет первичный линкер (L_R) линкерного звена (LU) формулы 1

при этом волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к L; L_B представляет собой фрагмент, ковалентно связывающий лиганд; A представляет собой первое необязательное звено растяжения; нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно; B представляет собой необязательное звено разветвления; нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B, соответственно; D представляет собой лекарственное звено; и нижний индекс q представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 4; и L_O представляет собой вторичный линкерный фрагмент, имеющий структуру:



где волнистая линия, смежная с A' , указывает место ковалентного присоединения L_0 к первичному линкеру; волнистая линия, смежная с Y , указывает место ковалентного присоединения L_0 к лекарственному звену; A' представляет собой второе необязательное спейсерное звено, нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно, W представляет собой пептидное расщепляемое звено, Y представляет собой спейсерное звено и u равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 спейсерных звеньев, соответственно.

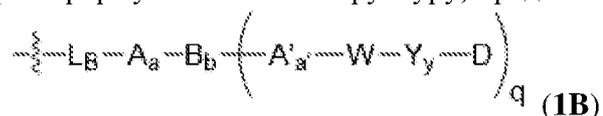
[337] Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат состоит из распределения или набора соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат и представлена структурой формулы **1**, в которой нижний индекс p' заменен нижним индексом p , причем нижний индекс p является числом в диапазоне от около 2 до около 24.

[338] Традиционный конъюгат лиганд-лекарственный препарат также представлен формулой **1**, но имеет пептидное расщепляемое звено (W), состоящее из дипептида, ковалентно присоединенного либо непосредственно к D , либо косвенно через Y , при этом дипептид сконструирован так, чтобы быть селективным в отношении конкретной внутриклеточной протеазы, чья активность повышена в аномальных клетках по сравнению с нормальными клетками. В отличие от этого, конъюгаты по настоящему изобретению, основана не неожиданном открытии, что общую протеазную активность в ткани, состоящей из аномальных клеток, можно дифференцировать от активности в нормальной ткани, состоящей из нормальных клеток, за счет соответствующим образом сконструированного расщепляемого звена с сохранением устойчивости к расщеплению свободно циркулирующими протеазами. В случае конъюгатов по настоящему изобретению это дифференцирование обеспечивают за счет пептидного расщепляемого звена, включающего определенные трипептиды, причем эти пептиды были идентифицированы с помощью метода скрининга, описанного в данном документе, в котором протеазную активность из тканевого гомогената, состоящего из аномальных клеток, сравнивают с таковой гомогената нормальной ткани, при этом известно, что нормальная ткань является источником целевых и/или нецелевых нежелательных явлений, испытываемых субъектом-млекопитающим при введении терапевтически эффективного количества традиционного конъюгата лиганд-лекарственный препарат.

[339] Таким образом, в принципиальном варианте осуществления изобретения W представляет собой пептидное расщепляемое звено, состоящее из трипептида, который обеспечивает сайт распознавания, на который селективно действуют одна или более внутриклеточных протеаз целевых аномальных клеток по сравнению со свободно циркулирующими протеазами и также селективно действуют протеазы в гомогенате опухолевой ткани по сравнению с протеазами в гомогенате нормальной ткани. Для лечения рака трипептидную последовательность для пептидного расщепляемого звена выбирают так, чтобы протеазы в нормальной ткани, которая, как известно, является источником целевых и/или нецелевых нежелательных явлений при введении терапевтически эффективного количества традиционного конъюгата лиганд-

лекарственный препарат, с меньшей вероятностью действовали на конъюгат, имеющий это трипептидное расщепляемое звено, чем протеазы опухолевой ткани, так чтобы обеспечить большую селективность в отношении нацеливания на раковые клетки. Этот выбор основан на меньшей общей протеазной активности гомогената нормальной ткани по сравнению с гомогенатом опухолевой ткани рака. В отличие от улучшенных конъюгатов по настоящему изобретению традиционный конъюгат лиганд-лекарственный препарат, содержащий дипептидное расщепляемое звено, был сконструирован так, чтобы на него селективно действовал катепсин В, который представляет собой внутриклеточную протеазу, чья активность повышена в раковых клетках, и основан преимущественно на иммунологической специфичности в отношении селективного нацеливания на раковые клетки по сравнению с нормальными клетками. Улучшенные конъюгаты по настоящему изобретению имеют дополнительный уровень селективности, являясь менее подверженными воздействию протеаз в нормальной ткани по сравнению с опухолевой тканью, в которой находятся целевые раковые клетки.

[340] В некоторых вариантах осуществления фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле **1A** имеет структуру, представленную формулой **1B**:



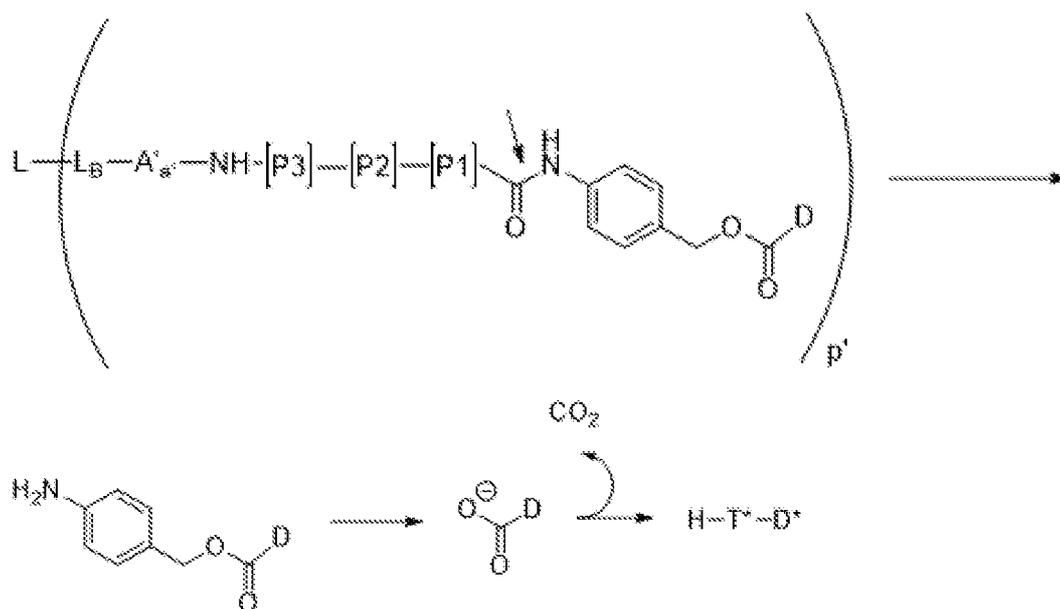
где L_B представляет собой фрагмент, ковалентно связывающий линкер, по определению в данном документе для первичного линкера (L_R) в линкерном звене (LU) фрагмента лекарственный препарат-линкер или соединения лекарственный препарат-линкер; A и B представляют собой первое необязательное звено растяжения и звено разветвления, соответственно, L_R ; нижний индекс q находится в диапазоне от 1 до 4; а остальные переменные группы соответствуют определению в данном документе для L_O .

[341] В некоторых из этих вариантов осуществления W содержит трипептид, который напрямую присоединен к лекарственному звену, так что нижний индекс u равен 0. Когда нижний индекс u равен 1, трипептид присоединен к самоуничтожающемуся спейсерному звену так, что расщепление протеазой обеспечивает фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле Y-D , в котором Y подвергается самоуничтожению с полным высвобождением свободного лекарственного препарата. Когда нижний индекс u равен 2, трипептид присоединен к первому самоуничтожающемуся спейсерному звену (Y) так, что расщепление протеазой обеспечивает первый фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле Y-Y'-D , в котором Y' представляет собой второе спейсерное звено, за чем следует самоуничтожение первого спейсерного звена с обеспечением второго фрагмента лекарственный препарат-линкер по формуле $\text{Y}''\text{-D}$, который распадается до полного высвобождения свободного лекарственного препарата.

[342] Типовые соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат, имеющие фрагменты лекарственный препарат-линкер по формуле **1B**, где трипептид пептидного

расщепляемого звена (W) напрямую присоединен к лекарственному звену или к промежуточному спейсерному звену, имеющему структуру согласно схеме 1а, где P1, P2 и P3 представляют собой аминокислотные остатки трипептидной последовательности, а D присоединен к остатку п-аминобензилового спирта посредством карбаматной или карбонатной функциональной группы, которые вместе представляют Y_y, где нижний индекс у равен 2. В этих типовых соединениях конъюгата лиганд-лекарственный препарат карбонильная функциональная группа амидной связи, смежной с P1, относится к С-концу трипептидной последовательности, где эта амидная связь представляет сайт расщепления протеазой (указанный стрелкой), а аминогруппа амидной связи, смежной с P3, относится к N-концу трипептидной последовательности. Расщепление амидной функциональной группы до P1 приводит к получению первого фрагмента лекарственный препарат-линкер, имеющего структуру, показанную на схеме 1а, который подвергается самоуничтожению с обеспечением второго фрагмента лекарственный препарат-линкер, который спонтанно распадается с высвобождением CO₂ до полного высвобождения D в виде свободного лекарственного препарата формулы H-T*-D*, имеющего гидроксигруппу или аминогруппу, атом кислорода или азотный фрагмент -NH- которой представлен T*, где D* представляет остаток свободного лекарственного препарата.

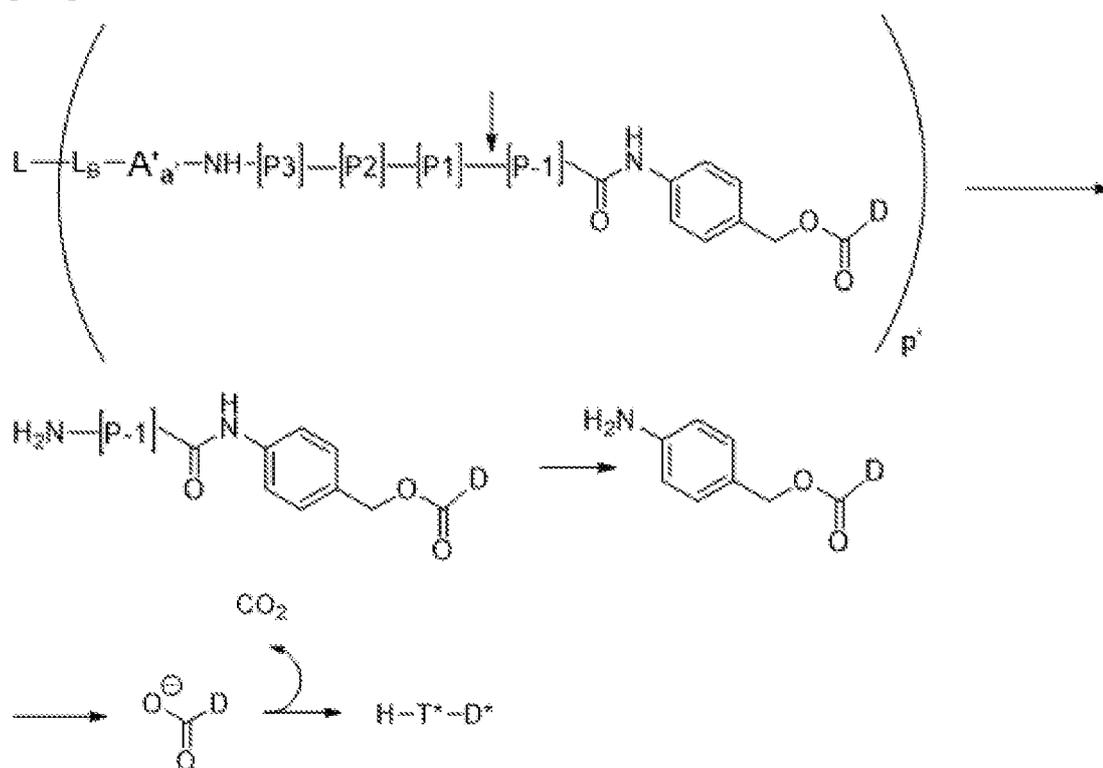
[343] Схема 1а.



[344] В этих вариантах осуществления могут присутствовать одна или более аминокислот, обозначаемых P4, P5 и т. д., между первичным линкером формулы -L_B-A'_a- и P3 в качестве части пептидной последовательности, содержащей трипептид, который придает селективность в отношении внутриклеточного протеолиза относительно протеолиза свободно циркулирующими протеазами и протеолиза гомогенатом опухолевой ткани относительно протеолиза гомогенатом нормальной ткани. Механизм высвобождения свободного лекарственного препарата из конъюгатов лиганд-лекарственный препарат, имеющих такие расширенные пептидные последовательности, аналогичен приведенному на схеме 1а.

[345] В других вариантах осуществления аминокислотный остаток, обозначенный P-1, находится в промежутке между придающим специфичность трипептидом W и D или Y_y -D, так что D фрагмент лекарственный препарат-линкер, изначально высвобождаемый при действии протеаз на придающий специфичность трипептид, содержит эту аминокислоту и, следовательно, требует дополнительной обработки внутриклеточной эндопептидазой, чтобы могло произойти самоуничтожением спейсерного(ых) звена(ьев). В случае этих вариантов осуществления типовые соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат, имеющие фрагменты лекарственный препарат-линкер по формуле **1B**, в которых придающий специфичность трипептид пептидного расщепляемого звена не присоединен напрямую к лекарственному звену или к промежуточному спейсерному звену и имеет структуру, показанную на схеме 1b. Протеазное расщепление подверженной воздействию амидной связи P1 и P-1 (указанной стрелкой) обеспечивает фрагмент лекарственный препарат-линкер, в котором первое самоуничтожающееся спейсерное звено (Y) присутствует в виде аминокислотного остатка, который обеспечивает субстрат для эндопептидазы с присоединением к самоуничтожающемуся фрагменту Y, который представляет собой остаток пара-аминобензилового спирта с присоединением к D карбаматной или карбонатной функциональной группы. Вместе остаток пара-аминобензилового спирта и карбаматная или карбонатная функциональная группа представляют Y_y , где нижний индекс у равен 2. После удаления эндопептидазой P-1 происходит самоуничтожение, как на схеме 1a с высвобождением D в виде свободного лекарственного препарата формулы H-T*-D*.

[346] Схема 1b



[347] Как и ранее, могут присутствовать одна или более аминокислот,

обозначаемых P4, P5 и т. д., между первичным линкером формулы $-L_B-A'_a-$ и P3 в качестве части пептидной последовательности, содержащей трипептид, который придает селективность в отношении внутриклеточного протеолиза относительно протеолиза свободно циркулирующими протеазами и протеолиза гомогенатом опухолевой ткани относительно протеолиза гомогенатом нормальной ткани. Хотя P-1 на схеме 1b формально является частью самоуничтожающегося спейсерного звена (Y), для удобства он будет связан с трипептидной последовательностью так, что W представляет собой тетрапептид в SEQ ID, описывающих такие пептидные расщепляемые звенья. Эти звенья и другие компоненты конъюгатов лиганд-лекарственный препарат по настоящему изобретению дополнительно обсуждаются ниже.

2.2.1 Лигандное звено

[348] Лигандное звено (L) конъюгата лиганд-лекарственный препарат представляет собой нацеливающий фрагмент конъюгата, который селективно связывается с целевым фрагментом. В некоторых вариантах осуществления лигандное звено селективно связывается с клеточным компонентом (связывающий клетки агент), который служит целевым фрагментом, или с другими представляющими интерес целевыми молекулами. Действие лигандного звена состоит в нацеливании и представлении лекарственного звена конъюгата лиганд-лекарственный препарат на конкретную популяцию целевых клеток, с которыми взаимодействует лигандное звено с целью селективного высвобождения D в виде свободного лекарственного препарата. Нацеливающие агенты, которые обеспечивают лигандные звенья, включают, но не ограничиваются этим, белки, полипептиды и пептиды. Типовые лигандные звенья, включают, но не ограничиваются этим, обеспечиваемые белками, полипептидами и пептидами, такими как антитела, например, полноразмерные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, интерфероны, лимфокины, гормоны, факторы роста и колониестимулирующие факторы. Другие подходящие лигандные звенья представляют полученные из витаминов, молекул-переносчиков питательных веществ или любых других связывающих молекул или веществ. В некоторых вариантах осуществления лигандное звено получено из отличного от антитела белкового нацеливающего агента. В других вариантах осуществления лигандное звено получено из белкового нацеливающего агента, такого как антитело. Предпочтительными нацеливающими агентами являются высокомолекулярные белки, например, связывающие клетки агенты, имеющие молекулярную массу по меньшей мере около 80 кДа.

[349] Нацеливающий агент вступает в реакцию с ковалентно связывающим лиганд фрагментом-предшественником (L_B') предшественника первичного линкера (L_R') соединения лекарственный препарат-линкер с образованием лигандного звена, ковалентно присоединенного к ковалентно связывающему лиганд фрагменту (L_B) первичного линкера (L_R) фрагмента лекарственный препарат-линкер по формуле 1A. Нацеливающий агент имеет или модифицирован так, чтобы иметь соответствующее число сайтов присоединения для размещения необходимого числа фрагментов лекарственный

препарат-линкер, определяемого нижним индексом p , вне зависимости от того, встречаются они в природе или нет (например, сконструированы). Например, чтобы значение нижнего индекса p было от 6 до 14, нацеливающий агент должен быть способен образовывать связь с 6-14 фрагментами лекарственный препарат-линкер. Сайты присоединения могут быть природными или сконструированными в нацеливающем агенте. Нацеливающий агент может образовывать связь с фрагментом L_{SS} линкерного звена соединения лекарственный препарат-линкер посредством реактивного или активируемого гетероатома или содержащей гетероатом функциональной группы нацеливающего агента. Реактивные или активируемые гетероатомы или содержащие гетероатомы функциональные группы, которые могут присутствовать в нацеливающем агенте, включают серу (в одном варианте осуществления - из тиольной функциональной группы нацеливающего агента), $C=O$ (в одном варианте осуществления - из карбонильной, карбоксильной или гидроксильной группы нацеливающего агента) и азот (в одном варианте осуществления - из первичной или вторичной аминогруппы нацеливающего агента). Эти гетероатомы могут присутствовать в нацеливающем агенте в природном состоянии нацеливающего агента, например, встречающемся в природе антителе, или могут быть внесены в нацеливающий агент посредством химической модификации или генетической инженерии.

[350] В одном варианте осуществления нацеливающий агент имеет тиольную функциональную группу (например, остатка цистеина), а его лигандное звено присоединено к фрагменту лекарственный препарат-линкер соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат посредством атома серы тиольной функциональной группы.

[351] В другом варианте осуществления нацеливающий агент имеет остатки лизина, которые могут вступать в реакцию с активированным сложным эфиром, включая, но не ограничиваясь этим, N -гидроксисукцинимидный, пентафторфениловый и p -нитрофениловый сложные эфиры, L_R линкерного звена соединения лекарственный препарат-линкер и, таким образом, обеспечивать амидную связь между атомом азота из лигандного звена и функциональной группой $C=O$ из линкерного звена соединения лекарственный препарат-линкер.

[352] В другом варианте осуществления нацеливающий агент имеет один или более остатков лизина, которые можно химически модифицировать для внесения одной или более тиольных функциональных групп. Лигандное звено из этого нацеливающего агента присоединено к линкерному звену посредством внесенного атома серы тиольной функциональной группы. Реагенты, которые можно использовать, чтобы модифицировать лизин, включают, но не ограничиваются этим, N -сукцинимидил S -ацетилтиоацетат (SATA) и 2-иминотиолана гидрохлорид (реагент Трота).

[353] В другом варианте осуществления нацеливающий агент может иметь одну или более углеводовных групп, которые можно химически модифицировать для содержания одной или более тиольных функциональных групп. Лигандное звено из этого

нацеливающего агента присоединено к линкерному звену посредством внесенного атома серы тиольной функциональной группы, или же нацеливающий агент может иметь одну или более углеводных групп, которые можно окислять с получением альдегидной (-CHO) группы (смотрите, например, Laguzza, et al., 1989, J. Med. Chem. 32(3):548-55). Затем можно проводить реакцию соответствующего альдегида с фрагментом L_{SS} соединения лекарственный препарат-линкер, имеющим нуклеофильный атом азота. Другие реактивные сайты на L_R , которые могут вступать в реакцию с карбонильной группой на нацеливавшем агенте, включают, но не ограничиваются этим, гидразин и гидроксилламин. Другие протоколы для модификации белков для присоединения фрагментов лекарственный препарат-линкер описаны в Coligan et al., Current Protocols in Protein Science, vol. 2, John Wiley & Sons (2002) (включенной в данный документ посредством ссылки).

[354] В предпочтительных вариантах осуществления реактивная группа L_R соединения лекарственный препарат-линкер представляет собой малеимидный фрагмент (M^1), а ковалентное присоединение L к L_R осуществлено посредством тиольной функциональной группы нацеливающего агента так, что образуется тио-замещенный сукцинимидный фрагмент (M^2) посредством добавления Михаэля. Тиольная функциональная группа может присутствовать в нацеливавшем агенте в природном состоянии нацеливающего агента, например, встречающемся в природе остатке, или может быть внесена в нацеливающий агент посредством химической модификации и/или генетической инженерии.

[355] В биоконъюгатах наблюдали, что на сайт конъюгации лекарственного препарата могут влиять многочисленные параметры, включая простоту конъюгации, стабильность соединения лекарственный препарат-линкер, эффекты на биофизические свойства получаемых биоконъюгатов и *in-vitro* цитотоксичность. В отношении стабильности соединения лекарственный препарат-линкер на сайт конъюгации соединения лекарственный препарат-линкер с лигандом может влиять способность конъюгированного фрагмента лекарственный препарат-линкер подвергаться элиминации и возможность переноса фрагмента лекарственный препарат-линкер с лигандного звена биоконъюгата на альтернативный реактивный тиол, присутствующий в окружении биоконъюгата, такой как, например, реактивный тиол альбумина, свободного цистеина или глутатиона в плазме. Такие сайты включают, например, межцепочечные дисульфиды, а также выбранные сконструированные сайты с цистеином. Описанные в данном документе конъюгаты лиганд-лекарственный препарат можно конъюгировать к остаткам тиола в сайтах, которые менее подвержены элиминации (например, позиции 239 в соответствии с индексом EU по Kabat) в дополнение к другим сайтам.

[356] В предпочтительных вариантах осуществления лигандное звено (L) получено из антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, определяя тем самым лигандное звено на основе антитела конъюгата антитело - лекарственный препарат (ADC), при этом лигандное звено на основе антитела способно селективно связываться с целевым

антигеном раковой клетки с последующим высвобождением D в виде свободного лекарственного препарата, причем целевой антиген может подвергаться интернализации в указанную раковую клетку после указанного связывания с целью инициации внутриклеточного высвобождения свободного лекарственного препарата.

[357] Применимые антитела включают поликлональные антитела, которые представляют собой гетерогенные популяции молекул антител, полученные из сыворотки иммунизированных животных. Другие применимые антитела представляют собой моноклональные антитела, которые представляют собой гомогенные популяции антител к конкретной антигенной детерминанте (например, антигену раковой клетки, вирусному антигену, микробному антигену, белку, пептиду, углеводу, химическому веществу, нуклеиновой кислоте или их фрагментам). Моноклональное антитело (mAb) к представляющему интерес антигену можно получать, используя любой способ, известный в данной области техники, который обеспечивает выработку молекул антител непрерывными линиями клеток в культуре.

[358] Применимые моноклональные антитела включают, но не ограничиваются этим, человеческие моноклональные антитела, гуманизированные моноклональные антитела или химерные человеческо-мышинные (или других видов) моноклональные антитела. Антитела включают полноразмерные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты. Человеческие моноклональные антитела можно получать любым из многочисленных способов, известных в данной области техники (например, Teng et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80:7308-7312; Kozbor et al., 1983, Immunology Today 4:72-79; and Olsson et al., 1982, Meth. Enzymol. 92:3-16).

[359] Антитело может быть функционально активным фрагментом, производным или аналогом антитела, которое иммуноспецифически связывается с целевыми клетками (например, антигенами раковых клеток, вирусными антигенами или микробными антигенами) или другими антителами, связанными с опухолевыми клетками или матриксом. В этом отношении «функционально активный» означает, что фрагмент, производное или аналог способны иммуноспецифически связываться с целевыми клетками. Чтобы определить, какие последовательности CDR связывают антиген, можно использовать синтетические пептиды, содержащие последовательности CDR, в анализе связывания с антигеном любым методом анализа связывания, известным в данной области техники (например, анализ BIA) (смотрите, например, Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md; Kabat E et al., 1980, J. Immunology 125(3):961-969).

[360] Другие применимые антитела включают фрагменты антител, такие как, но не ограничиваясь этим, фрагменты F(ab')₂, фрагменты Fab, Fv, одноцепочечные антитела, диатела, триатела, тетратела, scFv, scFv-Fv или любую другую молекулу с такой же специфичностью, как и антитело.

[361] Кроме того, применимыми антителами являются рекомбинантные антитела, такие как химерные и гуманизированные моноклональные антитела, содержащие как

человеческие, так и нечеловеческие части, которые можно получать, используя стандартные технологии рекомбинантных ДНК. Химерное антитело представляет собой молекулу, в которой разные части получены от разных видов животных, такие как, например те, в которых переменная область получена из мышинового моноклонального антитела, а константные области получены из человеческого иммуноглобулина. (смотрите, например, патент США № 4816567; и патент США № 4816397, которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки). Гуманизированные антитела представляют собой молекулы антител от видов, отличных от человека, имеющие одну или более определяющих комплементарность областей (CDR) от видов, отличных от человека, и каркасную область из молекулы иммуноглобулина человека. (смотрите, например, патент США № 5585089, который в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки). Такие химерные и гуманизированные моноклональные антитела можно получать с помощью рекомбинантных технологий ДНК, известных в данной области техники, например, используя способы, каждый из которых в явном виде включен в данный документ посредством ссылки, описанные в Международной публикации № WO 87/02671; Европейской патентной публикации № 0184187; Европейской патентной публикации № 0171496; Европейской патентной публикации № 0173494; Международной публикации № WO 86/01533; патенте США № 4816567; Европейской патентной публикации № 012023; Berter et al., Science (1988) 240:1041-1043; Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) (1987) 84: 3439-3443; Liu et al., J. Immunol. (1987) 139: 3521-3526; Sun et al. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) (1987) 84: 214-218; Nishimura et al. Cancer. Res. (1987) 47: 999-1005; Wood et al., Nature (1985) 314:446-449; Shaw et al., J. Natl. Cancer Inst. (1988) 80: 1553-1559; Morrison, Science (1985) 229:1202-1207; Oi et al. BioTechniques (1986) 4: 214; U.S. Patent No. 5,225,539; Jones et al., Nature (1986) 321: 552-525; Verhoeyan et al., Science (1988) 239: 1534; и Beidler et al., J. Immunol. (1988) 141: 4053-4060.

[362] Полностью человеческие антитела являются исключительно предпочтительными и могут быть получены с использованием трансгенных мышей, которые неспособны экспрессировать гены тяжелой и легкой цепей эндогенного иммуноглобулина, но могут экспрессировать гены тяжелой и легкой цепи человека.

[363] Антитела включают аналоги и производные, которые либо модифицированы, т. е. путем ковалентного присоединения любого типа молекулы, если такое ковалентное присоединение позволяет антителу сохранять свою антигенсвязывающую иммуноспецифичность. Например, но не в качестве ограничения, производные и аналоги антител включают те, которые были дополнительно модифицированы, например, путем гликозилирования, ацетилирования, ПЭГилирования, фосфорилирования, амидирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протеолитического расщепления, связывания со звеном клеточного антитела или другим белком и т. д. Любые из многочисленных химических модификаций можно осуществлять известными способами, включая, но не ограничиваясь этим, специфическое химическое расщепление,

ацетилирование, формилирование, метаболический синтез в присутствии туникамицина и т. д. Кроме того, аналог или производное может содержать одну или более неприродных аминокислот.

[364] Антитела могут иметь модификации (например, замены, делеции или добавления) в аминокислотных остатках, которые взаимодействуют с Fc-рецепторами. В частности, антитела могут иметь модификации в аминокислотных остатках, идентифицированных как участвующие во взаимодействии между анти-Fc доменом и FcRn-рецептором (смотрите, например, Международную публикацию № WO 97/34631, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки).

[365] В конкретных вариантах осуществления используют известные антитела для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления антитело селективно связывается с раковым антигеном гемобластоза.

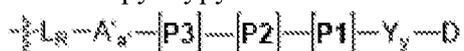
[366] ADC можно конъюгировать к конвертирующему пролекарство ферменту. Конвертирующий пролекарство фермент можно рекомбинантно сливать с антителом или конъюгировать к нему химически, используя известные способы. Типовыми конвертирующими пролекарство ферментами являются карбоксипептидаза G2, бета-глюкуронидаза, пенициллин-V-амидаза, пенициллин-G-амидаза, β -лактамаза, β -глюкозидаза, нитроредуктаза и карбоксипептидаза A.

2.2.2 Первичные линкеры

[367] В одной группе вариантов осуществления конъюгат лиганд-лекарственный препарат состоит из одного или более фрагментов лекарственный препарат-линкер по формуле $-L_R-L_O-D$, где L_O представляет собой $-A'_a-W-Y_y-$, описанный в данном документе, где L_R представляет собой первичный линкер, A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно, Y представляет собой спейсерное звено, нижний индекс y равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 спейсерных звеньев, соответственно, D представляет собой лекарственное звено, а W представляет собой пептидное расщепляемое звено, при этом пептидное расщепляемое звено представляет собой последовательность из до 12 (например, 3-12 или 3-10) смежных аминокислот, при этом последовательность содержит трипептид, который более подвержен протеолитическому расщеплению гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с гомогенатом нормальной ткани для инициации высвобождения D в виде свободного лекарственного препарата, причем цитотоксичность в отношении клеток нормальной ткани вследствие непреднамеренного высвобождения свободного лекарственного препарата в этих клетках и/или вблизи них связана с нежелательным явлением, обусловленным введением нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества сравнительного конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в котором последовательность аминокислот его пептидного расщепляемого звена представляет собой дипептид -валин-цитруллин-, и/или трипептид повышает биодоступность конъюгата лиганд-лекарственный препарат с уменьшением биодоступности в нормальной

ткани по сравнению со сравнительным конъюгатом. В некоторых из этих вариантов осуществления $-L_R-$ представляет собой $-L_B-A_a-B_b-$, где L_B представляет собой фрагмент, ковалентно связывающий лиганд, A представляет собой первое необязательное звено растяжения, нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A , соответственно, B представляет собой необязательное звено разветвления и нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B , соответственно.

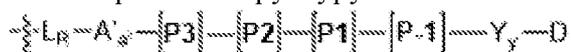
[368] В некоторых вариантах осуществления фрагмент лекарственный препарат-линкер имеет структуру



или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где L_R , A' , a' , Y , y и D сохраняют свои вышеуказанные значения, а P_1 , P_2 и P_3 представляют собой аминокислотные остатки, которые вместе обеспечивают селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с протеолизом гомогенатом нормальной ткани и/или обеспечивают повышенную биодоступность в опухолевой ткани относительно нормальной ткани по сравнению со сравнительным конъюгатом лиганд-лекарственный препарат, в котором аминокислотная последовательность пептидного расщепляемого звена представляет собой дипептид -валин-цитруллин-, при этом протеолитическое расщепление происходит в месте ковалентной связи между P_1 и Y , если нижний индекс y равен 1 или 2, или в месте ковалентной связи между P_1 и D , если нижний индекс y равен 0, и при этом опухолевая и нормальная ткань принадлежат одному виду.

[369] Как описано в другом месте, другие варианты осуществления включают дополнительный аминокислотный остаток между P_1 и Y или D в зависимости от значения нижнего индекса y , который обозначают $P-1$, так, чтобы селективное эндопептидазное действие протеолитического(их) фермента(ов) гомогената опухолевой ткани происходило в месте амидной связи между P_1 и $P-1$ с высвобождением фрагмента лекарственный препарат-линкер по формуле $-[P-1]-Y_y-D$. Высвобождение свободного лекарственного препарата из этого фрагмента происходит вследствие эндопептидазного действия протеолитического фермента с удалением аминокислотного остатка $P-1$ для непосредственного обеспечения свободного лекарственного препарата, если нижний индекс y равен 0 (т. е. Y отсутствует).

[370] В некоторых вариантах осуществления, в которых присутствует дополнительный аминокислотный остаток между P_1 и Y или D , фрагмент лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



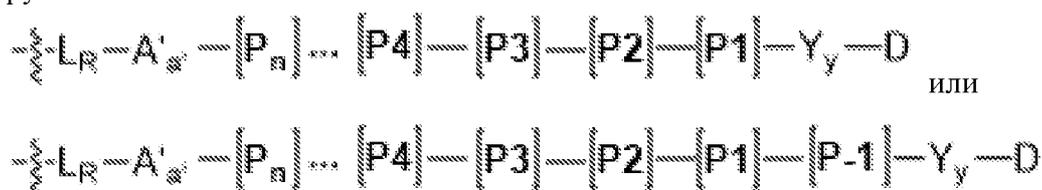
или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где L_R , A' , a' , Y , y и D сохраняют свои вышеуказанные значения, а P_1 , P_2 и P_3 представляют собой аминокислотные остатки, необязательно с $P-1$, которые вместе обеспечивают селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с

протеолизом гомогенатом нормальной ткани, при этом протеолитическое расщепление происходит в месте ковалентной связи между P1 и P-1 с высвобождением линкерного фрагмента, имеющего структуру [P-1]-Y_y-D.

[371] В некоторых из этих вариантов осуществления, когда нижний индекс у равен 0, остаток [P-1]-D, образованный в результате эндопептидазного расщепления амидной связи между аминокислотами P1 и P-1, также проявляет цитотоксическую активность. В других вариантах осуществления нижний индекс у равен 1 или 2 так, что эндопептидазное действие с удалением аминокислотного остатка P-1 обеспечивает другой фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле -Y_y-D, который подвергается спонтанной фрагментации с обеспечением свободного лекарственного препарата.

[372] В других вариантах осуществления один или более аминокислотных остатков, обозначаемых P4, P5...P_n, где нижний индекс n составляет до 12 (например, 3-12 или 3-10), находятся между P3 и L_R или A' в зависимости от значения нижнего индекса a', которые в некоторых вариантах осуществления дополняют пептидное расщепляемое звено, содержащее аминокислотный остаток P-1. В любом случае дополнительные аминокислотные остатки P4, P5...P_n выбирают так, чтобы не изменять сайт расщепления, который обеспечивает фрагмент -Y_y-D или [P-1]-Y_y-D, но, напротив, выбирают так, чтобы придать необходимые физикохимические и/или фармакокинетические свойства конъюгату лиганд-лекарственный препарат, такие как улучшенная растворимость для уменьшения агрегации.

[373] В некоторых вариантах осуществления, в которых присутствуют дополнительные аминокислотные остатки N-терминально к P3 или дополнительно присутствует P-1 между P1 и Y или D, фрагмент лекарственный препарат-линкер имеет структуру:

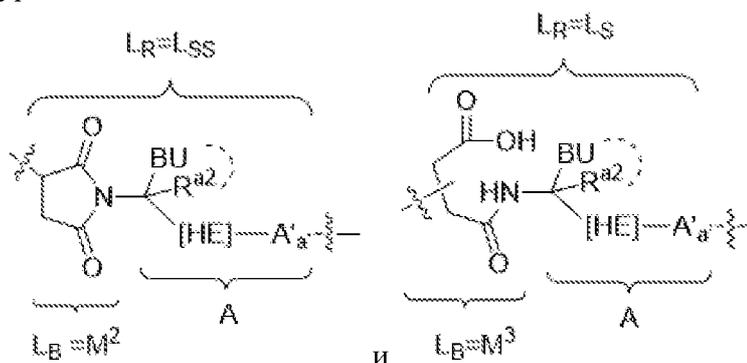


[374] или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где L_R, A', a', Y, у и D сохраняют свои вышеуказанные значения, а P-1 и P1, P2, P3...P_n представляют собой аминокислотные остатки, причем нижний индекс n составляет до 12 (например, 3-12 или 3-10) и P1, P2 и P3, необязательно с P-1, вместе обеспечивают селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с протеолизом гомогенатом нормальной ткани, при этом протеолитическое расщепление происходит в месте ковалентной связи между P1 и Y_y-D или между P1 и P-1 с высвобождением линкерного фрагмента, имеющего структуру Y_y-D или [P-1]-Y_y-D, соответственно, при этом последний впоследствии подвергается расщеплению экзопептидазой с высвобождением линкерного фрагмента, имеющего структуру Y_y-D. В обоих случаях линкерный фрагмент Y_y-D подвергается спонтанному распаду до полного высвобождения

D в виде свободного лекарственного препарата.

[375] В любом из этих вариантов осуществления, когда нижний индекс b равен 0, L_R фрагмента лекарственный препарат-линкер имеет формулу $-L_B-A_{a'}$, где L_B представляет собой ковалентно связывающий лиганд фрагмент и A представляет собой первое необязательное звено растяжения. В таких вариантах осуществления, если a равен 1 и нижний индекс a' равен 1, то A' присутствует как подзвено A и, следовательно, считается компонентом первичного линкера.

[376] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, в которых нижний индекс b равен 0 и нижний индекс a равен 1, L_R формулы $-L_B-A-$ представляет собой самостабилизирующийся линкерный фрагмент (L_{SS}) или самостабилизированный линкерный фрагмент (L_S), полученный посредством контролируемого гидролиза сукцинимидного фрагмента (M^2) L_{SS} . Типовые первичные линкеры L_{SS} и L_S фрагмента лекарственный препарат-линкер композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат или соединения конъюгата, имеющих любой тип первичного линкера, представлены структурами:

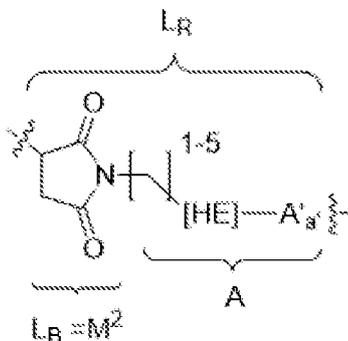


соответственно, или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к A' или W в зависимости от значения нижнего индекса a' ; A' представляет собой необязательное подзвено A ; $[HE]$ представляет собой необязательное усиливающее гидролиз звено, которое является компонентом, обеспечиваемым A ; BU представляет собой основное звено; R^{a2} представляет собой необязательно замещенную C_1-C_{12} алкильную группу; а пунктирная кривая линия указывает на необязательную циклизацию так, что в отсутствие указанной циклизации BU представляет собой ациклическое основное звено, имеющее функциональную группу первичного, вторичного или третичного амина в качестве основной функциональной группы ациклического основного звена, или в присутствии указанной циклизации BU представляет собой циклизованное основное звено, в котором R^{a2} и BU вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C_3-C_{20} гетероцикло, содержащий скелетный основной атом азота функциональной группы вторичного или третичного амина в качестве основной функциональной группы циклического основного звена,

при этом основной атом азота ациклического основного звена или циклического основного звена необязательно предпочтительно защищен азот-защитной группой в

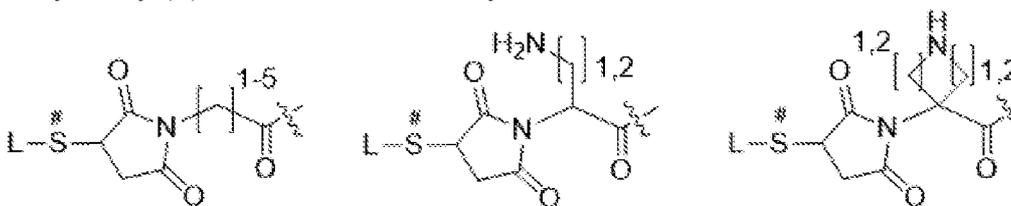
зависимости от степени замещения основного атома азота или необязательно протонирован.

[377] В других предпочтительных вариантах осуществления, в которых нижний индекс b равен 0 и нижний индекс a равен 1, первичный линкер по формуле $-L_B-A-$ не содержит основное звено, что проиллюстрировано структурой:



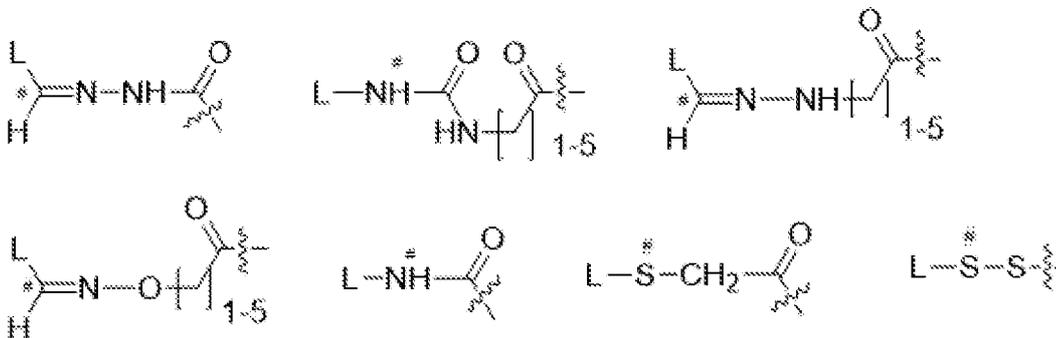
или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где переменные группы соответствуют описанным выше для первичных линкеров L_{SS} или L_S .

[378] Репрезентативные структуры $L-L_R-$, в которых L_R ковалентно присоединен к лигандному звену (L) LDC, являются следующими:



и их солями, в частности фармацевтически приемлемыми солями, и структурами, в которых сукцинимидная кольцевая система гидролизована до формы с разомкнутым кольцом, где указанный (#) атом серы относится к лигандному звену; и при этом волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к остатку структуры конъюгата.

[379] Другие репрезентативные структуры $L-L_R-$ являются следующими:

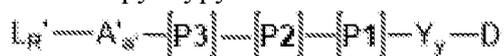


где указанный (#) атом азота, углерода или серы относится к лигандному звену; и при этом волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к остатку структуры конъюгата.

[380] В другой группе вариантов осуществления соединение лекарственный препарат-линкер, применимое при получении конъюгата лиганд-лекарственный препарат,

описанного в предыдущей группе вариантов осуществления, имеет формулу $L_R'-A'_a-W-Y_y-D$, описанную в данном документе, где L_R' представляет собой первичный линкер конъюгата лиганд-лекарственный препарат, который преобразуется в первичный линкер L_R фрагмента лекарственный препарат-линкер конъюгата лиганд-лекарственный препарат, когда соединение лекарственный препарат-линкер используют при получении этого конъюгата, A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно, при этом, когда L_R' не содержит звено разветвления и нижний индекс a' равен 1, A' считается частью L_R' как подзвено A , которое присутствует как компонент L_R' , Y представляет собой спейсерное звено, нижний индекс y равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 спейсерных звеньев, соответственно, D представляет собой лекарственное звено и W представляет собой пептидное расщепляемое звено, содержащее трипептид, который более подвержен к протеолитическому расщеплению гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с протеолизом гомогенатом нормальной ткани, при этом цитотоксичность в отношении клеток нормальной ткани вследствие непреднамеренного высвобождения D в виде свободного лекарственного препарата в этих клетках и/или вблизи них связана с нежелательным явлением, обусловленным введением конъюгата лиганд-лекарственный препарат, предназначенного для нацеливания на раковые клетки опухолевой ткани. В некоторых из этих вариантов осуществления L_R' - представляет собой $L_B'-A_a-B_b-$, где L_B' представляет собой ковалентно связывающий лиганд фрагмент первичного линкера соединения лекарственный препарат-линкер, иногда называемый ковалентно связывающим лиганд фрагментом-предшественником, поскольку он является предшественником ковалентно связывающего лиганд фрагмента (L_B) первичного линкера (L_R) фрагмента лекарственный препарат-линкер конъюгата лиганд-лекарственный препарат, когда соединение лекарственный препарат-линкер используют при получении этого конъюгата, A представляет собой первое необязательное звено растяжения, нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A , соответственно, B представляет собой необязательное звено разветвления и нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B , соответственно.

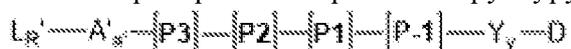
[381] В некоторых вариантах осуществления соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру



или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где L_R' , A' , a' , Y , y и D сохраняют свои вышеуказанные значения, а $P1$, $P2$ и $P3$ представляют собой аминокислотные остатки, которые вместе обеспечивают селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с протеолизом гомогенатом нормальной ткани, при этом протеолитическое расщепление происходит в месте ковалентной связи между $P1$ и Y , если нижний индекс y равен 1 или 2, или в месте ковалентной связи между $P1$ и D , если нижний индекс y равен 0.

[382] Как описано в другом месте, другие варианты осуществления включают дополнительный аминокислотный остаток между P1 и Y или D в зависимости от значения нижнего индекса у, который обозначают P-1, так, чтобы селективное эндопептидазное действие протеолитического(их) фермента(ов) гомогената опухолевой ткани происходило в месте амидной связи между P1 и P-1 с высвобождением фрагмента лекарственный препарат-линкер по формуле $-[P-1]-Y_y-D$. Высвобождение свободного лекарственного препарата из этого фрагмента происходит вследствие эндопептидазного действия протеолитического фермента с удалением аминокислотного остатка P-1 для непосредственного обеспечения свободного лекарственного препарата, если нижний индекс у равен 0 (т. е. Y отсутствует).

[383] В некоторых вариантах осуществления, в которых присутствует дополнительный аминокислотный остаток между P1 и Y или D, соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



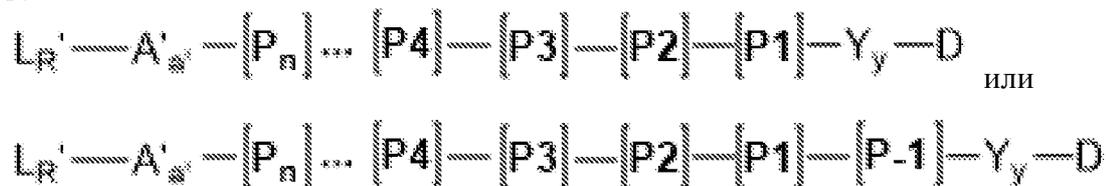
или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где L_R' , A' , a' , Y, у и D сохраняют свои вышеуказанные значения, а P1, P2 и P3 представляют собой аминокислотные остатки, необязательно с P-1, которые вместе обеспечивают селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с протеолизом гомогенатом нормальной ткани, при этом протеолитическое расщепление происходит в месте ковалентной связи между P1 и P-1 с высвобождением линкерного фрагмента, имеющего структуру $[P-1]-Y_y-D$.

[384] В некоторых из этих вариантов осуществления, когда нижний индекс у равен 0, остаток $[P-1]-D$, образованный в результате эндопептидазного расщепления амидной связи между аминокислотами P1 и P-1, также проявляет цитотоксическую активность. В других вариантах осуществления нижний индекс у равен 1 или 2 так, что эндопептидазное действие с удалением аминокислотного остатка P-1 обеспечивает другой фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле $-Y_y-D$, который подвергается спонтанной фрагментации с обеспечением свободного лекарственного препарата.

[385] В других вариантах осуществления один или более аминокислотных остатков, обозначаемых P4, P5...Pn, где нижний индекс n составляет до 12 (например, 3-12 или 3-10), находятся между P3 и L_R или A' в зависимости от значения нижнего индекса a' , которые в некоторых вариантах осуществления дополняют пептидное расщепляемое звено, содержащее аминокислотный остаток P-1. В любом случае дополнительные аминокислотные остатки P4, P5...Pn выбирают так, чтобы не изменять сайт расщепления, который обеспечивает фрагмент $-Y_y-D$ или $-[P-1]-Y_y-D$, но, напротив, выбирают так, чтобы придать необходимые физикохимические и/или фармакокинетические свойства конъюгату лиганд-лекарственный препарат, такие как улучшенная растворимость для уменьшения агрегации.

[386] В некоторых вариантах осуществления, в которых присутствуют

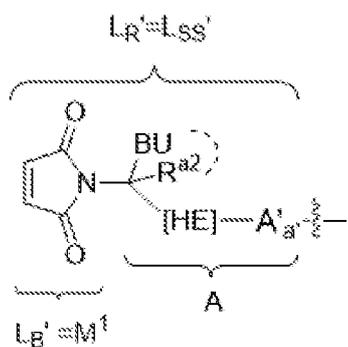
дополнительные аминокислотные остатки N-терминально к P3 или дополнительно присутствует P-1 между P1 и Y или D, соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где L_R' , A' , a' , Y , y и D сохраняют свои вышеуказанные значения, а P-1 и P1, P2, P3...P_n представляют собой аминокислотные остатки, причем нижний индекс n составляет до 12 (например, 3-12 или 3-10) и P1, P2 и P3, необязательно с P-1, вместе обеспечивают селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с протеолизом гомогенатом нормальной ткани, при этом протеолитическое расщепление происходит в месте ковалентной связи между P1 и Y_y-D или между P1 и P-1 с высвобождением линкерного фрагмента, имеющего структуру Y_y-D или $[P-1]-Y_y-D$, соответственно, при этом последний впоследствии подвергается расщеплению экзопептидазой с высвобождением линкерного фрагмента, имеющего структуру Y_y-D . В обоих случаях линкерный фрагмент Y_y-D подвергается спонтанному распаду (также называемому самоуничтожением) до полного высвобождения D в виде свободного лекарственного препарата.

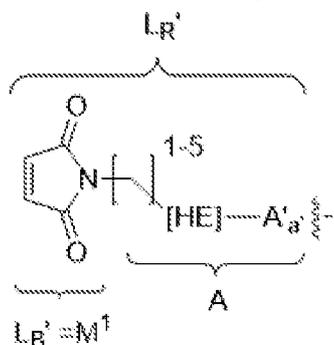
[387] В любом из этих вариантов осуществления, когда нижний индекс b равен 0, L_R' соединения лекарственный препарат-линкер имеет формулу $L_B'-A_a-$, где L_B' представляет собой ковалентно связывающий лиганд фрагмент-предшественник и A представляет собой первое необязательное звено растяжения. В таких вариантах осуществления, если нижний индекс a равен 1 и нижний индекс a' равен 1, то A' присутствует как подзвено A и, следовательно, считается компонентом первичного линкера.

[388] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, в которых нижний индекс b равен 0 и нижний индекс a равен 1, L_R' формулы $L_B'-A-$ соединения лекарственный препарат-линкер является фрагментом-предшественником самостабилизирующегося линкера (L_{SS}'), называемым так, потому что он превращается в фрагмент самостабилизирующегося линкера (L_{SS}) конъюгата лиганд-лекарственный препарат, соединение лекарственный препарат-линкер используют при получении конъюгата. Типовые первичные линкеры L_{SS}' соединения лекарственный препарат-линкер представлены структурами:



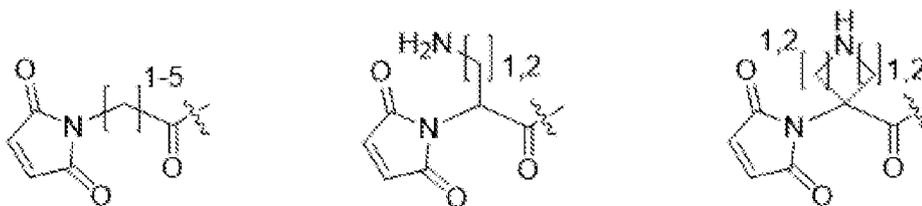
или ее солями, в частности фармацевтически приемлемыми солями, где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к A' или W в зависимости от значения нижнего индекса a' ; A' представляет собой необязательное подзвено A ; $[HE]$ представляет собой необязательное усиливающее гидролиз звено, которое является компонентом, обеспечиваемым A ; BU представляет собой основное звено; R^{a2} представляет собой необязательно замещенную C_1 - C_{12} алкильную группу; а пунктирная кривая линия указывает на необязательную циклизацию так, что в отсутствие указанной циклизации BU представляет собой ациклическое основное звено, имеющее функциональную группу первичного, вторичного или третичного амина в качестве основной функциональной группы ациклического основного звена, или в присутствии указанной циклизации BU представляет собой циклизованное основное звено, в котором R^{a2} и BU вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C_3 - C_{20} гетероцикло, содержащий скелетный основной атом азота функциональной группы вторичного или третичного амина в качестве основной функциональной группы циклического основного звена, при этом основной атом азота ациклического основного звена или циклического основного звена необязательно предпочтительно защищен азот-защитной группой в зависимости от степени замещения основного атома азота или необязательно протонирован.

[389] В других предпочтительных вариантах осуществления, в которых нижний индекс b равен 0 и нижний индекс a равен 1, первичный линкер по формуле L_B - A - не содержит основное звено, что проиллюстрировано структурой:



или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где переменные группы соответствуют описанным выше для первичных линкеров L_{SS} или L_S .

[390] Репрезентативные структуры L_R' - соединения лекарственный препарат-линкер являются следующими:



и их солями, в частности фармацевтически приемлемыми солями, где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к остатку LU' структуры соединения лекарственный препарат-линкер и где основной атом азота во второй или третьей структуре необязательно протонирован в виде кислотно-аддитивной соли или необязательно защищен. В случае защиты защитная группа предпочтительно представляет собой кислото-лабильную защитную группу, такую как BOC.

2.2.3 Пептидные расщепляемые звенья

[391] В некоторых вариантах осуществления пептидное расщепляемое звено (W) конъюгата лиганд-лекарственный препарат представляет собой пептидную последовательность, содержащую трипептид, прямо соединенный с D или непрямо посредством одного или двух самоуничтожающихся спейсерных звеньев, при этом трипептид распознается по меньшей мере одной внутриклеточной протеазой, предпочтительно более чем одной, при этом уровень по меньшей мере одной протеазы повышен в опухолевых клетках по сравнению с нормальными клетками, и является более подверженным протеолизу гомогенатом опухолевой ткани, состоящей из опухолевых клеток, на которые нацелен конъюгат лиганд-лекарственный препарат, по сравнению с гомогенатом нормальной ткани, при этом цитотоксичность в отношении нормальной ткани связана с нежелательным явлением, обусловленным введением сравнительного конъюгата лиганд-лекарственный препарат. В других вариантах осуществления трипептид улучшает биораспределение конъюгата в опухолевой ткани с уменьшением биораспределения в нормальной ткани, что в некоторых из этих вариантов осуществления дополняет селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с протеолизом гомогенатом нормальной ткани. В любом из этих вариантов осуществления нормальная ткань иногда представляет собой костный мозг, а нежелательным явлением, которое необходимо уменьшить, является нейтропения. В другом варианте осуществления нормальная ткань представляет собой ткань костного мозга, печени, почки, пищевода, молочной железы или роговицы, а нежелательным явлением, которое необходимо уменьшить, является нейтропения. В некоторых вариантах осуществления трипептид прямо соединен с D или непрямо соединен с D посредством одного или двух самоуничтожающихся спейсерных звеньев. В других вариантах осуществления пептидное расщепляемое звено (W), содержащее трипептид, как описано в данном документе, прямо соединено с D или непрямо соединено с D посредством одного или двух самоуничтожающихся спейсерных звеньев с помощью аминокислоты, которая не является частью трипептида.

[392] Пептидное расщепляемое звено (W) сравнительного конъюгата, как правило,

представляет собой дипептид, который придает селективность в отношении конкретной внутриклеточной протеазы, которая повышена в раковых клетках по сравнению со свободно циркулирующими протеазами, при этом конкретная протеаза способна расщеплять амидную связь между С-концевой аминокислотой дипептида и аминогруппой самоуничтожающегося спейсерного звена (Y) с инициацией высвобождения лекарственного звена в виде свободного лекарственного препарата.

[393] В некоторых вариантах осуществления конъюгат лиганд-лекарственный препарат, содержащий трипептид, описанный в данном документе, демонстрирует улучшенную переносимость по сравнению со сравнительным конъюгатом лиганд-лекарственный препарат, в котором пептидное расщепляемое звено представляет собой дипептид, который придает селективность в отношении конкретной внутриклеточной протеазы, которая повышена в раковых клетках по сравнению со свободно циркулирующими протеазами, при этом конкретная протеаза способна расщеплять амидную связь между С-концевой аминокислотой дипептида и аминогруппой самоуничтожающегося спейсерного звена (Y) с инициацией высвобождения лекарственного звена в виде свободного лекарственного препарата. В некоторых вариантах осуществления известно, что дипептид селективно расщепляется катепсином В. В некоторых вариантах осуществления дипептид в сравнительном конъюгате лиганд-лекарственный препарат представляет собой -валин-цитруллин- или -валин-аланин-. В некоторых вариантах осуществления дипептид в сравнительном конъюгате лиганд-лекарственный препарат представляет собой -валин-цитруллин-. В некоторых вариантах осуществления дипептид в сравнительном конъюгате лиганд-лекарственный препарат представляет собой -валин-аланин-. В некоторых вариантах осуществления переносимость относится к степени, в которой нежелательные явления, связанные с введением конъюгата лиганд-лекарственный препарат, влияют на возможность или желание пациента придерживаться дозы или интенсивности терапии. Следовательно, улучшенную переносимость можно обеспечить путем снижения появления или тяжести нежелательных явлений.

[394] Не ограничиваясь теорией, агрегированные соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат с большей вероятностью подлежат распределению в нормальной ткани (например, костном мозге), при этом нормальная ткань, как известно, является источником целевых и/или нецелевых нежелательных явлений, испытываемых субъектом-млекопитающим при введении терапевтически эффективного количества конъюгата лиганд-лекарственный препарат. В некоторых вариантах осуществления улучшенная переносимость демонстрируется снижением уровня агрегации конъюгата лиганд-лекарственный препарат, содержащего трипептид, по сравнению со сравнительным конъюгатом лиганд-лекарственный препарат. В некоторых вариантах осуществления уровни агрегации конъюгата лиганд-лекарственный препарат, содержащего трипептид, и сравнительного конъюгата лиганд-лекарственный препарат определяют путем измерения концентрации высокомолекулярных агрегатов после инкубации конъюгатов в плазме

крысы, плазме яванского макака или плазме человека при одинаковой концентрации в течение 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 или 96 часов.

[395] В некоторых вариантах осуществления улучшенная переносимость конъюгата лиганд-лекарственный препарат, содержащего трипептид, демонстрируется улучшенной селективностью в отношении воздействия на опухолевую ткань в сравнении с нормальной тканью свободного цитотоксического соединения, высвобождаемого из конъюгата лиганд-лекарственный препарат, содержащего трипептид, по сравнению с цитотоксическим соединением, высвобождаемым из сравнительного конъюгата лиганд-лекарственный препарат. В некоторых вариантах осуществления опухолевая ткань и нормальная ткань получены от вида грызунов (например, крысы или мыши) или вида приматов (например, яванского макака или человека). В некоторых вариантах осуществления, когда опухолевая ткань и нормальная ткань получены от вида, отличного от человека, нормальная ткань относится к такому же типу ткани у человека, а цитотоксичность в отношении клеток этой ткани по меньшей мере частично является причиной нежелательного явления у субъекта-человека, которому вводят терапевтически эффективное количество сравнительной композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат. В некоторых вариантах осуществления нормальная ткань представляет собой ткань костного мозга, печени, почки, пищевода, молочной железы или роговицы. В некоторых вариантах осуществления нормальная ткань представляет собой костный мозг.

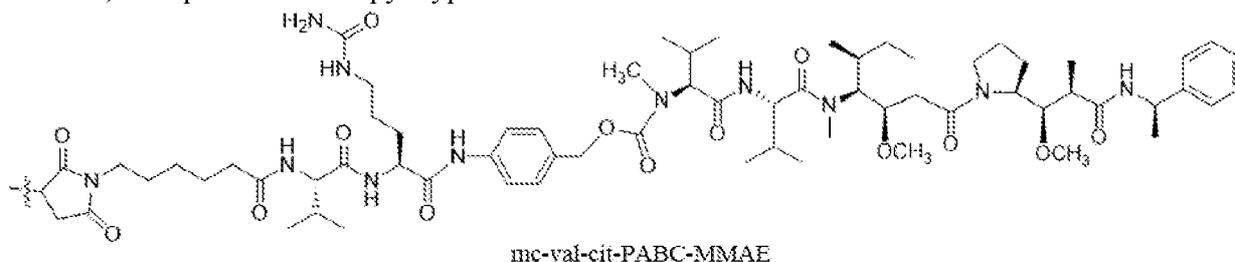
[396] В некоторых вариантах осуществления улучшенная селективность воздействия демонстрируется снижением плазменной концентрации свободного цитотоксического соединения, высвобождаемого из конъюгата лиганд-лекарственный препарат, содержащего трипептид, по сравнению со сравнительным конъюгатом лиганд-лекарственный препарат, когда конъюгаты вводят в одинаковой дозе. В некоторых вариантах осуществления конъюгат лиганд-лекарственный препарат, содержащий трипептид, сохраняет эффективность (например, обеспечивает по существу такое же снижение объема опухоли по сравнению со сравнительным конъюгатом лиганд-лекарственный препарат) в опухолевой ксенотрансплантатной модели при введении в таком же эффективном количестве и по такой же схеме введения, которые были ранее определены для сравнительного конъюгата лиганд-лекарственный препарат.

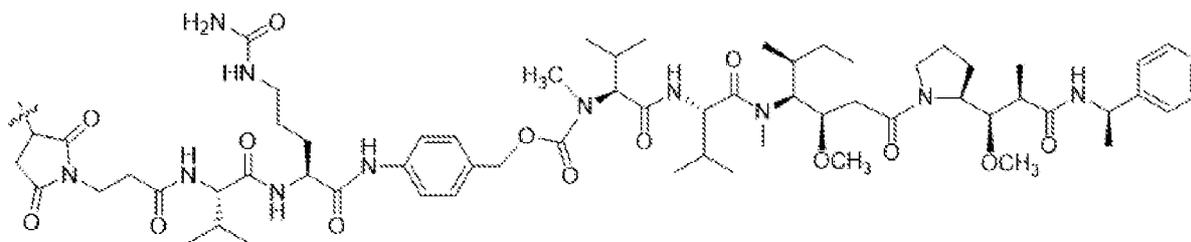
[397] В некоторых вариантах осуществления улучшенная селективность воздействия демонстрируется снижением нецелевой опосредованной цитотоксичности или сохранением нормальных клеток в нормальной ткани по сравнению со сравнительным конъюгатом лиганд-лекарственный препарат, когда конъюгаты вводят в одинаковой дозе. В некоторых вариантах осуществления нормальная ткань представляет собой ткань костного мозга, печени, почки, пищевода, молочной железы или роговицы. В некоторых вариантах осуществления нормальная ткань представляет собой костный мозг. В некоторых вариантах осуществления снижение нецелевой опосредованной цитотоксичности или сохранение нормальных клеток в нормальной ткани демонстрирует гистология костного мозга (например, сниженная потеря по ядерному окрашиванию

моноклеарных клеток). В некоторых вариантах осуществления снижение нецелевой опосредованной цитотоксичности или сохранение нормальных клеток в нормальной ткани демонстрирует снижение потери нейтрофилов и/или ретикулоцитов и/или более быстрое восстановление после этой потери. В некоторых вариантах осуществления снижение нецелевой опосредованной цитотоксичности или сохранение нормальных клеток в нормальной ткани демонстрирует снижение потери нейтрофилов. В некоторых вариантах осуществления снижение нецелевой опосредованной цитотоксичности или сохранение нормальных клеток в нормальной ткани демонстрирует снижение потери ретикулоцитов. В некоторых вариантах осуществления конъюгат лиганд-лекарственный препарат, содержащий трипептид, сохраняет эффективность в опухолевой ксенотрансплантатной модели при введении в таком же эффективном количестве и по такой же схеме введения, которые были ранее определены для сравнительного конъюгата лиганд-лекарственный препарат. В некоторых вариантах осуществления при сравнении селективности воздействия между конъюгатом лиганд-лекарственный препарат, содержащим трипептид, и сравнительным конъюгатом лиганд-лекарственный препарат лигандные звенья обоих конъюгатов замещены несвязывающим антителом.

[398] В некоторых вариантах осуществления предложены конъюгаты лиганд-лекарственный препарат (например, ADC), которые менее активны, чем сравнительный конъюгат лиганд-лекарственный препарат (например, дипептидный ADC, содержащий -val-cit-), *in vivo* или *in vitro*, но также существенно менее токсичны. Не ограничиваясь теорией, нет необходимости в том, чтобы конъюгат лиганд-лекарственный препарат был настолько же активным, поскольку терапевтическое окно будет больше, если он менее активен и менее токсичен.

[399] В предпочтительных вариантах осуществления амидная связь между карбоновой кислотой С-концевой аминокислоты трипептида и аминогруппой самоуничтожающегося спейсерного звена (Y) расщепляется по меньшей мере одной, предпочтительно более чем одной, внутриклеточной протеазой с инициацией высвобождения лекарственного звена в виде свободного лекарственного препарата. Когда лекарственное звено получено из MMAE, фрагменты лекарственный препарат-линкер сравнительного конъюгата имеют формулу mc-val-cit-PABC-MMAE или mp-val-cit-PABC-MMAE, которые имеют структуры:





mp-val-cit-PAVC-MMAE

[400] В других вариантах осуществления пептидное расщепляемое звено (W) конъюгата лиганд-лекарственный препарат представляет собой пептидную последовательность, состоящую из остатка тетрапептида, прямо соединенного с D или непрямо посредством по меньшей мере одного самоуничтожающегося спейсерного звена, при этом последовательность тетрапептида -P3-P2-P1-[P-1]- распознается по меньшей мере одной внутриклеточной протеазой, предпочтительно более чем одной, при этом уровень по меньшей мере одной внутриклеточной протеазы повышен в опухолевых клетках по сравнению с нормальными клетками, и является более селективной в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани, состоящей из опухолевых клеток, на которые нацелен конъюгат лиганд-лекарственный препарат, по сравнению с гомогенатом нормальной ткани, при этом цитотоксичность в отношении нормальной ткани связана с нежелательным явлением, обусловленным введением сравнительного конъюгата лиганд-лекарственный препарат. Пептидное расщепляемое звено сравнительного конъюгата представляет собой дипептид, который придает селективность в отношении конкретной внутриклеточной протеазы по сравнению со свободно циркулирующими протеазами. В этих тетрапептидных вариантах осуществления указанная селективность обусловлена главным образом N-концевой трипептидной последовательностью тетрапептида.

[401] В предпочтительных вариантах осуществления, в которых пептидная последовательность состоит из остатка тетрапептида, амидная связь между карбоновой кислотой C-концевой аминокислоты трипептида и оставшимся аминокислотным остатком этой тетрапептидной последовательности расщепляется по меньшей мере одной внутриклеточной протеазой с инициацией высвобождения свободного лекарственного препарата посредством высвобождения сначала содержащего аминокислоту линкерного фрагмента, который после этого подвергается удалению экзопептидазой своего аминокислотного компонента с обеспечением второго линкерного фрагмента. Таким образом, связь P1-[P-1] в тетрапептиде -P3-P2-P1-[P-1]- расщепляется с высвобождением фрагмента лекарственный препарат-линкер -[P-1]-Y_D-D. Затем во втором линкерном фрагменте происходит самоуничтожение его спейсерного(ых) звена(ьев), которое(ые) находилось(ись) в промежутке между D и тетрапептидом W, для полного высвобождения D в виде свободного лекарственного препарата.

[402] В любом из вышеприведенных вариантов осуществления по меньшей мере одна протеаза, которая предпочтительно повышена в целевых раковых клетках, включает определенные катепсины, такие как катепсин В. В других вариантах осуществления связь

P1-D, P1-Y- или P1-[P-1] расщепляется несекретируемой внутриклеточной протеазой или группой таких внутриклеточных протеаз целевых раковых клеток и одной или более внеклеточными протеазами, которые ассоциированы с тканевым микроокружением опухолевых клеток или повышены в нем и которые отсутствуют или присутствуют на пониженных уровнях в тканевом микроокружении нормальных клеток, при этом цитотоксичность в отношении этих нормальных клеток, как правило, связана с нежелательным явлением при введении эффективного количества сравнительного конъюгата, в котором пептидное расщепляемое звено представляет собой дипептид, который придает селективность в отношении конкретной внутриклеточной протеазы по сравнению со свободно циркулирующими протеазами. В других вариантах осуществления связь P1-D, P1-Y- или P1-[P-1] расщепляется несекретируемой внутриклеточной протеазой или группой таких внутриклеточных протеаз целевых раковых клеток и менее подвержена протеолизу внеклеточными протеазами, которые ассоциированы с нормальной тканью, по сравнению со сравнительным конъюгатом, в котором пептидное расщепляемое звено представляет собой вышеупомянутый дипептид. В некоторых из этих вариантов осуществления секретируемая протеаза в нормальной ткани представляет собой протеазу нейтрофилов, например выбранную из группы, состоящей из эластазы Neu, катепсина G и протеиназы 3.

[403] В других предпочтительных вариантах осуществления конъюгат лиганд-лекарственный препарат по настоящему изобретению придает общую селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани, которая состоит из опухолевых клеток, на которые нацелен конъюгат лиганд-лекарственный препарат, по сравнению с гомогенатом нормальной ткани, при этом цитотоксичность для нормальной ткани связана с нежелательным явлением при введении сравнительного конъюгата лиганд-лекарственный препарат. Пептидное расщепляемое звено (W) в фрагментах лекарственный препарат-линкер сравнительного конъюгата, представляет собой вышеупомянутый дипептид, который придает селективность в отношении конкретной внутриклеточной протеазы, повышенной в раковых клетках опухолевой ткани, по сравнению со свободно циркулирующими протеазами. Другие предпочтительные трипептиды повышают биораспределение конъюгата в опухолевой ткани с уменьшением биораспределения в нормальной ткани, при этом цитотоксичность для нормальной ткани связана с нежелательным явлением при введении сравнительного конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в котором W представляет собой дипептид, который придает селективность в отношении конкретной внутриклеточной протеазы по сравнению со свободно циркулирующими протеазами. Когда лекарственное звено получено из ММАЕ, фрагменты лекарственный препарат-линкер сравнительного конъюгата имеют формулу $m\text{-val-cit-PABC-MMAE}$ или $mp\text{-val-cit-PABC-MMAE}$.

[404] Было определено, что конъюгаты лиганд-лекарственный препарат, имеющие линкеры, содержащие определенные аминокислотные последовательности из 3 остатков, имеют преимущественные свойства, такие как сниженная токсичность в одной или более

нормальных тканях (что может быть обусловлено дифференциальным протеолизом) и улучшенные биофизические свойства (например, сниженная агрегация, большее время удержания до выведения). Эти преимущественные свойства можно обеспечивать в конъюгатах лиганд-лекарственный препарат, имеющих линкеры, содержащие 3-аминокислотную последовательность, в которой N-концевая аминокислота последовательности из 3 остатков представляет собой D-аминокислоту, а центральный и C-концевой остатки последовательности из 3 остатков представляют собой, в любом порядке, аминокислоту, которая является отрицательно заряженной (например, при плазменном pH), и аминокислоту, которая является полярной или которая имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту в D-аминокислотной конфигурации. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит D-Leu или D-Ala. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит D-Leu. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит D-Ala. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, имеющую алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, имеющую алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аланин. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит полярную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит серин. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, которая является отрицательно заряженной (например, при плазменном физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты и глутаминовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 трипептида находится в D-аминокислотной конфигурации. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 представляет собой D-Leu. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 представляет собой D-Ala. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 трипептида имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 представляет собой аланин. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 трипептида представляет собой полярную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 представляет собой серин. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 трипептида является отрицательно заряженной (например, при плазменном физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 выбрана из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты и глутаминовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 трипептида имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у

лейцина. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 представляет собой аланин. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 трипептида представляет собой полярную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 представляет собой серин. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 трипептида является отрицательно заряженной (например, при плазменном физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 выбрана из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты и глутаминовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления одна из аминокислот P2 или P1 трипептида имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина (например, не более чем у валина), а другая из аминокислот P2 или P1 представляет собой полярную аминокислоту или является отрицательно заряженной (например, при плазменном физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина (например, не более чем у валина), а аминокислота P1 представляет собой полярную аминокислоту или является отрицательно заряженной (например, при плазменном физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина (например, не более чем у валина), а аминокислота P2 представляет собой полярную аминокислоту или является отрицательно заряженной (например, при плазменном физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления -P2-P1- представляет собой -Ala-Glu-. В некоторых вариантах осуществления -P2-P1- представляет собой -Ala-Asp-. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 трипептида находится в D-аминокислотной конфигурации, одна из аминокислот P2 или P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина (например, не более чем у валина), а другая из аминокислот P2 или P1 является отрицательно заряженной (например, при плазменном физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 находится в D-аминокислотной конфигурации, аминокислота P2 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина (например, не более чем у валина), а аминокислота P1 является отрицательно заряженной (например, при плазменном физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 находится в D-аминокислотной конфигурации, аминокислота P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина (например, не более чем у валина), а аминокислота P2 является отрицательно заряженной (например, при плазменном физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления -P3-P2-P1- выбран из группы, состоящей из -D-Leu-Ala-Asp-, -D-Leu-Ala-Glu-, -D-Ala-Ala-Asp- и -D-Ala-Ala-Glu-.

[405] В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, цитруллина, пролина, изолейцина, лейцина и валина. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту в D-

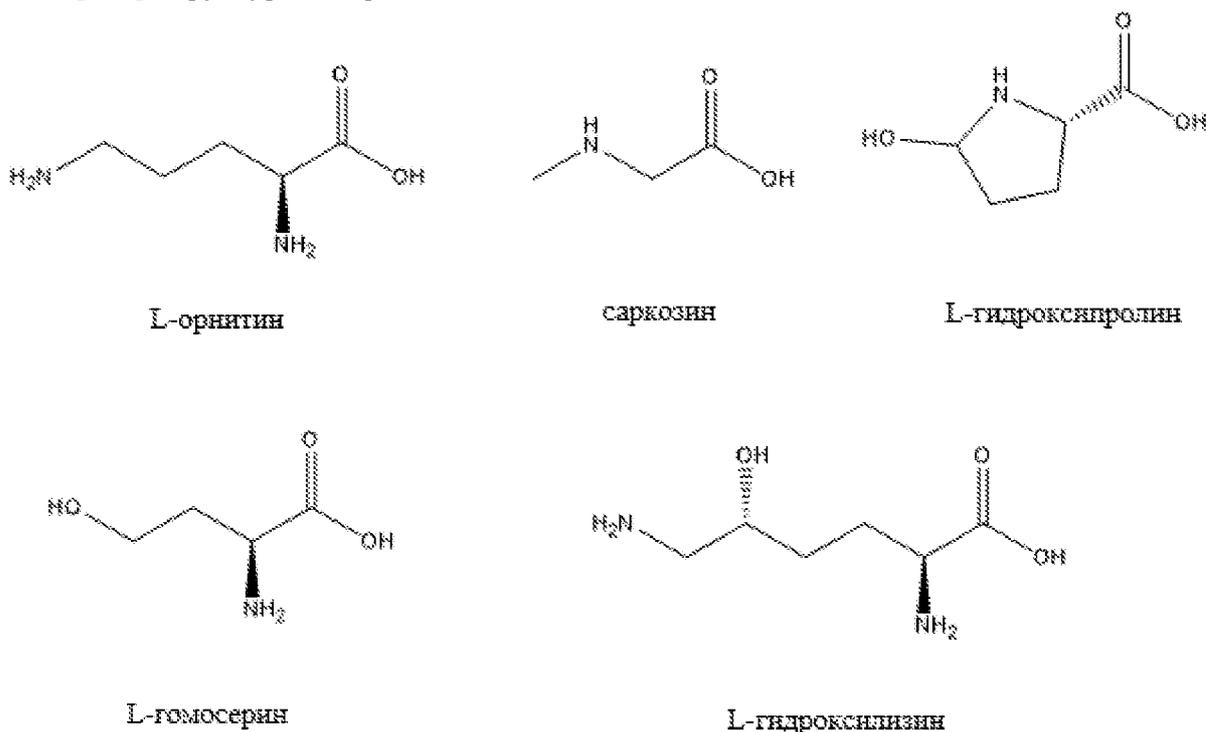
аминокислотной конфигурации. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит D-Leu. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит D-Ala. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту в D-аминокислотной конфигурации. В другом варианте осуществления трипептид содержит аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из D-лейцина и D-аланина. В другом варианте осуществления трипептид содержит D-лейцин. В другом варианте осуществления трипептид содержит D-аланин. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, имеющую боковую цепь с по меньшей мере одним заряженным (например, отрицательно заряженным при плазменном физиологическом pH) заместителем или по меньшей мере одним незаряженным заместителем с постоянным электрическим дипольным моментом, и одну или две дополнительные аминокислоты, имеющие гидрофобность не более чем у лейцина. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, имеющую боковую цепь с по меньшей мере одним заряженным (например, отрицательно заряженным при плазменном физиологическом pH) заместителем или по меньшей мере одним незаряженным заместителем с постоянным электрическим дипольным моментом, и одну или две дополнительные аминокислоты, имеющие алифатические боковые цепи с гидрофобностью не более чем у лейцина. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, имеющую боковую цепь с по меньшей мере одним незаряженным заместителем с постоянным электрическим дипольным моментом, и одну или две дополнительные аминокислоты, имеющие гидрофобность не более чем у лейцина. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, имеющую боковую цепь с по меньшей мере одним незаряженным заместителем с постоянным электрическим дипольным моментом, и одну или две дополнительные аминокислоты, имеющие алифатические боковые цепи с гидрофобностью не более чем у лейцина. В некоторых вариантах осуществления все боковые цепи трипептида имеют нейтральный заряд (например, при плазменном физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления трипептид не содержит какие-либо ионизируемые боковые цепи. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, имеющую алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина, такую как аланин или валин. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, имеющую алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, такую как аланин. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит полярную аминокислоту, такую как аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цитруллин, метионинсульфоксид или γ -карбоксии-глутаминовая кислота. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, которая является отрицательно заряженной (например, при плазменном физиологическом pH), такую как глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота или γ -карбоксии-глутаминовая кислота. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, имеющую боковую цепь с по меньшей мере одним заряженным заместителем или по меньшей мере

одним незаряженным заместителем с постоянным электрическим дипольным моментом, предпочтительно большим чем у $-C(O)NH_2$. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, имеющую боковую цепь с по меньшей мере одним заряженным заместителем или по меньшей мере одним незаряженным заместителем с постоянным электрическим дипольным моментом, предпочтительно большим чем у $-NH-C(O)NH_2$. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, α -аминомасляной кислоты, α -аминоизомасляной кислоты, аспарагиновой кислоты, цитруллина, γ -карбокси-глутаминовой кислоты, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, лейцина, норвалина, пролина, изолейцина, лейцина, лизина, метионинсульфоксида, нафтилаланина, О-аллилтирозина, фенилаланина, пропаргилглицина, 2-аминобут-3-иновой кислоты, пролина, селенометионина, серина, треонина и валина. В некоторых вариантах осуществления трипептид содержит аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, аспарагиновой кислоты, цитруллина, γ -карбокси-глутаминовой кислоты, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, лейцина, пролина, изолейцина, лейцина, лизина, метионинсульфоксида, нафтилаланина, О-аллилтирозина, фенилаланина, пролина, селенометионина, серина, треонина и валина. Понятно, что аминокислота в любом из вариантов осуществления в данном документе может представлять собой природную или неприродную аминокислоту. Например, аланин может представлять собой D-аланин или L-аланин, а лейцин может представлять собой D-лейцин или L-лейцин.

[406] В некоторых вариантах осуществления P3 выбран из группы, состоящей из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, гамма-карбоксиглутамата, глутамина, глицина, гистидина, гомосерина, гидроксипролина, гидроксипролина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, орнитина, фенилаланина, пролина, саркозина, серина, треонина, триптофана, тирозина, валина, п-фторфенилаланина, п-фторфенилаланина и о-фторфенилаланина; P2 выбран из группы, состоящей из аминамасляной кислоты (Abu), 2-аминоизомасляной кислоты (Aib), норвалина (Nva), аминокипуровой кислоты (Pra), аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, гомосерина, гидроксипролина, гидроксипролина, изолейцина, лейцина, метионина, орнитина, фенилаланина, пролина, саркозина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина; и P1 выбран из группы, состоящей из глутаминовой кислоты, метионинсульфоксида, аспарагиновой кислоты, пролина, глицина, серина, валина, тирозина, фенилаланина, триптофана, гистидина, глутамина, изолейцина, метионина и гамма-карбоксиглутамата. В некоторых вариантах осуществления P3 выбран из группы, состоящей из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, гамма-карбоксиглутамата, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, гомосерина, гидроксипролина, гидроксипролина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, орнитина, фенилаланина, пролина, саркозина, серина, треонина, триптофана, тирозина, валина, п-фторфенилаланина, п-фторфенилаланина и о-фторфенилаланина; P2 выбран из группы,

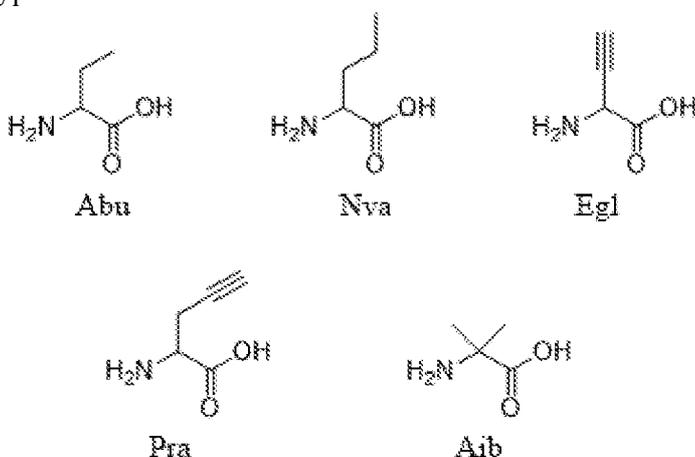
состоящей из аминокислоты (Abu), 2-аминоизомасляной кислоты (Aib), норвалина (Nva), аминокипуровой кислоты (Pra), аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, гомосерина, гидроксизина, гидроксипролина, изолейцина, лейцина, метионина, орнитина, фенилаланина, пролина, саркозина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина; и P1 выбран из группы, состоящей из аланина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, метионинсульфоксида, аспарагиновой кислоты, пролина, глицина, серина, валина, тирозина, фенилаланина, триптофана, гистидина, глутамина, изолейцина, метионина и гамма-карбоксиглутамата. В некоторых вариантах осуществления P3 представляет собой D-аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления P3 выбран из группы, состоящей из D-аланина, D-аргинина, D-аспарагина, D-аспарагиновой кислоты, D-цистеина, D-гамма-карбоксиглутамата, D-глутамина, D-глицина, D-гистидина, D-гомосерина, D-гидроксизина, D-гидроксипролина, D-изолейцина, D-лейцина, D-лизина, D-метионина, D-орнитина, D-фенилаланина, D-пролина, D-саркозина, D-серина, D-треонина, D-триптофана, D-тирозина, D-валина, D-п-фторфенилаланина, D-п-фторфенилаланина и D-о-фторфенилаланина. В некоторых вариантах осуществления P3 выбран из группы, состоящей из L-аланина, L-аргинина, L-аспарагина, L-аспарагиновой кислоты, L-цистеина, L-гамма-карбоксиглутамата, L-глутамина, L-глицина, L-гистидина, L-гомосерина, L-гидроксизина, L-гидроксипролина, L-изолейцина, L-лейцина, L-лизина, L-метионина, L-орнитина, L-фенилаланина, L-пролина, L-саркозина, L-серина, L-треонина, L-триптофана, L-тирозина, L-валина, L-п-фторфенилаланина, L-п-фторфенилаланина и L-о-фторфенилаланина. В некоторых вариантах осуществления P3 представляет собой L-фенилаланин или D-фенилаланин.

[407] Структуры выбранных аминокислот можно найти ниже:



[408] В более предпочтительных трипептидах аминокислота P3 выбрана из группы, состоящей из аланина, цитруллина, пролина, изолейцина, лейцина и валина, предпочтительно в D-аминокислотной конфигурации, при этом наиболее предпочтительным является D-Leu. В другом варианте осуществления аминокислота P3 находится в D-аминокислотной конфигурации. В другом варианте осуществления аминокислота P3 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, лейцина, глутаминовой кислоты, лизина, O-аллилтирозина, фенилаланина, пролина и треонина. В другом варианте осуществления аминокислота P3 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из D-аланина, D-лейцина, глутаминовой кислоты, лизина, O-аллилтирозина, фенилаланина, пролина и треонина. В другом варианте осуществления аминокислота P3 в трипептиде представляет собой D-лейцин или D-аланин. В другом варианте осуществления аминокислота P3 в трипептиде представляет собой D-лейцин. В другом варианте осуществления аминокислота P3 в трипептиде представляет собой D-аланин.

[409] В других более предпочтительных трипептидах аминокислота P2 представляет собой природную или неприродную аминокислоту, имеющую алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина, при этом более низкая гидрофобность является более предпочтительной с большей гидрофобностью боковой цепи P3. В другом варианте осуществления аминокислота P2 представляет собой природную или неприродную аминокислоту, имеющую алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, валина, лейцина и метионина. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, валина и метионина. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 в трипептиде представляет собой аланин. В некоторых вариантах осуществления P2 выбран из группы, состоящей из Asn, Asp, Gln, Glu, Gly и Ser. В некоторых из этих предпочтительных трипептидов P2 выбран из группы, состоящей из Abu, Aib, Ala, Gly, Leu, Nva, Pra, Egl и Val, где неприродные аминокислоты имеют структуры:



В случае Abu, Ala, Leu, Nva и Pra в качестве аминокислотного остатка P2 боковая цепь предпочтительно находится в L-конфигурации. В другом варианте осуществления

аминокислота P2 в трипептиде представляет собой полярную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамин, серина, треонина, тирозина, цитруллина, метионинсульфоксида и γ -карбоксии-глутаминовой кислоты. В другом варианте осуществления аминокислота P2 в трипептиде является отрицательно заряженной (например, при плазменном физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты и γ -карбоксии-глутаминовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты и глутаминовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 в трипептиде представляет собой аланин. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 в трипептиде представляет собой серин. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, валина, лейцина, метионина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамин, серина, треонина, тирозина, цитруллина, метионинсульфоксида и γ -карбоксии-глутаминовой кислоты.

[410] В более предпочтительных трипептидах аминокислота P1 представляет собой природную или не природную аминокислоту, имеющую боковую цепь с по меньшей мере одним заряженным заместителем или по меньшей мере одним незаряженным заместителем с постоянным электрическим дипольным моментом, предпочтительно большим чем у $-C(O)NH_2$. В другом варианте осуществления аминокислота P1 представляет собой природную или не природную аминокислоту, имеющую боковую цепь с по меньшей мере одним заряженным заместителем или по меньшей мере одним незаряженным заместителем с постоянным электрическим дипольным моментом, предпочтительно большим чем у $-NH-C(O)NH_2$. В некоторых из этих предпочтительных трипептидов P1 выбран из группы, состоящей из Glu, Asp, γ -карбоксии-глутаминовой кислоты, лизина, метионинсульфоксида, иногда обозначаемого как Met(O), и фосфотреонина, в котором боковая цепь предпочтительно находится в L-стереохимической конфигурации, при этом Glu, Asp, γ -карбоксии-глутаминовая кислота и Met(O) являются более предпочтительными, а Glu - в особенности предпочтительным. В некоторых из этих предпочтительных трипептидов P1 выбран из группы, состоящей из Glu, Asp, γ -карбоксии-глутаминовой кислоты, лизина, пролина, метионинсульфоксида, иногда обозначаемого как Met(O), и фосфотреонина, в котором боковая цепь предпочтительно находится в L-стереохимической конфигурации, при этом Glu, Asp, γ -карбоксии-глутаминовая кислота и Met(O) являются более предпочтительными, а Glu - в особенности предпочтительным. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, аспарагиновой кислоты, цитруллина, γ -карбоксии-глутаминовой кислоты, глутаминовой кислоты, глутамин, лейцин, лизин, метионинсульфоксида и селенометионина. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 в трипептиде представляет собой глутаминовую кислоту.

В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 представляет собой природную или неприродную аминокислоту, имеющую алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина, при этом более низкая гидрофобность является более предпочтительной с большей гидрофобностью боковой цепи P3. В другом варианте осуществления аминокислота P1 представляет собой природную или неприродную аминокислоту, имеющую алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, валина, лейцина и метионина. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, валина и метионина. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 в трипептиде представляет собой аланин. В другом варианте осуществления аминокислота P1 в трипептиде представляет собой полярную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина, серина, треонина, тирозина, цитруллина, метионинсульфоксида и γ -карбокси-глутаминовой кислоты. В другом варианте осуществления аминокислота P1 в трипептиде является отрицательно заряженной (например, при плазменном физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты и γ -карбокси-глутаминовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты и глутаминовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 в трипептиде представляет собой аланин. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 в трипептиде представляет собой серин.

[411] В другом варианте осуществления аминокислота P3 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, лейцина, глутаминовой кислоты, лизина, О-аллилтирозина, фенилаланина, пролина и треонина, аминокислота P2 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, валина, лейцина, метионина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина, серина, треонина, тирозина, цитруллина, метионинсульфоксида и γ -карбокси-глутаминовой кислоты, а аминокислота P1 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, аспарагиновой кислоты, цитруллина, γ -карбокси-глутаминовой кислоты, глутаминовой кислоты, глутамина, лейцина, лизина, метионинсульфоксида и селенометионина. В другом варианте осуществления аминокислота P3 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, лейцина, глутаминовой кислоты, лизина, О-аллилтирозина, фенилаланина, пролина и треонина, аминокислота P2 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, валина, лейцина, метионина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагина, глутамина, серина, треонина, тирозина, цитруллина, метионинсульфоксида и γ -карбокси-глутаминовой кислоты, а аминокислота P1 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аспарагиновой кислоты и глутаминовой кислоты. В другом варианте осуществления аминокислота P3 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, лейцина,

выбрана из группы, состоящей из аланина, D-аланина, D-лейцина, глутаминовой кислоты, L-лейцина, O-аллилтирозина, фенилаланина, пролина, треонина и валина.

[418] В некоторых вариантах осуществления аминокислота P2 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из α -аминомасляной кислоты, аланина, D-лейцина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, лейцина, пролина, серина и валина.

[419] В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, аспарагиновой кислоты, цитруллина, гамма-карбокси-глутаминовой кислоты, глутаминовой кислоты, глутамина, лейцина и лизина.

[420] В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, D-аланина, D-лейцина, глутаминовой кислоты, L-лейцина, O-аллилтирозина, фенилаланина, пролина, треонина и валина, аминокислота P2 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из α -аминомасляной кислоты, аланина, D-лейцина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, лейцина, пролина, серина и валина, а аминокислота P1 в трипептиде выбрана из группы, состоящей из аланина, аспарагиновой кислоты, цитруллина, гамма-карбокси-глутаминовой кислоты, глутаминовой кислоты, глутамина, лейцина и лизина, при этом -P3-P2-P1- не представляет собой -Glu-Val-Cit- или -Asp-Val-Cit-. В некоторых вариантах осуществления любых из приведенных в данном документе вариаций -P3-P2-P1- не представляет собой -Glu-Val-Cit- или -Asp-Val-Cit-.

[421] В некоторых вариантах осуществления трипептидов аминокислота P3 находится в D-аминокислотной конфигурации, одна из аминокислот P2 или P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина (например, не более чем у валина), а другая из аминокислот P2 или P1 представляет собой полярную аминокислоту или является отрицательно заряженной (например, при плазменном физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 находится в D-аминокислотной конфигурации, аминокислота P2 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина (например, не более чем у валина), а аминокислота P1 представляет собой полярную аминокислоту или является отрицательно заряженной (например, при плазменном физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления аминокислота P3 находится в D-аминокислотной конфигурации, аминокислота P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина (например, не более чем у валина), а аминокислота P2 представляет собой полярную аминокислоту или является отрицательно заряженной (например, при плазменном физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления -P3-P2-P1- выбран из группы, состоящей из -D-Leu-Ala-Asp-, -D-Leu-Ala-Glu-, -D-Ala-Ala-Asp- и -D-Ala-Ala-Glu-. В некоторых вариантах осуществления -P3-P2-P1- выбран из группы, состоящей из -D-Leu-Asp-Ala-, -D-Leu-Glu-Ala-, -D-Ala-Asp-Ala- и -D-Ala-Glu-Ala-.

[422] В других особенно предпочтительных вариантах осуществления -P2-P1- выбран из группы, состоящей из -Ala-Glu-, -Leu-Glu-, -Ala-Met(O)- и -Leu-Met(O)-, при этом боковые цепи обеих аминокислот находятся в L-стереохимической конфигурации. В

некоторых вариантах осуществления -P2-P1- выбран из группы, состоящей из -Ala-Ala-, -Ala-Asp-, -Ala-Cit-, -Ala-(γ -карбоксии-глутаминовая кислота)-, -Ala-Glu-, -Ala-Gln-, -Ala-Leu-, -Ala-Lys-, -Ala-Met(O)-, -Ala-селенометионин-, -D-Leu-Glu-, -Leu-Glu-, -Glu-Ala-, -Glu-Cit-, -Glu-Leu-, -Gly-Glu-, -Leu-Cit-, -Leu-Glu-, -Leu-Lys-, -Leu-Met(O)-, -(нафтилаланин)-Lys-, -Pro-Cit-, -Ser-Asp-, -Ser-Glu-, -Val-Cit- и -Val-Gln-. В некоторых вариантах осуществления -P2-P1- представляет собой -Ala-Glu-. В некоторых вариантах осуществления -P2-P1- представляет собой -Ala-Asp-. В некоторых вариантах осуществления -P2-P1- выбран из группы, состоящей из -Asn-Asn-, -Asn-Glu-, -Asp-Pro-, -Asp-Ser-, -Gln-Asp-, -Gln-Glu-, -Glu-Pro-, -Gly-Asp-, -Gly-Pro-, -Nal-Lys-, -Ser-Ala-, -Ser-Pro- и -Ser-Ser-.

[423] В некоторых вариантах осуществления -P3-P2- выбран из группы, состоящей из -Ala-Ser-, -Ala-Ala-, -Leu-Ala-, -Leu-Glu-, -Leu-Gly-, -Leu-Leu-, -Leu-Ser-, -Leu-Val-, -Glu-Ala-, -Glu-Leu-, -Glu-Pro-, -Glu-Val-, -Lys-Leu-, -(О-аллилтирозин)-Leu-, -(О-аллилтирозин)-Pro-, -Phe-Ser-, -Pro-Leu-, -Pro-(нафтилаланин)- и -Thr-Glu-. В некоторых вариантах осуществления -P3-P2- выбран из группы, состоящей из -Ala-Ser-, -D-Ala-Ala-, -D-Leu-Ala-, -D-Leu-Glu-, -D-Leu-Gly-, -D-Leu-Leu-, -D-Leu-Ser-, -D-Leu-Val-, -Glu-Ala-, -Glu-Leu-, -Glu-Pro-, -Glu-Val-, -L-Leu-Ala-, -Lys-Leu-, -(О-аллилтирозин)-D-Leu-, -(О-аллилтирозин)-Pro-, -Phe-Ser-, -Pro-Leu-, -Pro-(нафтилаланин)- и -Thr-Glu-. В некоторых вариантах осуществления -P3-P2- представляет собой -D-Leu-Ala- или -L-Leu-Ala-. В некоторых вариантах осуществления -P3-P2- представляет собой -D-Leu-Ala-. В некоторых вариантах осуществления -P3-P2- представляет собой -D-Ala-Ala-. В некоторых вариантах осуществления -P3-P2- выбран из группы, состоящей из -Ala-Asp-, -Ala-Gln-, -D-Ala-Gln-, -Ala-Glu-, -D-Ala-Ser-, -Asp-Gly-, -Gln-Ser-, -Glu-Ser-, -D-Glu-Ser-, -Phe-Gln-, -Pro-Asp-, -Pro-Gln-, -Pro-Gly-, -Pro-Ser-, -Ser-Asn-, -Ser-Ser-, -D-Ser-Ser- и -Val-Asn-.

[424] В некоторых вариантах осуществления -P3-P2-P1- выбран из группы, состоящей из -Ala-Ser-Asp-, -Ala-Ser-Glu-, -Ala-Ala-Cit-, -Ala-Ala-Glu-, -Leu-Ala-Ala-, -Leu-Ala-Asp-, -Leu-Ala-Cit-, -Leu-Ala-(γ -карбоксии-глутаминовая кислота)-, -Leu-Ala-Glu-, -Leu-Ala-Gln-, -Leu-Ala-Leu-, -Leu-Ala-Lys-, -Leu-Ala-Met(O)-, -Leu-Ala(селенометионин)-, -Leu-Glu-Ala-, -Leu-Glu-Cit-, -Leu-Gly-Glu-, -Leu-Leu-Cit-, -Leu-Leu-Glu-, -Leu-Leu-Lys-, -Leu-Leu-Met(O)-, -Leu-Ser-Glu-, -Leu-Val-Gln-, -Glu-Ala-Leu-, -Glu-Leu-Cit-, -Glu-Pro-Cit-, -Lys-Leu-Cit-, -(О-аллилтирозин)-Leu-Glu-, -(О-аллилтирозин)-Pro-Cit-, -Phe-Ser-Glu-, -Pro-Leu-Glu-, -Pro-(нафтилаланин)-Lys- и -Thr-Glu-Leu-. В некоторых вариантах осуществления -P3-P2-P1- выбран из группы, состоящей из -Ala-Ser-Asp-, -Ala-Ser-Glu-, -D-Ala-Ala-Cit-, -D-Ala-Ala-Glu-, -D-Leu-Ala-Ala-, -D-Leu-Ala-Asp-, -D-Leu-Ala-Cit-, -D-Leu-Ala-(γ -карбоксии-глутаминовая кислота)-, -D-Leu-Ala-Glu-, -D-Leu-Ala-Gln-, -D-Leu-Ala-Leu-, -D-Leu-Ala-Lys-, -D-Leu-Ala-Met(O)-, -D-Leu-Ala(селенометионин)-, -D-Leu-Glu-Ala-, -D-Leu-Glu-Cit-, -D-Leu-Gly-Glu-, -D-Leu-Leu-Cit-, -D-Leu-Leu-Glu-, -D-Leu-Leu-Lys-, -D-Leu-Leu-Met(O)-, -D-Leu-Ser-Glu-, -D-Leu-Val-Gln-, -Glu-Ala-Leu-, -Glu-Leu-Cit-, -Glu-Pro-Cit-, -L-Leu-Ala-Glu-, -Lys-Leu-Cit-, -(О-аллилтирозин)-D-Leu-Glu-, -(О-

аллилтирозин)-Pro-Cit-, -Phe-Ser-Glu-, -Pro-Leu-Glu-, -Pro-(нафтилаланин)-Lys- и -Thr-Glu-Leu-. В некоторых вариантах осуществления -P3-P2-P1- выбран из группы, состоящей из Ala-Cit-Cit-, -Cit-Cit-Cit-, -Cit-Glu-Cit-, -Cit-Glu-Glu-, -D-Leu-Ala-Glu-, -D-Leu-Ala-Lys-, -D-Leu-Cit-Glu-, -D-Leu-Glu-Lys-, -D-Leu-Leu-Cit-, -D-Leu-Leu-Glu-, -D-Leu-Leu-Lys-, -D-Leu-Leu-Met(O)-, -D-Leu-Phe-Glu-, -Glu-Ala-Glu-, -Glu-Ala-Met(O)-, -Glu-Glu-Cit-, -Leu-(нафтилаланин)-Lys-, -Lys-Glu-Met(O)-, -Pro-Ala-Cit-, -Pro-Ala-Glu-, -Pro-Cit-Cit-, -Pro-Cit-Glu-, -Pro-Glu-Ala-, -Pro-Glu-Cit-, -Pro-Glu-Glu-, -Pro-Glu-Lys-, -Pro-Lys-Glu-, -Pro-(нафтилаланин)-Lys-, -Thr-Cit-Cit-, -Pro-Ser-Asp-, -Phe-Ser-Asp-, -Ala-Asp-Pro-, -Ala-Ser-Pro-, -D-Ala-Ser-Asp-, -Pro-Gly-Glu-, -Pro-Asp-Ser-, -D-Ala-Asp-Ser- и -D-Ser-Ser-Asp-. В некоторых вариантах осуществления -P3-P2-P1- выбран из группы, состоящей из -Ala-Glu-Pro-, D-Ala-Ser-Glu-, -Asp-Gly-Pro-, -Phe-Gln-Glu-, -Val-Asn-Glu-, -D-Ala-Gln-Glu-, D-Glu-Ser-Glu-, -Ser-Ser-Pro-, -Pro-Ser-Ser-, -Ser-Ser-Glu-, -Pro-Gly-Asp-, -Pro-Gln-Asp-, -Pro-Gln-Glu-, -D-Ser-Ser-Glu-, -Gln-Ser-Ala-, -Glu-Ser-Ala- и -Ser-Asn-Asn-.

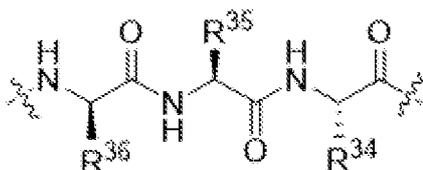
[425] Понятно, что пептидное расщепляемое звено (W) конъюгата лиганд-лекарственный препарат представляет собой пептидную последовательность, которая может содержать более трех аминокислот. В пептидных последовательностях, содержащих четыре или более аминокислот, описанный в данном документе трипептид представляет собой любые три смежные аминокислоты в последовательности (т. е. трипептид может занимать любые три смежные позиции последовательности). Следовательно, варианты осуществления, описанные в данном документе для P1, P2 и P3, можно применять в отношении аминокислот любых позиций, соответствующих трем смежным аминокислотам пептидного расщепляемого звена (W). Например, если трипептид, который распознается внутриклеточной протеазой, расположен в позициях -P6-P5-P4-, варианты осуществления для P3, описанные в данном документе, применимы к P6, варианты осуществления для P2, описанные в данном документе, применимы к P5, и варианты осуществления для P1, описанные в данном документе, применимы к P4. В другом примере, если трипептид, который распознается внутриклеточной протеазой, расположен в позициях -P4-P3-P2-, варианты осуществления для P3, описанные в данном документе, применимы к P4, варианты осуществления для P2, описанные в данном документе, применимы к P3, и варианты осуществления для P1, описанные в данном документе, применимы к P2. Дополнительно понятно, что в случае пептидного расщепляемого звена (W), в котором трипептид расположен в позициях, отличных от -P3-P2-P1-, аминокислота P1 пептидного расщепляемого звена (W) представляет собой аминокислоту, подлежащую расщеплению, например за счет действия эндопептидазы. В некоторых вариантах осуществления аминокислота P1 не находится в D-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления C-концевая аминокислота представляет собой γ -карбокси-глутаминовую кислоту. В некоторых вариантах осуществления, в которых пептидное расщепляемое звено содержит четыре или более аминокислот, аминокислоты, внешние по отношению к трипептиду, не повышают общую гидрофобность пептидной последовательности. В некоторых вариантах осуществления, когда пептидное

расщепляемое звено содержит аминокислоты в дополнение к трипептиду, дополнительные аминокислоты не содержат гидрофобных остатков (например, остатков, более гидрофобных, чем лейцин, или остатков, более гидрофобных, чем валин).

[426] Гидрофобность заданного соединения, включая относительную гидрофобность разных соединений, можно оценивать экспериментальными или компьютерными методами, известными в данной области техники. Гидрофобность можно оценивать, например, путем определения коэффициента распределения P , который может быть определен экспериментально и выражен как $\log P$, или который может быть определен компьютерным методом и выражен как $c\log P$. Значения $c\log P$ можно вычислять, используя различные типы коммерчески доступного программного обеспечения, такие как ChemDraw или DataWarrior. Такие методы можно использовать для оценки гидрофобности аминокислоты или для оценки относительной гидрофобности разных аминокислот. Такие методы также можно использовать для оценки гидрофобности соединения лекарственный препарат-линкер, описанного в данном документе, или для оценки относительной гидрофобности разных соединений лекарственный препарат-линкер.

[427] В некоторых вариантах осуществления предложены конъюгаты лиганд-лекарственный препарат (например, ADC), которые менее активны, чем сравнительный конъюгат лиганд-лекарственный препарат (например, дипептидный ADC, содержащий -val-cit-), *in vivo* или *in vitro*, но также существенно менее токсичны. Не ограничиваясь теорией, нет необходимости в том, чтобы конъюгат лиганд-лекарственный препарат был настолько же активным, поскольку терапевтическое окно будет больше, если он менее активен и менее токсичен. Типовое соединение, демонстрирующее этот эффект, может включать соединения 38 и 39 данного документа с A1B в позиции P2.

[428] В других особенно предпочтительных вариантах осуществления трипептид имеет структуру:



или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где волнистая линия возле атома азота N-концевой аминокислоты трипептида, которая указана как P3 в вышеописанных соединениях лекарственный препарат-линкер и фрагментах лекарственный препарат-линкер конъюгатов лиганд-лекарственный препарат, полученных из них, указывает место ковалентного присоединения в виде амидной связи с аминокислотным остатком P4, когда W состоит из тетрапептида, в котором придающий селективность трипептид является C-концевым компонентом тетрапептида, или с A' или L_R/L_R', когда W состоит из трипептида и нижний индекс a' равен 1 или 0, соответственно, а волнистая линия возле C-концевого аминокислотного остатка трипептида, которая указана как P1 в вышеописанных соединениях лекарственный препарат-линкер и

фрагментах лекарственный препарат-линкер конъюгатов лиганд-лекарственный препарат, полученных из них, является местом ковалентного присоединения к остатку P-1, когда W состоит из тетрапептида, в котором придающий селективность трипептид является N-концевым компонентом тетрапептида, или с -Y_y-D, когда W состоит из трипептида; и где R³⁶, в R стереохимической конфигурации, представляет собой -CH(CH₃)₂, R³⁵ представляет собой -CH(CH₃)₂ или -CH₃ и R³⁴ представляет собой -CH₂SH, -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH(OH)CH₃ или -CH₂CH₂CO₂H.

[429] В более предпочтительных фрагментах лекарственный препарат-линкер и соединениях лекарственный препарат-линкер R³⁶ представляет собой -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂ или -CH₂CH₂CH₃ в R стереохимической конфигурации и R³⁴ представляет собой -CH₂CH₂CO₂H. В особенно предпочтительных вариантах осуществления R³⁶ представляет собой -CH(CH₃)₂ в R стереохимической конфигурации; и R³⁵ представляет собой -CH₃ и R³⁴ представляет собой -CH₂CH₂CO₂H, которые оба находятся в S стереохимической конфигурации, как показано.

[430] В некоторых вариантах осуществления гомогенат нормальной ткани получен из костного мозга, а гомогенат опухолевой ткани получен из опухоли ксенотрансплантатной модели того же вида, при этом большая селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с гомогенатом нормальной ткани демонстрируется в сравнении со сравнительным конъюгатом, имеющие дипептидное расщепляемое звено val-cit. В некоторых вариантах осуществления большая селективность в отношении опухолевой ткани по сравнению с нормальной тканью со стороны конъюгата антитело - лекарственный препарат демонстрируется в ксенотрансплантатной модели путем существенного замедления профиля роста опухоли, полученного при введении конъюгата антитело - лекарственный препарат, в котором пептидное расщепляемое звено представляет собой val-cit, и при введении соответствующего несвязывающего контрольного конъюгата на основе трипептида, демонстрирующего сниженную нецелевую опосредованную цитотоксичность в отношении нормального костного мозга по сравнению с соответствующим несвязывающим контролем на основе дипептида, при этом цитотоксичность в отношении нормальных клеток является причиной нежелательного явления, связанного с введением ADC на основе дипептида в максимально переносимой дозе. В некоторых вариантах осуществления нормальная ткань представляет собой костный мозг, печень, почку, пищевод, молочную железу или роговицу.

[431] В некоторых из этих вариантов осуществления сниженную нецелевую опосредованную цитотоксичность наблюдают по гистологии нормальной ткани (например, ткани костного мозга, печени, почки, пищевода, молочной железы или роговицы) от того же или другого вида грызунов, который использовали в ксенотрансплантатной модели, после введения несвязывающего контрольного конъюгата, соответствующего нацеливающему конъюгату антитело - лекарственный препарат на основе трипептида, путем демонстрации снижения потери по ядерному окрашиванию

моноклеарных клеток по сравнению с потерей при введении несвязывающего контроля на основе дипептида, чтобы обеспечить улучшенное терапевтическое окно для ADC на основе трипептида. В некоторых вариантах осуществления нормальная ткань представляет собой костный мозг. В предпочтительном варианте осуществления в ксенотрансплантатном исследовании используют мышь, а костный мозг получен от крысы, поскольку крыса более чувствительна к токсичности ММАЕ, чем мышь. В других вариантах осуществления улучшение переносимости демонстрируется по снижению потери нейтрофилов и/или ретикулоцитов и/или по более быстрому восстановлению этой потери.

2.2.4 Звенья растяжения

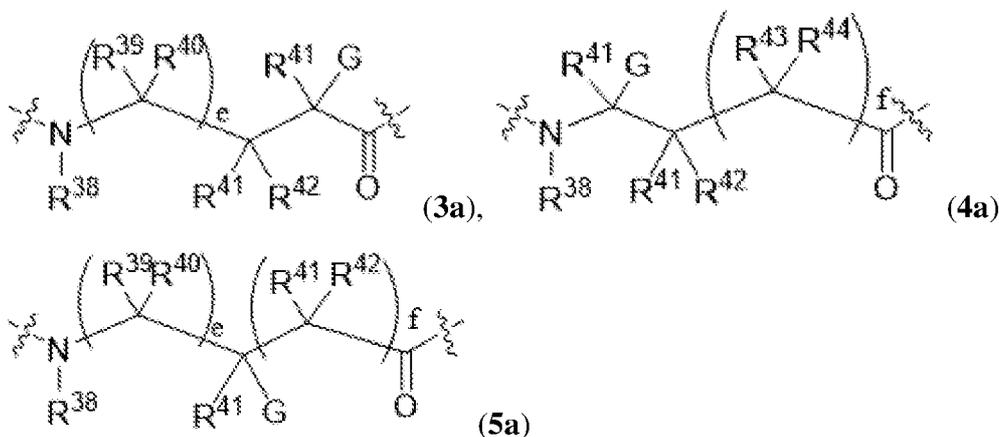
[432] В вышеприведенных и нижеприведенных вариантах осуществления первичный линкер в фрагменте лекарственный препарат-линкер конъюгата лиганд-лекарственный препарат может иллюстрировать общую формулу $-M^2-A(BU)-[HE]-A_0-B-$, $-M^2-A(BU)-[HE]-A'_{a'}$, $-M^2-A-[HE]-A_0-B-$, $-M^2-A-[HE]-A'_{a'}$, $-M^3-A(BU)-[HE]-A_0-B-$ или $-M^3-A(BU)-[HE]-A'_{a'}$, а первичный линкер соединения лекарственный препарат-линкер, который можно использовать для получения конъюгата лиганд-лекарственный препарат, может иллюстрировать общую формулу $M^1-A(BU)-[HE]-A_0-B-$, $M^1-A(BU)-[HE]-A'_{a'}$, $M^1-A-[HE]-A_0-B-$ или $M^1-A-[HE]-A'_{a'}$, где BU представляет собой ациклическое или циклическое основное звено; [HE], при наличии, представляет собой -, предпочтительно -C(=O)-, обеспеченный присутствующим первым необязательным звеном растяжения (A); M^2 представляет собой сукцинимидный фрагмент; M^3 представляет собой фрагмент амида янтарной кислоты и M^1 представляет собой малеимидный фрагмент, где A представляет единое дискретное звено или первое подзвено A, которое иногда указано как A_1 , когда A_0 присутствует как второе подзвено A, которое иногда указано как A_2 , при этом A/A_2 ковалентно присоединен к A' в первичных линкерах, не содержащих звено разветвления (B) и в которых нижний индекс a' равен 1 так, что A' становится подзвеном A, или ковалентно присоединен к W, когда нижний индекс a' равен 0, или ковалентно присоединен к B в первичных линкерах, содержащих звено разветвления.

[433] Когда в любом из этих вариантов осуществления присутствует любой из A_0 или A' , где подзвено первого звена растяжения (A) указано как A_2 чтобы обозначить его как подзвено A, при этом предпочтительно A_0/A' независимо соответствует по структуре необязательно замещенному остатку аминокислоты (например, аминокислоты), причем остаток конца карбоновой кислоты аминокислоты ковалентно присоединен к B в первичных линкерах, в которых этот компонент присутствует, или к A' , если он присутствует как A_2 , или к W в первичных линкерах, в которых B и A' отсутствуют, при этом указанное ковалентное присоединение осуществлено посредством амидной функциональной группы, а остаток аминоконца ковалентно присоединен к остатку A. Если B присутствует, а A_0 отсутствует, A представляет собой единое дискретное звено, которое связано с B, и если B отсутствует и A представляет собой единое дискретное звено, A связан с W посредством [HE], который

обеспечен А, где [HE] представляет собой $-C(=O)-$.

[434] В некоторых из этих вариантов осуществления A_0/A' имеет или состоит из формулы $-L^P(PEG)-$, где L^P представляет собой параллельное соединительное звено, а PEG представляет собой звено PEG. В этих вариантах осуществления звено PEG содержит в целом от 2 до 36 мономерных звеньев этиленокси, а L^P представляет собой остаток аминокислоты, предпочтительно аминокислотный остаток, ковалентно присоединенный в LU фрагмента лекарственный препарат-линкер соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат или LU' соединения лекарственный препарат-линкер посредством амидных функциональных групп. В предпочтительных вариантах осуществления звено PEG содержит в целом от 4 до 24 смежных мономерных звеньев этиленокси

[435] В других из этих вариантов осуществления A_0/A' представляет собой остаток аминокислоты, имеющий структуру по формуле **3a**, формулы **4a** или формулы **5a**:



[436] где волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения к остатку А, а волнистая линия, смежная с карбонильным атомом углерода, указывает место ковалентного присоединения к В, если В присутствует, или к A'/W , когда В отсутствует; нижние индексы е и f независимо равны 0 или 1; и

[437] G представляет собой водород, $-OH$, $-OR^{PR}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{PR}$ или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, при этом необязательный заместитель, при наличии, выбран из $-OH$, $-OR^{PR}$, $-CO_2H$ и $-CO_2R^{PR}$; и где R^{PR} представляет собой подходящую защитную группу, или

[438] G представляет собой $N(R^{PR})(R^{PR})$ или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, при этом необязательный заместитель, при наличии, представляет собой $N(R^{PR})(R^{PR})$, где R^{PR} независимо представляют собой защитную группу или R^{PR} вместе образуют подходящую защитную группу, или

[439] G представляет собой $-N(R^{45})(R^{46})$ или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, при этом необязательный заместитель, при наличии, представляет собой $-N(R^{45})(R^{46})$, где один из R^{45} и R^{46} представляет собой водород или R^{PR} , где R^{PR} представляет собой подходящую защитную группу, а другой представляет собой водород

или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил;

[440] R³⁸ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил;

и

[441] R³⁹-R⁴⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного C₆-C₂₀ арила и необязательно замещенного C₅-C₂₀ гетероарила, или

[442] R³⁹, R⁴⁰ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют C₃-C₆ карбоцикло, а R⁴¹-R⁴⁴ соответствуют определению в данном документе,

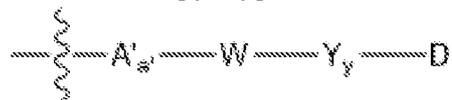
[443] или R⁴³, R⁴⁴ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют C₃-C₆ карбоцикло, а R³⁹-R⁴² соответствуют определению в данном документе,

[444] или R⁴⁰ и R⁴¹, или R⁴⁰ и R⁴³, или R⁴¹ и R⁴³ вместе с атомом углерода или гетероатомом, к которому они оба присоединены, и атомами, находящимися в промежутке между этими атомами углерода и/или гетероатомами, определяют C₅-C₆ карбоцикл или C₅-C₆ гетероцикл, а R³⁹, R⁴⁴ и остальные R⁴⁰-R⁴³ соответствуют определению в данном документе,

[445] или A₀/A' представляет собой α-амино- или β-аминокислотный остаток, при этом атом азота α-аминокислотного остатка ковалентно присоединен к остатку А, а карбонильный атом углерода остатка карбоновой кислоты ковалентно присоединен к В, если В присутствует, или к W, когда В отсутствует, при этом оба присоединения предпочтительно осуществлены посредством амидных функциональных групп.

2.2.5 Спейсерные звенья

[446] Спейсерное звено является компонентом вторичного линкера (L₀) соединения лекарственный препарат-линкер или линкерного звена в фрагменте лекарственный препарат-линкер соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат, представленного структурой:



[447] в которой нижний индекс у равен 1 или 2, что указывает на наличие одного или двух спейсерных звеньев, так что Y_у представляет собой Y или -Y-Y', при этом нижний индекс а равен 0 или 1, A' представляет собой необязательное первое звено растяжения, которое становится компонентом первичного линкера (L_R/L_R') как подзвено первого необязательного звена растяжения (A), которое присутствует, когда нижний индекс а' равен 1, отсутствует звено разветвления (B) в L_R/L_R'; W представляет собой пептидное расщепляемое звено формулы -[P_п]-...-[P3]-[P2]-[P1]- или [P_п]-...-[P3]-[P2]-[P1]-[P-1]-, где нижний индекс п находится в диапазоне от 0 до 12 (например, 0-10, 3-12 или 3-10), и P_п-...-P3, P2, P1, P-1 представляют собой аминокислотные остатки, причем P1, P2 и P3 представляют собой аминокислотные остатки трипептида, придающего селективность в отношении протеазного расщепления гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с гомогенатом нормальной ткани, как описано в данном документе, и/или который изменяет

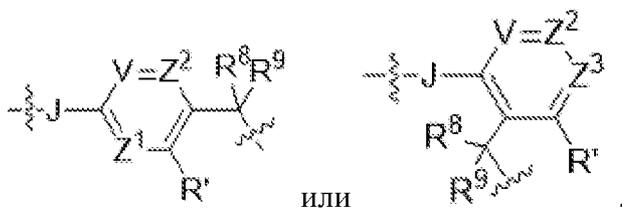
биораспределение конъюгата лиганд-лекарственный препарат так, что конъюгат, пептидное расщепляемое звено которого состоит из трипептида P3-P2-P1, действует преимущественно на опухолевую ткань по сравнению с нормальной тканью в сравнении с биораспределением сравнительного пептида, пептидное расщепляемое звено которого представляет собой дипептид val-cit.

[448] Когда W не содержит остаток P-1, протеолитическое действие на L₀ высвобождает фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле -Y-D, когда нижний индекс у равен 1, или -Y-Y'-D, когда нижний индекс у равен 2, где Y представляет собой первое спейсерное звено, а Y' представляет собой второе спейсерное звено, после чего спейсерные звенья в этих фрагментах подвергаются самоуничтожению с полным высвобождением D в виде свободного лекарственного препарата. Когда W не содержит остаток P-1, протеолитическое действие на L₀ высвобождает первый фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле [P-1]-Y-D или [P-1]-Y-Y'-D. При этом для удобства остаток P-1 будет связан с последовательностью в SEQ ID, описывающих такие пептидные расщепляемые звенья. Для завершения высвобождения свободного лекарственного препарата необходимо действие экзопептидазы для удаления аминокислотного остатка [P-1] с обеспечением Y-D или -Y-Y'-D в качестве второго фрагмента лекарственный препарат-линкер аналогично случаю, когда W не содержит остаток P-1. Затем линкерный фрагмент -Y-Y'-D преобразуется в третий фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле Y'-D. В любом варианте Y-D или Y'-D спонтанно распадается с полным высвобождением D в виде свободного лекарственного препарата.

[449] Самоуничтожающееся спейсерное звено (Y), ковалентно связанное с P1 или P-1 пептидного расщепляемого звена (W), состоит из самоуничтожающегося фрагмента по определению в данном документе так, что ферментативный процессинг W активирует самоуничтожающийся фрагмент Y для его саморазрушения, иницируя, таким образом, высвобождение лекарственного звена в виде свободного лекарственного препарата. В тех аспектах, в которых нижний индекс у равен 1, самоуничтожающийся фрагмент Y напрямую присоединен к необязательно замещенному гетероатому лекарственного звена. Как обсуждалось ранее, когда нижний индекс у равен 2, то Y_y представляет собой -Y-Y'-, где Y представляет собой первый самоуничтожающийся спейсер, ковалентно присоединенный к пептидному расщепляемому звену (W), а Y' представляет собой второй самоуничтожающийся спейсер, который в некоторых аспектах представляет собой карбаматную функциональную группу, общую для Y и D. В других аспектах Y' представляет собой метилен-карбаматное звено. В любом аспекте Y_y связан с лекарственным звеном (D) так, что спонтанное саморазрушение первого самоуничтожающегося спейсерного звена Y иницируется действием эндопептидазы на амидную связь, ковалентно соединяющую W с Y, или действие экзопептидазы на амидную связь [P-1]-D высвобождает Y'-D, который затем спонтанно распадается с полным высвобождением D в виде свободного лекарственного препарата.

[450] В некоторых вариантах осуществления Y содержит самоуничтожающийся фрагмент PAB или PAB-типа, связанный с -D или -Y'-D, в котором нижний индекс у равен 1 или 2, соответственно, в котором центральный арилен или гетероариллен замещен замаскированной электронодонорной группой (EDG) и бензильным атомом углерода, связанным с D посредством общих гетероатома или функциональной группы, или связанным с D непрямо посредством промежуточного второго спейсерного звена (Y'), причем заместители замаскированная EDG и бензильный атом углерода расположены в орто- или пара-положении относительно друг друга (т. е. 1,2 или 1,4 профиль замещения). В этих вариантах осуществления второе спейсерное звено (Y') способно к самоуничтожению или спонтанному распаду или отсутствует.

[451] Типовые структуры самоуничтожающихся спейсерных звеньев, имеющих самоуничтожающийся фрагмент PAB или PAB-типа, в котором центральный (гетеро)ариллен имеет необходимый 1,2 или 1,4 профиль замещения, который обеспечивает возможность 1,4- или 1,6-фрагментацию с высвобождением D или [P-1]-D, когда нижний индекс у равен 1, или -Y'-D, или -[P-1]-Y'-D, в которых нижний индекс у равен 2, при этом Y' способен к самоуничтожению или спонтанному распаду, представлены:



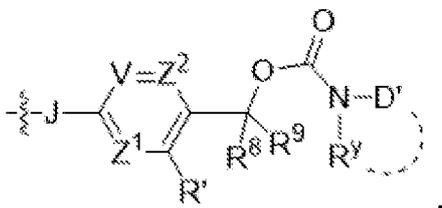
при этом волнистая линия, смежная с J указывает место ковалентного присоединения к P1, если придающий селективность трипептид напрямую присоединен к -Y'-D, или к P-1, если придающий селективность трипептид ненапрямую -Y'-D посредством этого аминокислотного остатка, а другая волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к -Y'-D, где J представляет собой гетероатом, необязательно замещенный, где это разрешено (т. е. необязательно замещенный -NH-), Y' представляет собой необязательное второе спейсерное звено, D представляет собой лекарственное звено, при этом, когда Y' отсутствует, Y' замещен гетероатомом из D так, что D становится D', который представляет собой остаток лекарственного звена; и

где V, Z¹, Z², Z³ независимо представляют собой =N или =C(R²⁴)-, где каждый R²⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C₁-C₁₂ алкила, необязательно замещенного C₂-C₁₂ алкенила, необязательно замещенного C₂-C₁₂ алкинила, необязательно замещенного C₆-C₂₀ арила, необязательно замещенного (C₆-C₂₀ арил)-C₁-C₆ алкила-, необязательно замещенного C₅-C₂₀ гетероарила и необязательно замещенного (C₅-C₂₀ гетероарил)-C₁-C₆ алкила-, и галогена и электроноакцепторной группы; R' представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₁₂ алкил, необязательно замещенный C₂-C₁₂ алкенил, необязательно замещенный C₂-C₁₂ алкинил, необязательно замещенный C₆-C₂₀ арил, необязательно замещенный (C₆-C₂₀ арил)-C₁-C₆ алкил-, необязательно замещенный C₅-C₂₀ гетероарил или необязательно замещенный C₅-

C₂₀ гетероарил)-C₁-C₆ алкил-, или электронодонорную группу; и R⁸ и R⁹ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₁₂ алкила, необязательно замещенного C₂-C₁₂ алкенила, необязательно замещенного C₂-C₁₂ алкинила, необязательно замещенного C₆-C₂₀ арила и необязательно замещенного C₅-C₂₀ гетероарила, или оба R⁸ и R⁹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют C₃-C₈ карбоцикло. В предпочтительных вариантах осуществления один или более из V, Z¹, Z² или один или более из V, Z², Z³ представляет собой =CH-. В других предпочтительных вариантах осуществления R⁷ представляет собой водород или электронодонорную группу, включая C₁-C₆ эфиры, такие как -OCH₃ и -OCH₂CH₃, или один из R⁸, R⁹ представляет собой водород, а другой представляет собой водород или C₁-C₄ алкил. В более предпочтительных вариантах осуществления два или более из V, Z¹ и Z² представляют собой =CH- или два или более из V, Z² и Z³ представляют собой =CH-. В других более предпочтительных вариантах осуществления каждый из R⁸, R⁹ и R⁷ представляет собой водород.

[452] Внутриклеточное расщепление связи с J или амидной связи между P1 и P-1 приводит к высвобождению Y⁷-D или -[P-1]-Y⁷-D, соответственно, где -[P-1]-Y⁷-D может превращаться в -Y⁷-D за счет экзопептидазной активности внутриклеточной протеазы целевой клетки.

[453] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления -Y_y-D, в котором нижний индекс у равен 2, имеет следующую структуру -Y-Y⁷-D:

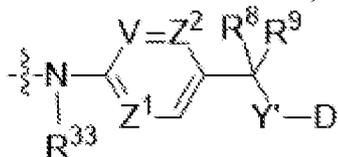


где -N(R⁷)D⁷ представляет D, где D⁷ представляет собой остаток D и где пунктирная линия указывает на необязательную циклизацию R⁷ с D, где R⁷ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил в отсутствие циклизации с D⁷ или необязательно замещенный C₁-C₆ алкилен при циклизации с D⁷; -J- представляет собой необязательно замещенный гетероатом, где это разрешено, включая O, S и необязательно замещенный -NH-, где J, функциональная группа, состоящая из J, или P-1 связаны с P1, на что указывает смежная волнистая линия, трипептида, который придает селективность в отношении внутриклеточного протеолиза относительно протеолиза свободно циркулирующими протеазами и селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани относительно протеолиза гомогенатом нормальной ткани, и/или селективное биораспределение в опухолевой ткани относительно биораспределения в нормальной ткани, при этом расщепление этой связи инициирует высвобождение D в виде вторичного амин-содержащего биологически активного соединения из соединения композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат, и при этом остальные переменные группы соответствуют определению выше. Эти переменные группы

выбирают так, чтобы реактивность J при высвобождении после процессинга пептидного расщепляемого звена W в целевых клетках была сбалансирована с pKa Y'-D или D, элиминируемого из самоуничтожающегося фрагмента PAB или PAB-типа, и стабильностью промежуточного соединения хинон-метидного типа, являющегося результатом этой элиминации.

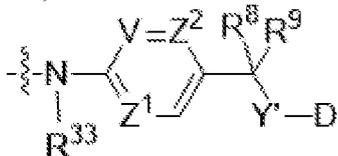
[454] В этих вариантах осуществления промежуточный фрагмент между D и бензильным атомом углерода самоуничтожающегося фрагмента PAB или PAB-типа спейсерного звена Y представляет Y' в $-C(R^8)(R^9)-Y'-D$ так, что карбаматная функциональная группа является общей для Y и D. В таких вариантах осуществления за фрагментацией спейсерного звена Y с вытеснением Y'-D следует потеря CO_2 с высвобождением D в виде биологически активного соединения, имеющего первичный или вторичный амин, чей атом азота был связан с вторичным линкером, состоящим из самоуничтожающегося фрагмента PAB или PAB-типа.

[455] В других предпочтительных вариантах осуществления $-Y_y-D$, имеющий фрагмент PAB или PAB-типа, связанный с $-Y'-D$ или $-D$, имеет структуру:



[456] где волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает точку ковалентного присоединения к P-1 или трипептиду W, который придает селективность в отношении внутриклеточного протеолиза относительно протеолиза свободно циркулирующими протеазами и протеолиза гомогенатом опухолевой ткани относительно протеолиза гомогенатом нормальной ткани, причем эта связь подвержена внутриклеточному протеолизу, Y' представляет собой необязательное спейсерное звено, которое в случае отсутствия замещено фенольным атомом кислорода или атомом серы из D, а в случае присутствия представляет собой карбаматную функциональную группу, атом азота которой относится к D; R^{33} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, в частности водород или C_1-C_4 алкил, предпочтительно водород, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$, более предпочтительно водород. В более предпочтительных вариантах осуществления V, каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой $=CH-$, а R^{33} представляет собой водород.

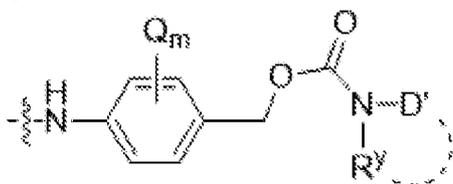
[457] В некоторых вариантах осуществления $-Y_y-D$, имеющий фрагмент PAB или PAB-типа, связанный с $-Y'-D$ или $-D$, имеет структуру:



[458] где волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает точку ковалентного присоединения к P-1 или трипептиду W, который придает селективность в отношении

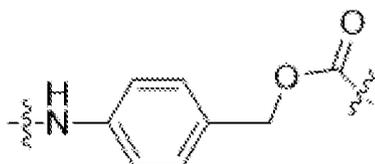
внутриклеточного протеолиза относительно протеолиза свободно циркулирующими протеазами и протеолиза гомогенатом опухолевой ткани относительно протеолиза гомогенатом нормальной ткани, причем эта связь подвержена внутриклеточному протеолизу, Y' представляет собой необязательное спейсерное звено, которое в случае отсутствия замещено фенольным атомом кислорода, кватернизированным третичным амином или атомом серы из D . Y' в случае присутствия представляет собой карбаматную функциональную группу, атом азота которой относится к D , метилен-алкокси-карбаматную функциональную группу, где атом кислорода алкокси-фрагмента является общим с D , или карбонатную функциональную группу, где один атом кислорода является общим с D ; R^{33} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, в частности водород или C_1-C_4 алкил, предпочтительно водород, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$, более предпочтительно водород. В более предпочтительных вариантах осуществления V , каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой $=CH-$, а R^{33} представляет собой водород.

[459] В особенно предпочтительных вариантах осуществления $-Y_y-D$ имеет структуру:



где $-N(R^y)D'$ имеет свое вышеуказанное значение, а волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к $P1$; Q представляет собой $-C_1-C_8$ алкил, $-O-(C_1-C_8$ алкил) или другую электронодонорную группу, -галоген, -нитро или -циано или другую электроноакцепторную группу (предпочтительно Q представляет собой $-C_1-C_8$ алкил, $-O-(C_1-C_8$ алкил), галоген, нитро или циано); и нижний индекс m представляет собой целое число в диапазоне 0-4 (т. е. центральный арилен не имеет других заместителей или имеет 1-4 других заместителей). В предпочтительных вариантах осуществления нижний индекс m равен 0, 1 или 2, а каждый Q представляет собой независимо выбранную электронодонорную группу.

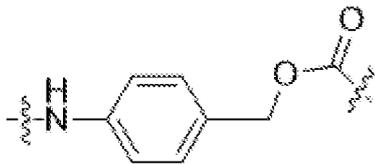
[460] В особенно предпочтительных вариантах осуществления $-Y_y-$ имеет структуру:



соответственно, где волнистая линия, смежная с карбонильным атомом углерода, указывает место ковалентного присоединения к атому кислорода, азота или серы D с образованием карбонатной, карбаматной или тиокарбаматной функциональной группы, общей для D и Y , при этом эта общая функциональная группа представляет собой Y' , или к вторичному атому азота с образованием карбамата, который является общим для D и Y , при этом эта общая функциональная группа представляет собой Y' , а волнистая линия,

смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с остатком карбоновой кислоты P1.

[461] В некоторых вариантах осуществления $-Y_y-$ имеет структуру:



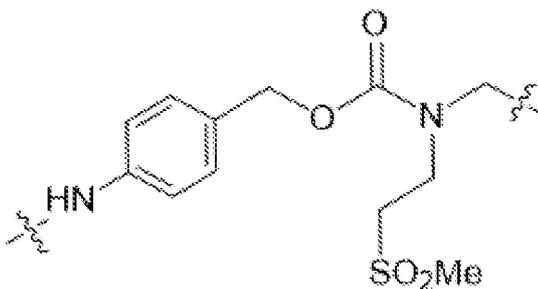
соответственно, где волнистая линия, смежная с карбонильным атомом углерода, указывает место ковалентного присоединения к атому кислорода, азота или серы D с образованием карбонатной, карбаматной или тиокарбаматной функциональной группы, общей для D и Y, при этом эта общая функциональная группа представляет собой Y', или к вторичному атому азота с образованием карбамата, который является общим для D и Y, при этом эта общая функциональная группа представляет собой Y', а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с карбоновой кислотой P1.

[462] В некоторых вариантах осуществления $-Y_y-$ имеет структуру:



где волнистая линия, смежная с атомом углерода метилена, указывает место ковалентного присоединения к кватернизированному третичному амину, содержащему лекарственное звено, так что $-Y_y-$ присоединен к лекарственному звену посредством кватернизированного атома азота, который является частью лекарственного звена, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с карбоновой кислотой P1.

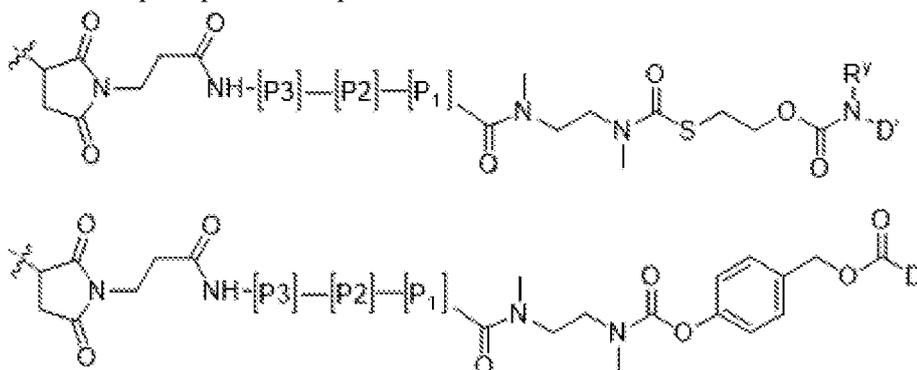
[463] В некоторых вариантах осуществления $-Y_y-$ имеет структуру:



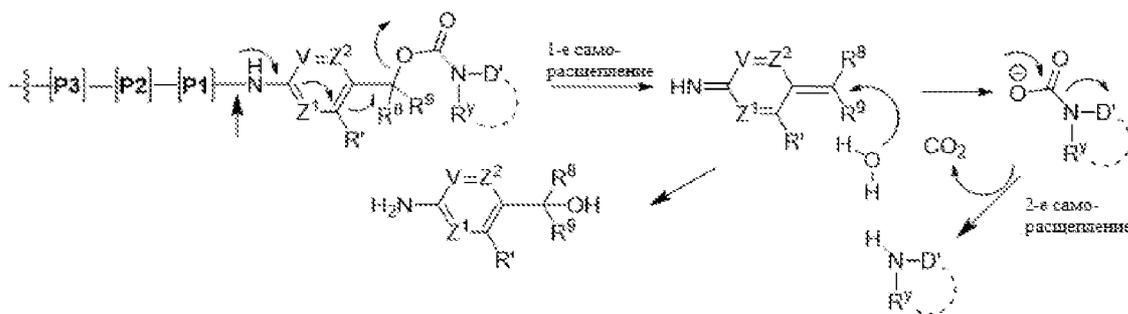
где волнистая линия, смежная с атомом углерода метилен-карбаматного фрагмента, указывает место ковалентного присоединения к атому кислорода на D с образованием метилен-алокси-карбаматного фрагмента, который является общим для D и Y, при этом эта общая функциональная группа представляет собой Y', а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с карбоновой кислотой P1.

[464] Другие структуры общей формулы $-Y-Y'-$, в которой Y представляет собой самоуничтожающееся спейсерное звено, отличное от самоуничтожающегося спейсерного

звена РАВ или РАВ-типа, проиллюстрированы в нижеприведенных фрагментах лекарственный препарат-линкер.

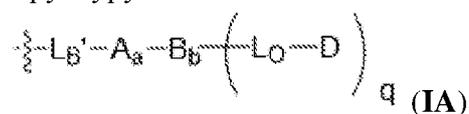


[465] Не ограничиваясь теорией, последовательное самоуничтожение Y, где Y представляет собой самоуничтожающееся спейсерное звено РАВ, а Y' представляет собой карбаматную функциональную группу, проиллюстрировано для вторичного линкера конъюгатов лиганд-лекарственный препарат и соединений лекарственный препарат-линкер, имеющих трипептидное пептидное расщепляемое звено, следующим образом:



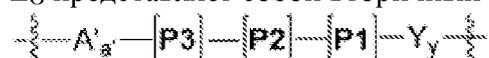
2.2.6 Соединения лекарственный препарат-линкер

[466] В общем случае фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле 1А имеет структуру:



где волнистая линия указывает на ковалентное присоединение L_B к лигандному звену; А представляет собой первое необязательное звено растяжения; нижний индекс а равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие А, В представляет собой необязательное звено разветвления; нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие В, соответственно, при условии, что нижний индекс b равен 1, когда нижний индекс q находится в диапазоне от 2 до 4, и

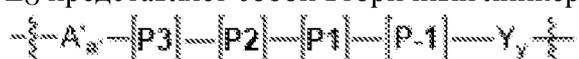
L_O представляет собой вторичный линкер, имеющий формулу:



или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где А' представляет собой второе необязательное звено растяжения, нижний индекс а' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие А', соответственно, Y представляет собой

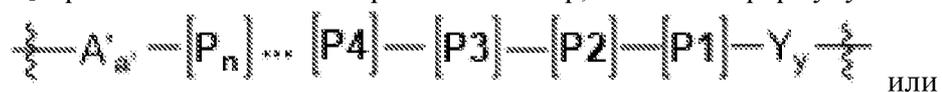
необязательное спейсерное звено, нижний индекс у равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 спейсерных звеньев, соответственно, и P1, P2 и P3 представляют собой аминокислотные остатки, которые вместе обеспечивают селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с протеолизом гомогенатом нормальной ткани и/или вместе обеспечивают предпочтительное биораспределение конъюгата формулы **1** в опухолевой ткани по сравнению с нормальной тканью, при этом цитотоксичность свободного лекарственного препарата, высвобождаемого из конъюгата в нормальную ткань, по меньшей мере частично является причиной нежелательного явления, обычно связанного с введением терапевтически эффективного количества сравнительного конъюгата на основе дипептида, при этом протеолитическое расщепление происходит в месте ковалентной связи между P1 и Y, если нижний индекс у равен 1 или 2, или в месте ковалентной связи между P1 и D, если нижний индекс у равен 0, или

L₀ представляет собой вторичный линкер, имеющий формулу:

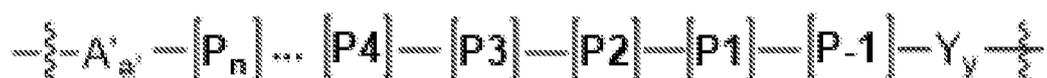


или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где A', a', Y и y сохраняют свои вышеуказанные значения, а P1, P2 и P3 представляют собой аминокислотные остатки, необязательно с аминокислотой P-1, которые вместе обеспечивают селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с протеолизом гомогенатом нормальной ткани и/или вместе обеспечивают предпочтительное биораспределение конъюгата формулы **1** в опухолевой ткани по сравнению с нормальной тканью, при этом цитотоксичность свободного лекарственного препарата, высвобождаемого из конъюгата в нормальную ткань, по меньшей мере частично является причиной нежелательного явления, обычно связанного с введением терапевтически эффективного количества сравнительного конъюгата на основе дипептида, при этом протеолитическое расщепление происходит в месте ковалентной связи между P1 и P-1 с высвобождением линкерного фрагмента, имеющего структуру [P-1]-Y_y-D, или

L₀ представляет собой вторичный линкер, имеющий формулу:



или



или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где A', a', Y и y сохраняют свои вышеуказанные значения, а P-1 и P1, P2, P3...P_n представляют собой аминокислотные остатки, при этом нижний индекс n находится в диапазоне от 0 до 12 (например, 0-10, 3-12 или 3-10), и при этом P1, P2 и P3, необязательно с P-1, вместе обеспечивают селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с протеолизом гомогенатом нормальной ткани и/или вместе обеспечивают

предпочтительное биораспределение конъюгата формулы **1**, полученного из соединения лекарственный препарат-линкер, в опухолевой ткани по сравнению с нормальной тканью, при этом цитотоксичность свободного лекарственного препарата, высвобождаемого из конъюгата в нормальную ткань, по меньшей мере частично является причиной нежелательного явления, обычно связанного с введением терапевтически эффективного количества сравнительного конъюгата на основе дипептида, при этом протеолитическое расщепление происходит в месте ковалентной связи между P1 и Y_y-D или между P1 и P-1 с высвобождением линкерного фрагмента, имеющего структуру Y_y-D или [P-1]-Y_y-D, соответственно, причем последний впоследствии подвергается расщеплению экзопептидазой с высвобождением линкерного фрагмента, имеющего структуру Y_y-D. В обоих случаях линкерный фрагмент Y_y-D подвергается спонтанному распаду до полного высвобождения D в виде свободного лекарственного препарата.

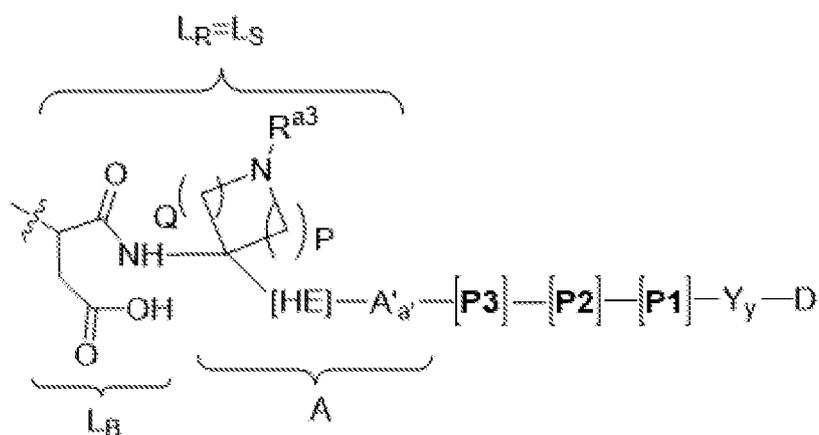
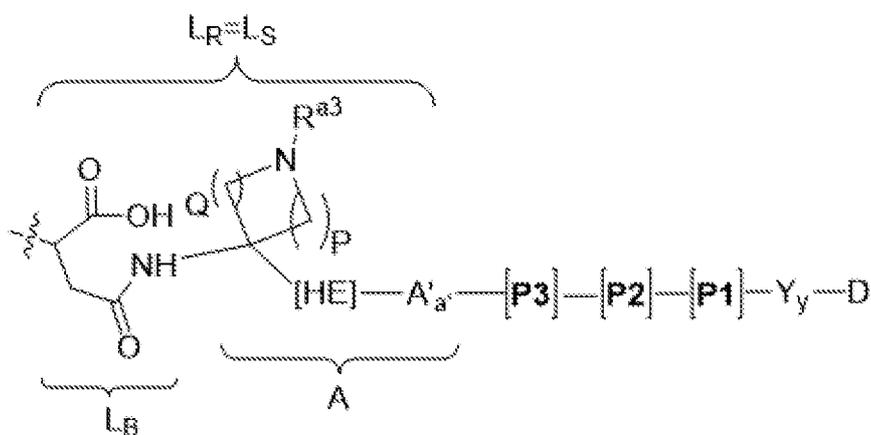
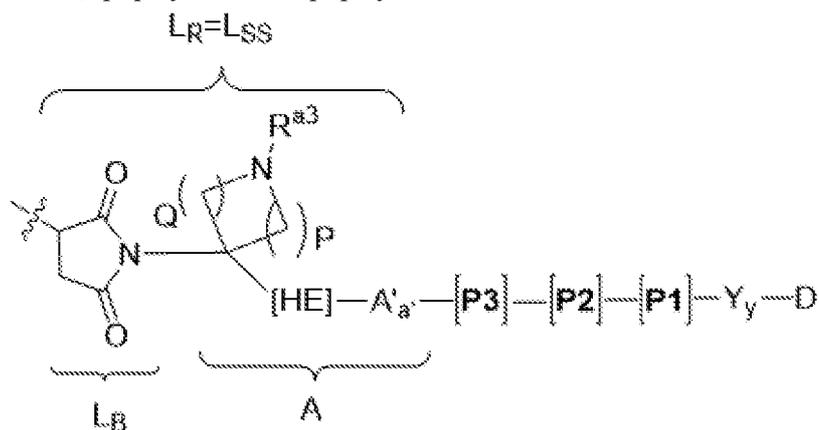
[467] Дополнительные аминокислотные остатки P4, P5...P_n выбирают так, чтобы не изменять сайт расщепления, который обеспечивает фрагмент -Y_y-D или -[P-1]-Y_y-D, но, напротив, выбирают так, чтобы сохранить необходимые физиохимические и/или фармакокинетические свойства конъюгата лиганд-лекарственный препарат, обеспечиваемые преимущественно аминокислотными остатками P1, P2 и P3, такие как повышенное биораспределение конъюгата в опухолевой ткани относительно распределения в нормальной ткани, или чтобы усилить эти физиохимические и/или фармакокинетические свойства по сравнению со сравнительным конъюгатом на основе дипептида.

[468] В любом из этих вариантов осуществления L₀, если нижний индекс q равен 1, то нижний индекс b равен 0 так, что B отсутствует, а A' становится необязательным подзвеном A, и если нижний индекс q равен 2, 3 или 4, то нижний индекс b равен 1 так, что B присутствует, A' остается компонентом L₀, как показано, и необязательное подзвено A указано как A₀.

[469] В некоторых вариантах осуществления, помимо улучшения общей селективности и/или улучшения биораспределения в пользу опухолеассоциированных протеаз по сравнению с нормальной тканью, аминокислотные остатки P1, P2 и P3 также снижают агрегацию конъюгата, который включает аминокислотную последовательность, состоящую из этих трех аминокислот, по сравнению с дипептидным сравнительным конъюгатом. В некоторых из этих вариантов осуществления, в которых лекарственное звено получено из ММАЕ фрагменты лекарственный препарат-линкер сравнительного конъюгата имеют формулу mc-vc-PAVC-ММАЕ.

[470] В предпочтительных вариантах осуществления -L_{SS} и -L_S-содержащих фрагментов лекарственный препарат-линкер по формуле **1A** соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат фрагменты L_{SS} и L_S содержат циклическое основное звено в виде гетероцикло. Типовые фрагменты лекарственный препарат-линкер, в которых нижний индекс q равен 1 и которые имеют первичные линкеры, в которых пептидное расщепляемое звено представляет собой трипептид, представлены структурами

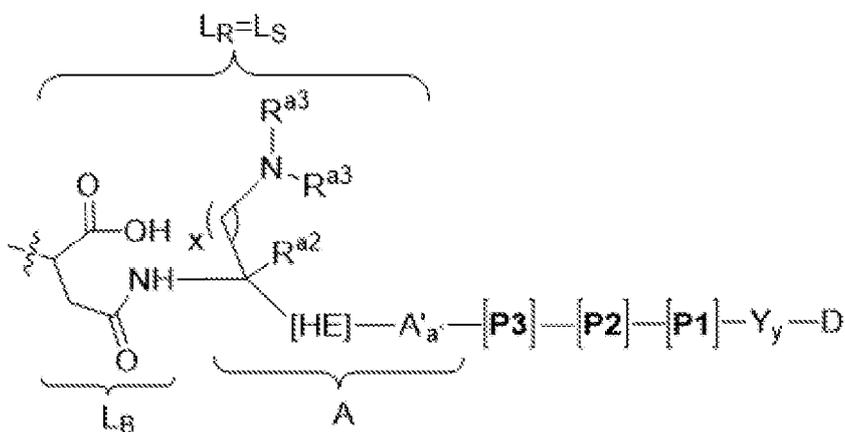
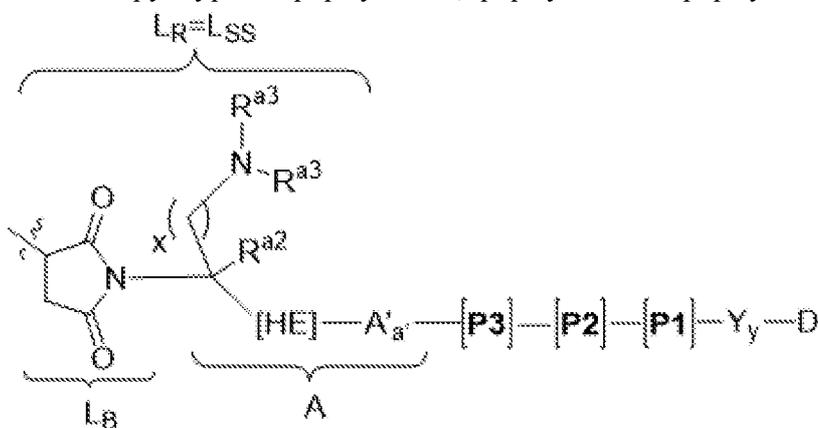
формулы 1B, формулы 1C и формулы 1D:

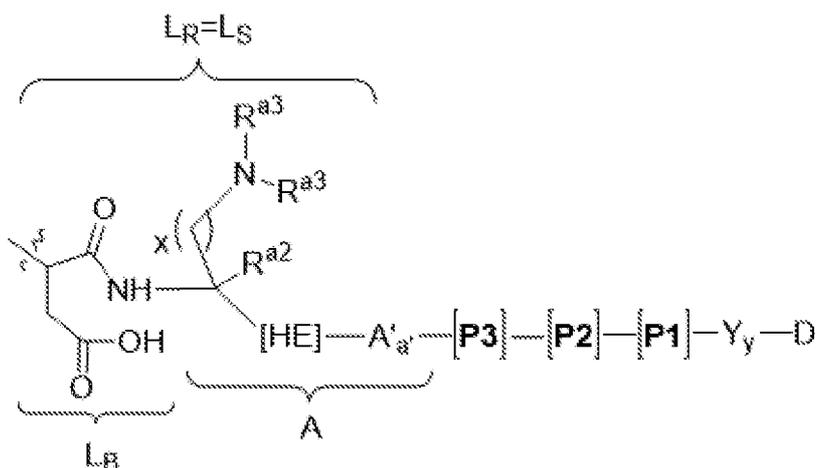


или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где HE представляет собой необязательное усиливающее гидролиз звено; A' при наличии представляет собой подзвено первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно; нижний индекс P равен 1 или 2; нижний индекс Q находится в диапазоне от 0 до 6, предпочтительно нижний индекс Q равен 1 или 2, более предпочтительно нижний индекс Q имеет то же значение, что и нижний индекс P; и где R^{a3} представляет собой -H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный -C₁-C₄ алкилен-(C₆-C₁₀ арил) или -R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2}, где R^{PEG1} представляет собой C₁-C₄ алкилен, R^{PEG2} представляет собой -H или C₁-C₄ алкилен, где основной атом азота, связанный с R^{a3}, является необязательно протонированным в

солевой форме, предпочтительно фармацевтически приемлемой солевой форме, или R^{a3} представляет собой азот-защитную группу, такую как подходящая кислото-лабильная защитная группа; волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к атому серы лигандного звена; P1, P2 и P3 соответствуют вышеприведенному определению для любого из вариантов осуществления пептидных расщепляемых звеньев; а остальные переменные группы соответствуют описанию для любого из вариантов осуществления фрагмента лекарственный препарат-линкер по формуле 1A.

[471] В других предпочтительных вариантах осуществления $-L_{SS}$ и $-L_S$ -содержащих фрагментов лекарственный препарат-линкер по формуле 1A соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат фрагменты L_{SS} и L_S содержат ациклическое основное звено. Типовые фрагменты лекарственный препарат-линкер, которые имеют первичные линкеры, в которых пептидное расщепляемое звено представляет собой дипептид, представлены структурами формулы 1E, формулы 1F и формулы 1G:

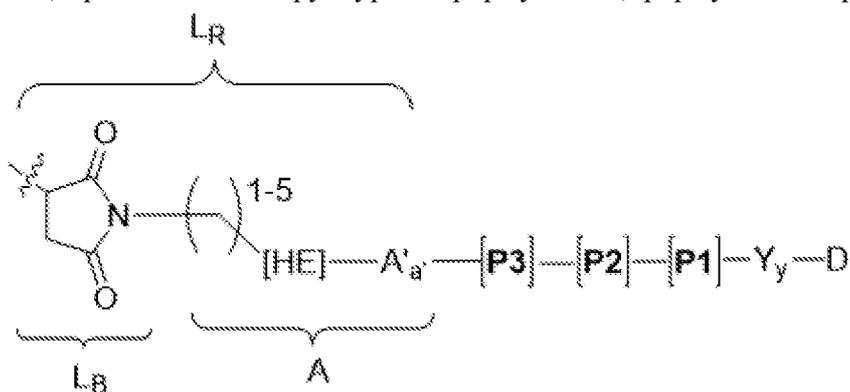




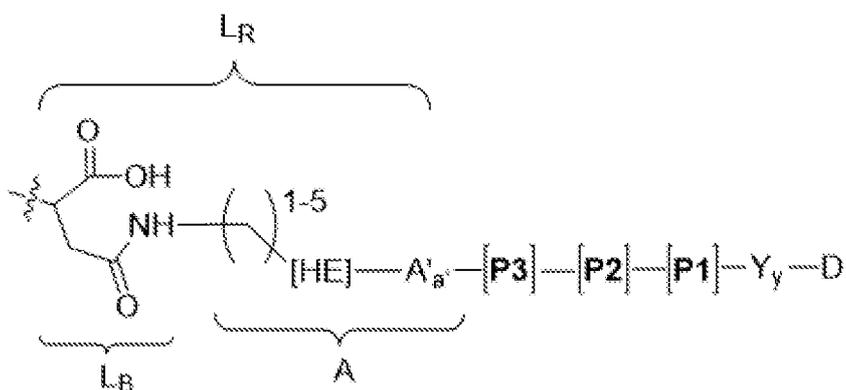
(формула 1G)

или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где HE представляет собой необязательное усиливающее гидролиз звено; A' при наличии представляет собой подзвено первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно; нижний индекс x равен 1 или 2; R^{a2} представляет собой -H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, -CH₃ или -CH₂CH₃; R^{a3}, в каждом случае независимо представляет собой азот-защитную группу, -H или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, предпочтительно -H, кислото-лабильную защитную группу, -CH₃ или -CH₂CH₃, или оба R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют азот-защитную группу или азетидинильный, пирролидинильный или пиперидинильный гетероцикл, в котором определенный таким образом первичный, вторичный или третичный амин необязательно протонирован в солевой форме, предпочтительно фармацевтически приемлемой солевой форме; волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к атому серы лигандного звена; P1, P2 и P3 соответствуют вышеприведенному определению для любого из вариантов осуществления пептидных расщепляемых звеньев, а остальные переменные группы соответствуют описанию для любого из вариантов осуществления фрагмента лекарственный препарат-линкер по формуле 1A.

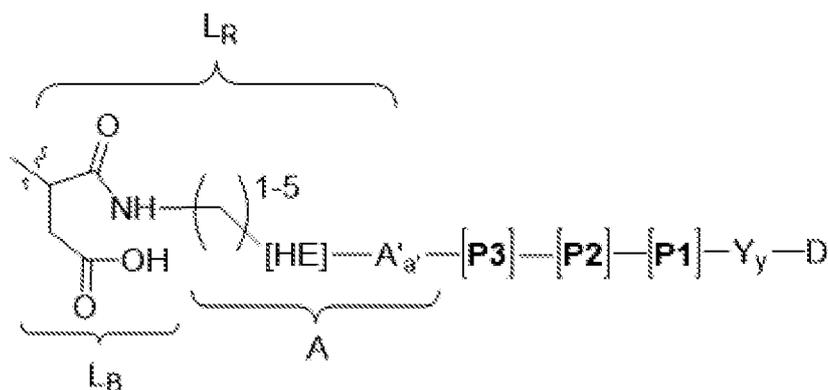
[472] В других предпочтительных вариантах осуществления первичный линкер не содержит основное звено. Типовые фрагменты лекарственный препарат-линкер, которые имеют первичный линкер, в котором пептидное расщепляемое звено представляет собой трипептид, представлены структурами формулы 1H, формулы 1J и формулы 1K:



(формула 1H)



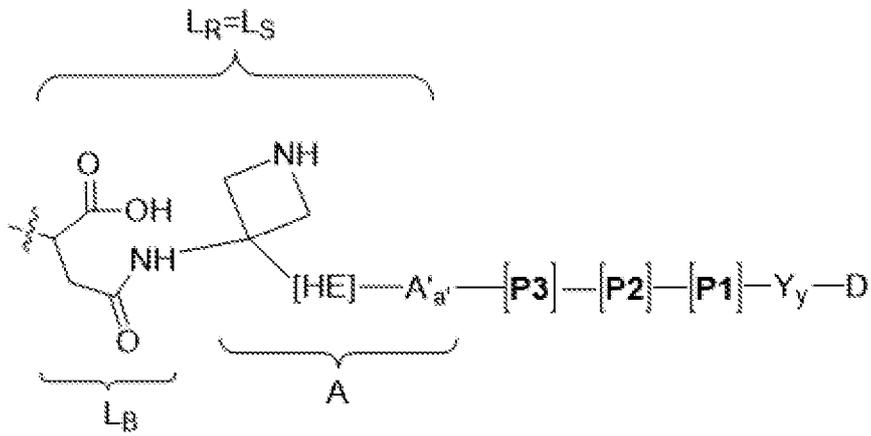
(формула 1J)



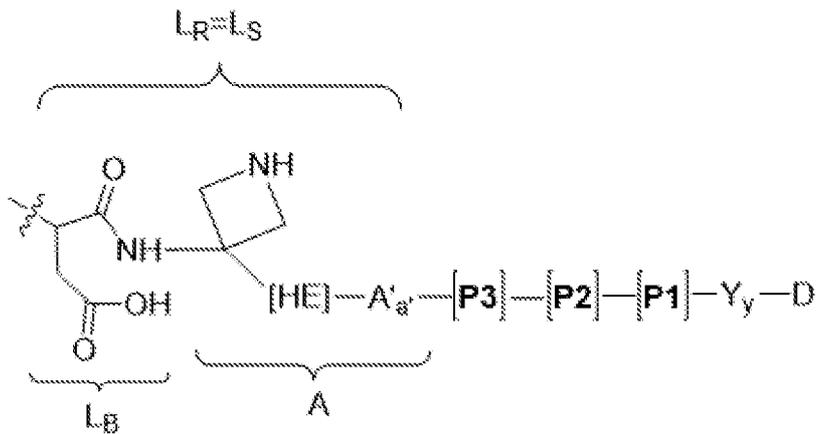
(формула 1K)

или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где HE представляет собой необязательное усиливающее гидролиз звено; A' при наличии представляет собой подзвено (A₂) первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A'; волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к атому серы лигандного звена; P1, P2 и P3 соответствуют вышеприведенному определению для любого из вариантов осуществления пептидных расщепляемых звеньев, а остальные переменные группы соответствуют описанию для любого из вариантов осуществления фрагмента лекарственный препарат-линкер по формуле 1A.

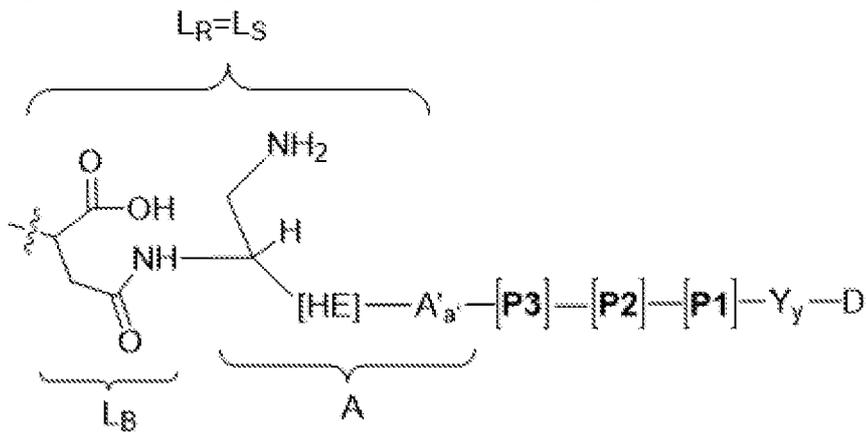
[473] В более предпочтительных вариантах осуществления, в которых присутствует циклическое основное звено в виде гетероцикло в линкерном звене, большинство соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные структурами:



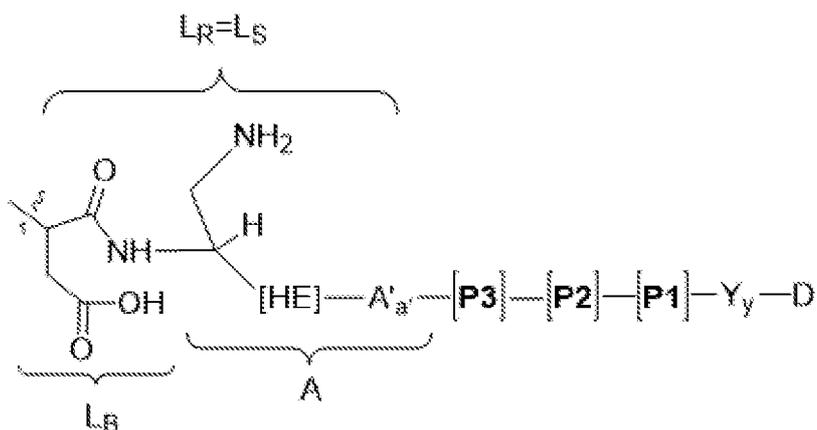
и



необязательно в солевой форме, в частности фармацевтически приемлемой солевой форме, а в более предпочтительных вариантах осуществления, в которых присутствует ациклическое основное звено в линкерном звене, большинство соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные структурами:



и



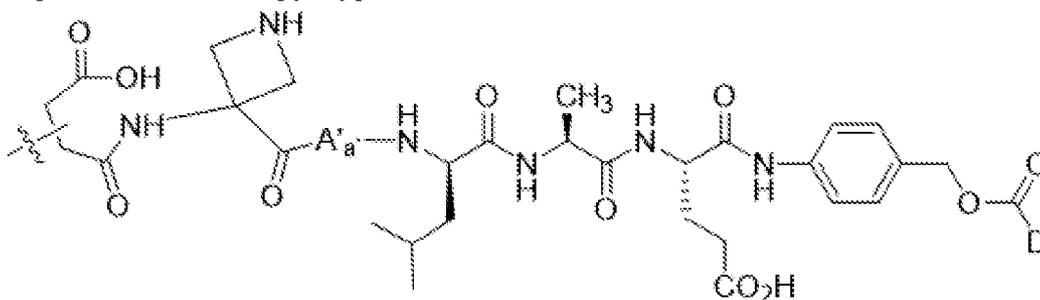
необязательно в солевой форме, в частности фармацевтически приемлемой солевой форме, при этом переменные группы L_{SS} и L_S -содержащих фрагментов лекарственный препарат-линкер соответствуют вышеприведенному описанию для фрагментов лекарственный препарат-линкер, имеющих ациклическое основное звено или циклическое основное звено в виде гетероцикло,

а в более предпочтительных вариантах осуществления, в которых основное звено в линкерном звене отсутствует, преобладающее соединение конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеет фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные структурой формулы **1H**, при этом переменные группы соответствуют вышеприведенному описанию для фрагментов лекарственный препарат-линкер этой формулы.

[474] В любом из вышеприведенных фрагментов лекарственный препарат-линкер HE предпочтительно присутствует как $-C(=O)$ и/или нижний индекс у равен 1 или 2, что указывает на присутствие одного или двух самоуничтожающихся спейсерных звеньев, соответственно.

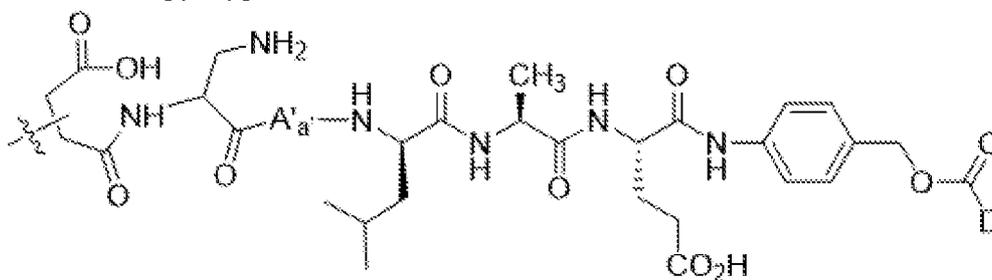
[475] В особенно предпочтительных вариантах осуществления трипептид $-[P3]-[P2]-[P1]$ в любом из вышеприведенных фрагментов лекарственный препарат-линкер представляет собой D-Leu-Leu-Met(O) или D-Leu-Ala-Glu, где Met(O) представляет собой метионин, в котором атом серы окислен до сульфоксида.

[476] В особенно предпочтительных вариантах осуществления, в которых присутствует циклическое основное звено в виде гетероцикло в линкерном звене, большинство соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные структурой:



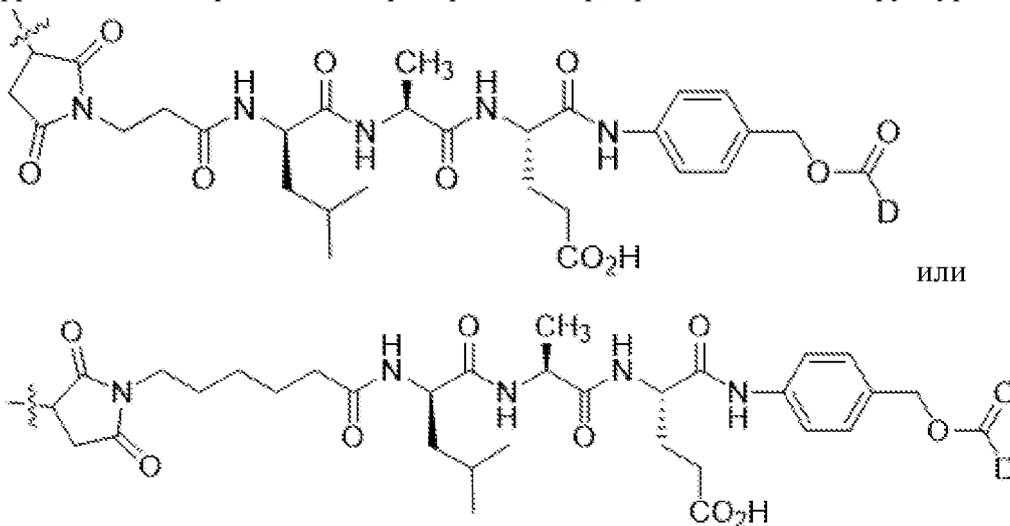
и ее солями, в частности фармацевтически приемлемыми солями, где волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к атому серы лигандного звена; нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно, где A' представляет собой остаток аминокислоты формулы **3a**, **4a** или **5a**, описанный в данном документе для второго необязательного звена растяжения или подзвена первого необязательного звена растяжения, или A' представляет собой α -аминокислотный или β -аминокислотный остаток; и D представляет собой цитотоксический лекарственный препарат, имеющий вторичную аминогруппу в качестве места присоединения к линкерному звену фрагмента лекарственный препарат-линкер.

[477] В других особенно предпочтительных вариантах осуществления, в которых присутствует ациклическое основное звено в линкерном звене, большинство соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные структурой:



и ее солями, в частности фармацевтически приемлемыми солями, где переменные группы соответствуют вышеприведенному описанию для фрагментов лекарственный препарат-линкер, имеющих циклическое основное звено.

[478] В других особенно предпочтительных вариантах осуществления, в которых основное звено в линкерном звене отсутствует, преобладающее соединение конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеет фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные структурой:



или ее соль, в частности фармацевтически приемлемой солью, где переменные

группы соответствуют вышеприведенному описанию для фрагментов лекарственных препарат-линкер, имеющих циклическое основное звено. В тех вариантах осуществления, в которых отсутствует ВU, композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, состоящая из любого преобладающего соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат, необязательно дополнительно состоит из соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых сукцинимидное кольцо находится в гидролизованной форме.

2.2.7 Лекарственные препараты и лекарственные звенья

[479] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой свободный лекарственный препарат или его фармацевтически приемлемую соль и может быть применен для фармацевтического лечения гиперпролиферативных заболеваний и расстройств. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой лекарственное звено, которое конъюгировано с соединением лекарственный препарат-линкер или с соединением конъюгата лиганд-лекарственный препарат. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой цитотоксический, цитостатический, иммуносупрессивный, иммуностимулирующий или иммуномодулирующий лекарственный препарат. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой агент, разрушающий тубулин, фрагмент, связывающий малую бороздку ДНК, агент, повреждающий ДНК, или ингибитор репликации ДНК.

[480] Применимые классы цитотоксических, цитостатических, иммуносупрессивных, иммуностимулирующих или иммуномодулирующих агентов включают, например, антитубулиновые агенты (которые также могут называться разрушающими тубулин агентами), агенты, связывающие малую бороздку ДНК, ингибиторы репликации ДНК, агенты, повреждающие ДНК, алкилирующие агенты, антибиотики, антифолаты, антиметаболиты, сенсбилизаторы химиотерапии, агонистов толл-подобных рецепторов (TLR), агонистов стимулятора генов интерферона (STING), агонистов гена I, индуцируемого ретиноевой кислотой (RIG-I), ингибиторы топоизомеразы (включая ингибиторы топоизомеразы I и II), алкалоиды барвинка, ауристатины, камптотецины, ендиины, лекситропсины, антрациклины, таксаны и т. п. Конкретные примеры применимых классов цитотоксических агентов включают, например, агенты, связывающие малую бороздку ДНК (ендиины и лекситропсины), ДНК-алкилирующие агенты и ингибиторы тубулина. Типовые агенты включают, например, антрациклины, ауристатины (например, ауристатин Т, ауристатин Е, АФР, метиллауристатин F (ММАF), липофильный метиллауристатин F, метиллауристатин Е (ММАЕ)), камптотецины, аналоги СС-1065, калихеамицин, аналоги доластатина 10, дуокармицины, этопозиды, майтанзины и майтанзиноиды, мелфалан, метотрексат, митомицин С, таксаны (например, паклитаксел и децетаксел), ингибитор никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPTi), тубулизин М, бензодиазепины и содержащие бензодиазепины лекарственные препараты (например, пирроло[1,4]-бензодиазепины (PBD), индолинобензодиазепины, ризоксин, палитоксин и

оксазолидинобензодиазепины) и алкалоиды барвинка. Выбранные содержащие бензодиазепины лекарственные препараты описаны в WO 2010/091150, WO 2012/112708, WO 2007/085930 и WO 2011/023883.

[481] Конкретные применимые классы цитотоксических агентов включают, например, агенты, связывающие малую бороздку ДНК, ДНК-алкилирующие агенты, агенты, разрушающие тубулин, антрациклины и ингибиторы топоизомеразы II. Другие конкретные применимые цитотоксические агенты включают, например, ауристатин (например, ауристатин Т, ауристатин Е, АРР, монометилауристатин F (ММАF), липофильные аналоги монометилауристатина F, монометилауристатин Е (ММАЕ)) и камптотецины (например, камптотецин, иринотекан и топотекан).

[482] Цитотоксический агент может представлять собой химиотерапевтический агент, такой как, например, доксорубин, паклитаксел, мелфалан, алкалоиды барвинка, метотрексат, митомицин С или этопозид. Агент также может представлять собой аналог СС-1065, калихеамицин, майтанзин, аналог доластатина 10, ризоксин или палитоксин.

[483] Цитотоксический агент также может представлять собой ауристатин. Ауристатин может представлять собой производное ауристатина Е, например, сложный эфир, образуемый между ауристатином Е и кето-кислотой. Например, ауристатин Е можно приводить в реакцию с парацетилбензойной кислотой или бензоилвалерьяновой кислотой с получением АЕВ и АЕВВ, соответственно. Другие типичные ауристатины включают ауристатин Т, АРР, ММАF и ММАЕ. Синтез и структура различных ауристатинов описаны, например, в US 2005-0238649 и US2006-0074008.

[484] Цитотоксический агент может представлять собой агент, связывающий малую бороздку ДНК (смотрите, например, патент США № 6130237). Например, агент, связывающий малую бороздку ДНК, может представлять собой соединение СВ1 или ендиин (например, калихеамицин).

[485] Цитотоксический или цитостатический агент может представлять собой анти tubулиновый агент. Примеры анти tubулиновых агентов включают таксаны (например, Таксол® (паклитаксел), Таксотер® (доцетаксел)), Т67 (Туларик), алкалоиды барвинка (например, винкристин, винбалстин, виндезин и винорелбин) и ауристатины (например, ауристатин Е, АРР, ММАF, ММАЕ, АЕВ, АЕВВ). Другие подходящие анти tubулиновые агенты включают, например, производные баккатина, аналоги таксанов (например, эпотилон А и В), нокодазол, колхицин и колцимид, эстрамустин, криптофицины, цемадотин, майтанзиноиды, комбретастатины, дискодермолид и элеутеробин.

[486] Цитотоксический агент может представлять собой майтанзин или майтанзиноид, другую группу анти tubулиновых агентов (например, DM1, DM2, DM3, DM4). Например, майтанзиноид может представлять собой майтанзин или майтанзин-содержащее соединение лекарственный препарат-линкер, такое как DM-1 или DM-4 (ImmunoGen, Inc.; также смотрите Chari et al., 1992, Cancer Res.).

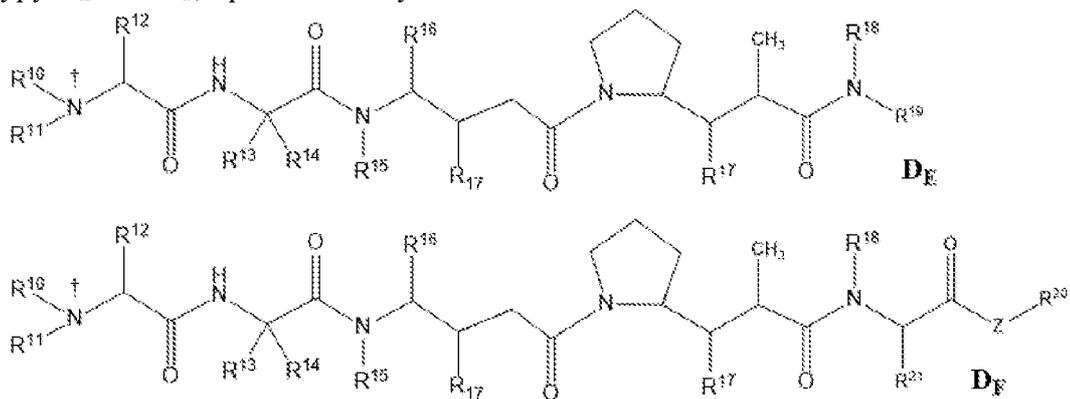
[487] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой агент,

разрушающий тубулин. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой ауристин или тубулизин. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой ауристин. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой тубулизин.

[488] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой агонист TLR. Типовые агонисты TLR включают, но не ограничиваются этим, агонист TLR1, агонист TLR2, агонист TLR3, агонист TLR4, агонист TLR5, агонист TLR6, агонист TLR7, агонист TLR8, агонист TLR7/8, агонист TLR9 или агонист TLR10.

[489] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой агонист STING. Типовые агонисты STING включают, но не ограничиваются этим, циклические динуклеотидные (CDN) и нуклеотидные агонисты STING.

[490] Ауристиновое лекарственное звено соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат или соединения лекарственный препарат-линкер включает лекарственный препарат ауристин посредством ковалентного присоединения линкерного звена конъюгата или соединения лекарственный препарат-линкер ко вторичному амину свободного лекарственного препарата ауристина, имеющего структуру D_E или D_F, представленную ниже:

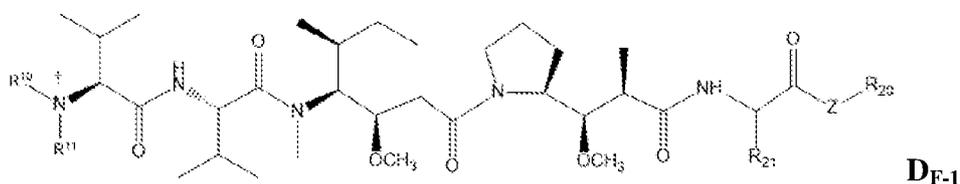
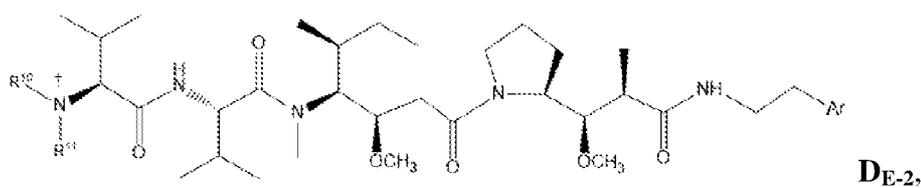
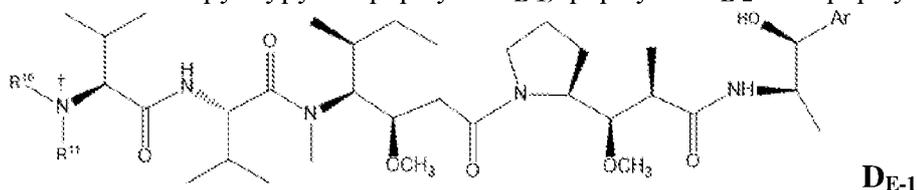


где символ кинжала указывает место ковалентного присоединения атома азота, который обеспечивает карбаматную функциональную группу, где -OC(=O)- этой функциональной группы представляет собой Y' при включении соединения лекарственного препарата ауристина как -D в любой из фрагментов лекарственный препарат-линкер соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат или в любое из соединений лекарственный препарат-линкер, описанных в данном документе, так что для любого типа соединения нижний индекс у равен 2; и

один из R¹⁰ и R¹¹ представляет собой водород, а другой представляет собой C₁-C₈ алкил; R¹² представляет собой водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₈ карбоцикл, C₆-C₂₄ арил, -X¹-C₆-C₂₄ арил, -X¹-(C₃-C₈ карбоцикл), C₃-C₈ гетероцикл или -X¹-(C₃-C₈ гетероцикл); R¹³ представляет собой водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₈ карбоцикл, C₆-C₂₄ арил, -X¹-C₆-C₂₄ арил, -X¹-(C₃-C₈ карбоцикл), C₃-C₈ гетероцикл и -X¹-(C₃-C₈ гетероцикл); R¹⁴ представляет собой водород или метил, или R¹³ и R¹⁴ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, составляют спиро C₃-C₈ карбоцикло; R¹⁵ представляет собой водород или C₁-C₈ алкил; R¹⁶ представляет собой водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₈

карбоцикл, C_6-C_{24} арил, $-C_6-C_{24}-X^1$ -арил, $-X^1-(C_3-C_8)$ карбоцикл, C_3-C_8 гетероцикл и $-X^1-(C_3-C_8)$ гетероцикл); R^{17} независимо представляют собой водород, $-OH$, C_1-C_8 алкил, C_3-C_8 карбоцикл и $O-(C_1-C_8)$ алкил); R^{18} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; R^{19} представляет собой $-C(R^{19A})_2-C(R^{19A})_2-C_6-C_{24}$ арил, $-C(R^{19A})_2-C(R^{19A})_2-(C_3-C_8)$ гетероцикл) или $-C(R^{19A})_2-C(R^{19A})_2-(C_3-C_8)$ карбоцикл), где C_6-C_{24} арил и C_3-C_8 гетероцикл необязательно замещены; R^{19A} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, $-OH$ или необязательно замещенный $-O-C_1-C_8$ алкил; R^{20} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероцикл, $-(R^{47}O)_m-R^{48}$ или $-(R^{47}O)_m-CH(R^{49})_2$; R^{21} представляет собой необязательно замещенный $-C_1-C_8$ алкилен- (C_6-C_{24}) арил) или необязательно замещенный $-C_1-C_8$ алкилен- (C_5-C_{24}) гетероарил), C_1-C_8 гидроксилалкил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероцикл; Z представляет собой O , S , NH или NR^{46} ; R^{46} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; нижний индекс m представляет собой целое число в диапазоне 1-1000; R^{47} представляет собой C_2-C_8 алкил; R^{48} представляет собой водород или C_1-C_8 алкил; R^{49} независимо представляет собой $-COOH$, $-(CH_2)_n-N(R^{50})_2$, $-(CH_2)_n-SO_3H$, или $-(CH_2)_n-SO_3-C_1-C_8$ алкил; R^{50} независимо представляет собой C_1-C_8 алкил или $-(CH_2)_n-COOH$; нижний индекс n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 6; и X^1 представляет собой C_1-C_{10} алкилен.

[491] В некоторых вариантах осуществления соединения лекарственного препарата ауристатины имеет структуру по формуле D_{E-1} , формулы D_{E-2} или формулы D_{F-1} :



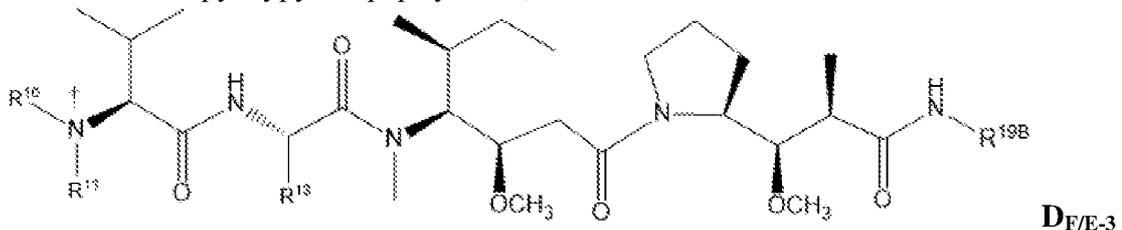
где Ar в формуле D_{E-1} или формуле D_{E-2} представляет собой C_6-C_{10} арил или C_5-C_{10} гетероарил, и в формуле D_{F-1} , Z представляет собой $-O-$ или $-NH-$; R^{20} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарил; и R^{21} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкилен- (C_6-C_{10}) арил) или необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкилен- (C_5-C_{10}) гетероарил).

[492] В некоторых вариантах осуществления формулы **D_E**, **D_F**, **D_{E-1}**, **D_{E-2}** или **D_{F-1}** один из R¹⁰ и R¹¹ представляет собой водород, а другой представляет собой метил.

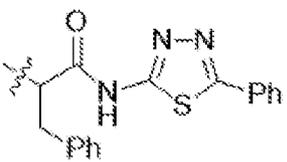
[493] В некоторых вариантах осуществления формулы **D_{E-1}** или **D_{E-2}** Ar представляет собой фенил или 2-пиридил.

[494] В некоторых вариантах осуществления формулы **D_{F-1}** R²¹ представляет собой X¹-S-R^{21a} или X¹-Ar, где X¹ представляет собой C₁-C₆ алкилен, R^{21a} представляет собой C₁-C₄ алкил и Ar представляет собой фенил или C₅-C₆ гетероарил, и/или -Z- представляет собой -O- и R²⁰ представляет собой C₁-C₄ алкил или Z представляет собой -NH- и R²⁰ представляет собой фенил или C₅-C₆ гетероарил.

[495] В некоторых вариантах осуществления соединения лекарственного препарата ауристати́на имеет структуру по формуле **D_{F/E-3}**:

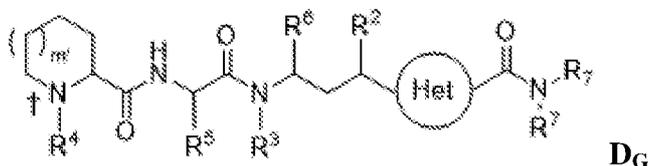


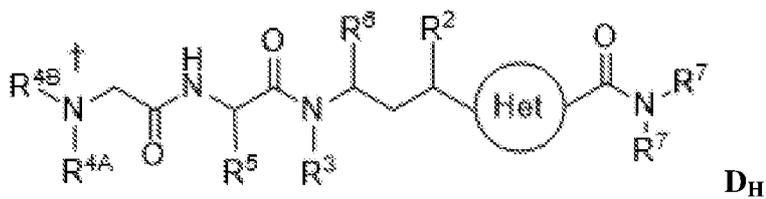
где один из R¹⁰ и R¹¹ представляет собой водород, а другой представляет собой метил; R¹³ представляет собой изопропил или -CH₂-CH(CH₃)₂; и R^{19B} представляет собой -CH(CH₃)-CH(OH)-Ph, -CH(CO₂H)-CH(OH)-CH₃, -CH(CO₂H)-CH₂Ph, -CH(CH₂Ph)-2-тиазолил, -CH(CH₂Ph)-2-пиридил, -CH(CH₂-p-Cl-Ph), -CH(CO₂Me)-CH₂Ph, -CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃, -CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-хинол-3-ил, -CH(CH₂Ph)C(=O)NH-p-Cl-Ph, или

R^{19B} имеет структуру , где волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к оставшейся части соединения ауристати́на.

[496] В некоторых вариантах осуществления соединения лекарственного препарата ауристати́на, включенное в -D, представляет собой монометилауристатин E (ММАЕ) или монометилауристатин F (ММАФ).

[497] В некоторых вариантах осуществления свободный лекарственный препарат, который конъюгирован в конъюгате лиганд-лекарственный препарат или соединении лекарственный препарат-линкер, представляет собой аминокислотное соединение тубулизина, при этом атом азота амина находится в месте ковалентного присоединения к линкерному звену конъюгата лиганд-лекарственный препарат или соединения лекарственный препарат-линкер и при этом аминокислотное соединение тубулизина имеет структуру по формуле **D_G** или **D_H**:



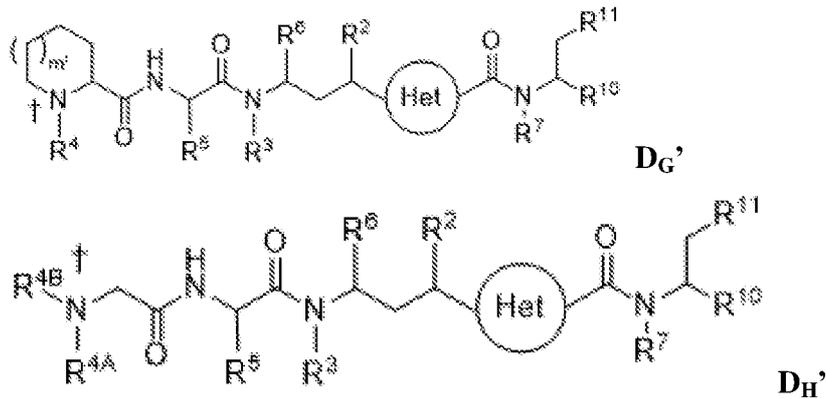


где символ кинжала представляет точку ковалентного присоединения лекарственного звена к линкерному звену, в котором указанный таким образом атом азота становится кватернизированным, в соединении лекарственный препарат-линкер или соединении конъюгата лиганд-лекарственный препарат, а символ круга представляет 5-членный или 6-членный азотный гетероарил, где указанные необходимые заместители этого гетероарила находятся в 1,3- или *мета*-взаимосвязи друг с другом с необязательным замещением в оставшихся позициях; R² представляет собой X^A-R^{2A}, где X^A представляет собой -O-, -S-, -N(R^{2B})-, -CH₂-, -(C=O)N(R^{2B})- или -O(C=O)N(R^{2B})-, где R^{2B} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил, R^{2A} представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил или -C(=O)R^C, где R^C представляет собой водород, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный арил, или R² представляет собой O-связанный заместитель; R³ представляет собой водород или необязательно замещенный алкил; R⁴, R^{4A}, R^{4B}, R⁵ и R⁶ представляют собой необязательно замещенный алкил, независимо выбранный, один R⁷ представляет собой водород или необязательно замещенный алкил, а другой R⁷ представляет собой необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкил, и m равен 0 или 1. В других вариантах осуществления кватернизированный лекарственный препарат представляет собой тубулизин, представленный структурой D_G, где один R⁷ представляет собой водород или необязательно замещенный алкил, другой R⁷ представляет собой независимо выбранный необязательно замещенный алкил и нижний индекс m' равен 0 или 1, при этом другие переменные группы соответствуют вышеприведенным определениям. В некоторых вариантах осуществления один R⁷ представляет собой водород или необязательно замещенный низший алкил, другой R⁷ представляет собой независимо выбранный необязательно замещенный C₁-C₆ алкил и нижний индекс m' равен 1, при этом другие переменные группы соответствуют вышеприведенным определениям.

[498] В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой X^A-R^{2A}, где X^A представляет собой -O-, -S-, -N(R^{2B})-, -CH₂- или -O(C=O)N(R^{2B})-, где R^{2B} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил, R^{2A} представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил или -C(=O)R^C, где R^C представляет собой водород, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный арил, или R² представляет собой водород O-связанный заместитель.

[499] В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой X^A-R^{2A}, где X^A представляет собой -O-, -S-, -N(R^{2B})- или -(C=O)N(R^{2B})-, где R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой водород или необязательно замещенный алкил или R² представляет собой O-связанный заместитель.

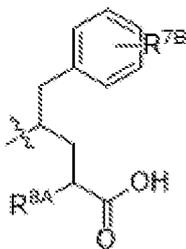
[500] В некоторых вариантах осуществления $-N(R^7)(R^7)$ в D_G или D_H замещен $-N(R^7)-CH(R^{10})(CH_2R^{11})$, определяя соединения тубулизина формулы D_H' и D_G' :



где символ кинжала представляет точку ковалентного присоединения к линкерному звену, в котором указанный таким образом атом азота становится кватернизированным, в соединении лекарственный препарат-линкер или соединении конъюгата лиганд-лекарственный препарат; R^{10} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный $-CO_2H$, или его сложный эфир, а R^7 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, независимо выбранный из R^{10} , или R^7 и R^{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, определяют 5- или 6-членный гетероцикл; и R^{11} представляет собой арил или 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, $-OH$ и $-O-C_1-C_6$ алкила; а остальные переменные группы соответствуют определению для D_G и D_H . В некоторых вариантах осуществления R^{11} замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, $-OH$ и $-O-C_1-C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления R^{11} замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, $-OH$ и $-O-C_1-C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления $-O-C_1-C_6$ алкил представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления низший алкил представляет собой $-CH_3$.

[501] В других вариантах осуществления один R^7 в $-N(R^7)(R^7)$ в D_G или D_H представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, а другой R^7 представляет собой независимо выбранный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный $-CO_2H$ или его сложным эфиром или необязательно замещенным фенилом.

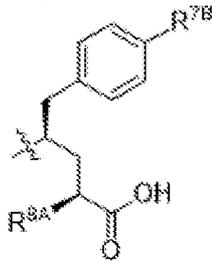
[502] В некоторых вариантах осуществления структуры D_G и D_H один R^7 представляет собой водород, а другой R^7 представляет собой необязательно замещенный арилалкил, имеющий структуру:



, где R^{7B} представляет собой водород или O-связанный заместитель,

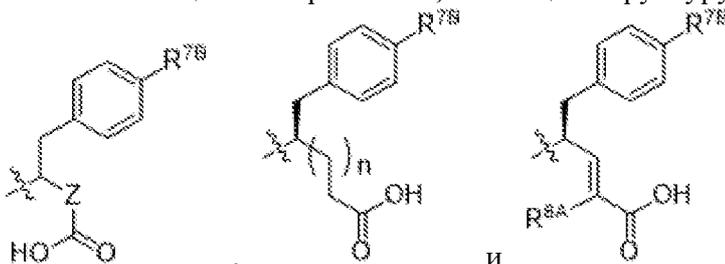
а R^{8A} представляет собой водород или низший алкил; и при этом волнистая линия указывает точку присоединения к остатку D_G или D_H . В некоторых вариантах осуществления R^{7B} представляет собой водород или -ОН в *para*-положении. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой метил.

[503] В некоторых вариантах осуществления структуры D_G или D_H один R^7 представляет собой водород, а другой R^7 представляет собой необязательно замещенный арилалкил, имеющий структуру

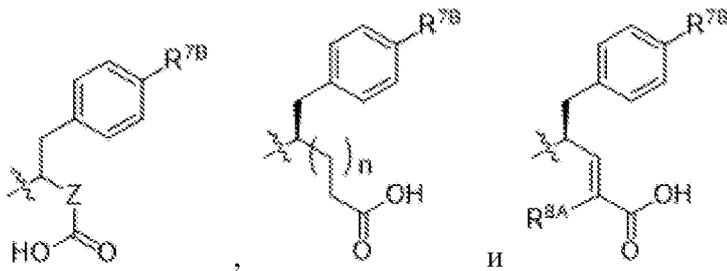


, где R^{7B} представляет собой -H или -ОН; и при этом волнистая линия указывает точку присоединения к остатку D_G или D_H .

[504] В некоторых вариантах осуществления структуры D_G и D_H один R^7 представляет собой водород или низший алкил, а другой R^7 представляет собой необязательно замещенный арилалкил, имеющий структуру одного из:

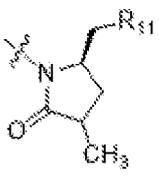


, где Z представляет собой необязательно замещенный алкилен или необязательно замещенный алкенилен, R^{7B} представляет собой водород или O-связанный заместитель, R^{8A} представляет собой водород или низший алкил, а нижний индекс n равен 0, 1 или 2; и при этом волнистая линия указывает точку присоединения к остатку D_G или D_H . В некоторых вариантах осуществления нижний индекс n равен 0 или 1. В других вариантах осуществления структуры D_G и D_H $-N(R^7)(R^7)$ представляет собой $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, где C_1-C_6 алкил является необязательно замещенным $-CO_2H$ или его сложным эфиром или необязательно замещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления $-N(R^7)(R^7)$ выбран из группы, состоящей из $-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2Ph$, $-CH_2-CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$ и $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$. В некоторых вариантах осуществления один R^7 представляет собой водород или метил, а другой R^7 представляет собой необязательно замещенный арилалкил, имеющий структуру:

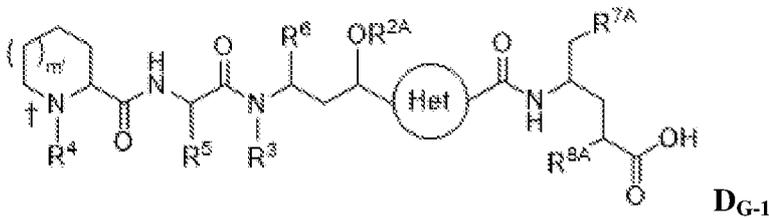
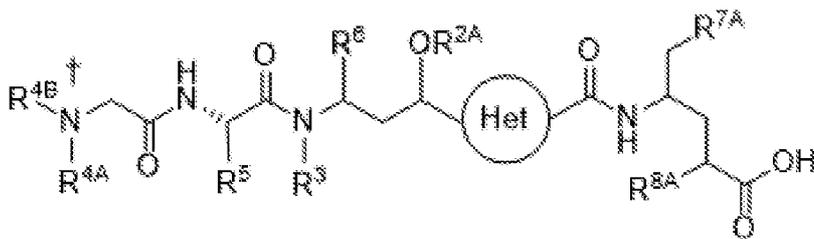


, где Z представляет собой необязательно замещенный алкилен или необязательно замещенный алкенилен, R^{7B} представляет собой водород или -OH в *para*-положении, R^{8A} представляет собой водород или метил, нижний индекс n равен 0, 1 или 2.

[505] В некоторых вариантах осуществления структуры D_G' и D_H' R^7 и R^{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, определяют необязательно замещенный 5- или 6-

членный гетероцикл, где $-N(R^7)-CH(R^{10})(CH_2R^{11})$ имеет структуру:  при этом волнистая линия указывает точку присоединения к остатку D_G' или D_H' .

[506] В некоторых вариантах осуществления соединение тубулизина представлено следующей формулой, где указанный азот (\dagger) является сайтом кватернизации, когда такие соединения включены в LDC в качестве кватернизированного лекарственного звена (D^+):

 D_{G-1}  D_{H-1}

где символ кинжала представляет точку ковалентного присоединения лекарственного звена к линкерному звену в соединении лекарственный препарат-линкер или соединении конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в котором указанный таким образом атом азота становится кватернизированным, а символ круга представляет 5-членный или 6-членный азотный гетероарил, где указанные необходимые заместители этого гетероарила находятся в 1,3- или *meta*-взаимосвязи друг с другом с необязательным замещением в оставшихся позициях; R^{2A} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил или R^{2A} вместе с атомом кислорода, к которому он присоединен, определяет O-связанный заместитель; R^3 представляет собой водород или необязательно замещенный алкил; R^4 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 и R^6 представляют собой необязательно замещенный

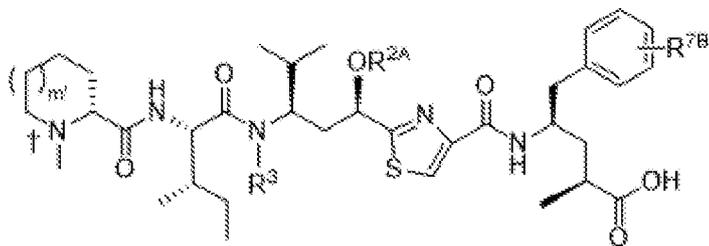
алкил, независимо выбранный; R^{7A} представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, R^{8A} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил, а нижний индекс m' равен 0 или 1.

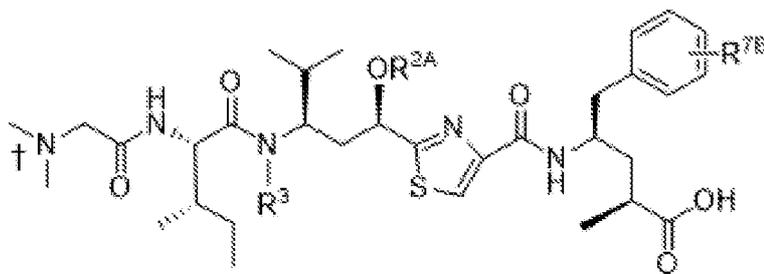
[507] В некоторых вариантах осуществления структуры D_G , D_{G-1} , D_H или D_{H-1} , R^4 представляет собой метил или R^{4A} и R^{4B} представляют собой метил. В других вариантах осуществления структуры D_G' или D_H' , R^4 представляет собой метил или R^{4A} и R^{4B} представляют собой метил. В других вариантах осуществления R^{7A} представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой метил в (S)-конфигурации. В других вариантах осуществления R^{2A} вместе с атомом кислорода, к которому он присоединен, определяет O-связанный заместитель, отличный от -ОН. В некоторых вариантах осуществления R^{2A} вместе с атомом кислорода, к которому он присоединен, определяет сложный эфир, простой эфир или O-связанный карбамат. В некоторых вариантах осуществления символ круга представляет 5-членный азотный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления символ круга представляет двухвалентный фрагмент оксазола или тиазола. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой метил или R^{4A} и R^{4B} представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой необязательно замещенный арилалкил, где арил представляет собой фенил и R^{7A} представляет собой необязательно замещенный фенил.

[508] В других вариантах осуществления D_G , D_G' , D_{G-1} , D_H , D_H' или D_{H-1} символ круга представляет 5-членный азотный гетероарил. В некоторых вариантах

осуществления 5-членный гетероарил представлен структурой , где X^B представляет собой O, S или $N-R^B$, где R^B представляет собой водород или низший алкил. В некоторых вариантах осуществления кватернизированный лекарственный препарат представляет собой тубулизин, представленный структурой D_G , D_G' или D_{G-1} , где m равен 1. В некоторых вариантах осуществления тубулизины представлены структурой D_G , где m равен 1, а символ круга представляет необязательно замещенный двухвалентный фрагмент тиазола.

[509] В некоторых вариантах осуществления соединение тубулизина представлено следующей формулой, где указанный атом азота (\dagger) является сайтом кватернизации, когда такие соединения включены в LDC в качестве кватернизированного лекарственного звена (D^+):

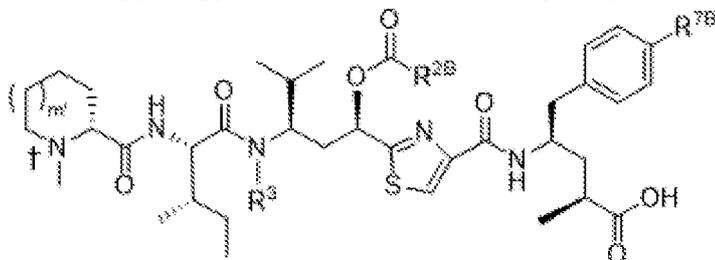
 D_{G-2}



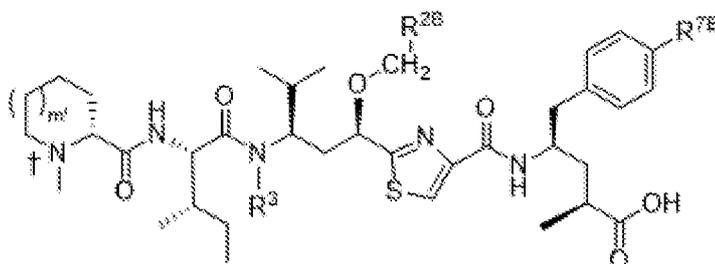
Dн-2

где R^{2A} вместе с атомом кислорода, к которому он присоединен, определяет O-связанный заместитель, R^3 представляет собой низший алкил или $-CH_2OC(=O)R^{3A}$, где R^{3A} представляет собой необязательно замещенный низший алкил и R^{7B} представляет собой водород или O-связанный заместитель. В некоторых вариантах осуществления R^{2A} вместе с атомом кислорода, к которому он присоединен, определяет сложный эфир, простой эфир или O-связанный карбамат. В некоторых вариантах осуществления R^{7B} представляет собой O-связанный заместитель в *para*-положении. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил или R^{3A} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, изобутил или $-CH_2C(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{2A} представляет собой метил, этил, пропил (т. е. $-OR^{2A}$ представляет собой простой эфир) или представляет собой $-C(=O)R^{2B}$ (т. е. $-OR^{2A}$ представляет собой сложный эфир), где R^{2B} представляет собой низший алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{2B} представляет собой метил (т. е. $-OR^{2A}$ представляет собой ацетат).

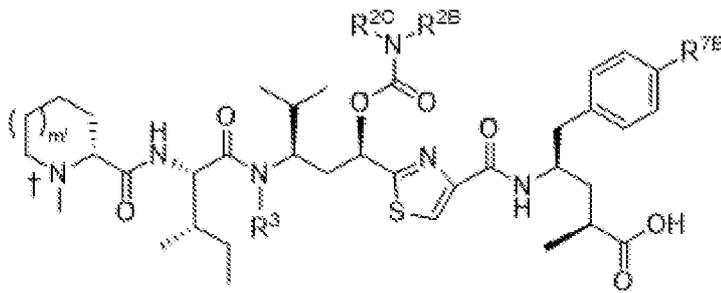
[510] В некоторых вариантах осуществления соединение тубулизина, включенное в конъюгат лиганд-лекарственный препарат или соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру одной из следующих формул:



DG-3.



DG-4



DG-5.

где R^{7B} представляет собой водород или $-OH$, R^3 представляет собой низший алкил, а R^{2B} и R^{2C} независимо представляют собой водород или низший алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления любой из структур D_G , D_{G-1} , D_{G-2} , D_{G-3} , D_{G-4} , D_{G-5} , D_H , D_{H-1} и D_{H-2} R^3 представляет собой метил или представляет собой $-CH_2OC(=O)R^{3A}$, где R^{3A} представляет собой необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления любой из структур D_G' и D_H' R^3 представляет собой метил или представляет собой $-CH_2OC(=O)R^{3A}$, где R^{3A} представляет собой необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления любой из этих структур R^3 представляет собой $-C(R^{3A})(R^{3A})C(=O)-X^C$, где X^C представляет собой $-OR^{3B}$ или $-N(R^{3C})(R^{3C})$, где каждый R^{3A} , R^{3B} и R^{3C} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-C(R^{3A})(R^{3A})C(=O)-N(R^{3C})(R^{3C})$, где каждый R^{3A} представляет собой водород, один R^{3C} представляет собой водород, а другой R^{3C} представляет собой *n*-бутил или изопропил.

[511] В некоторых вариантах осуществления любой из структур D_G , D_G' , D_{G-1} , D_{G-2} , D_{G-3} , D_{G-4} , D_{G-5} , D_H , D_H' , D_{H-1} и D_{H-2} R^3 представляет собой этил или пропил.

[512] В некоторых вариантах осуществления любой из структур D_{G-1} , D_{G-2} , D_{G-3} ,

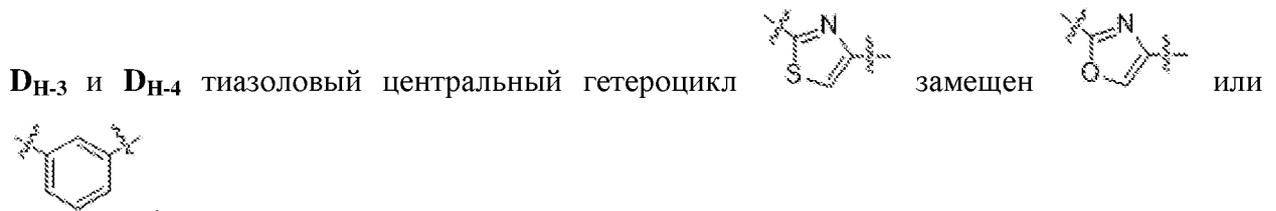
D_{G-4} , D_{G-5} , D_{G-6} , D_{H-1} и D_{H-2} тиазоловый центральный гетероцикл  замещен



[513] В некоторых вариантах осуществления любой из структур D_G , D_{G-1} , D_{G-2} , D_{G-3} , D_{G-4} , D_{G-5} , D_H , D_{H-1} , D_{H-2} , D_{H-3} и D_{H-4} R^3 представляет собой метил или представляет собой $-CH_2OC(=O)R^{3A}$, где R^{3A} представляет собой необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления любой из этих структур R^3 представляет собой $-C(R^{3A})(R^{3A})C(=O)-X^C$, где X^C представляет собой $-OR^{3B}$ или $-N(R^{3C})(R^{3C})$, где каждый R^{3A} , R^{3B} и R^{3C} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-C(R^{3A})(R^{3A})C(=O)-N(R^{3C})(R^{3C})$, где каждый R^{3A} представляет собой водород, один R^{3C} представляет собой водород, а другой R^{3C} представляет собой необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-C(R^{3A})(R^{3A})C(=O)-$

$N(R^{3C})(R^{3C})$, где каждый R^{3A} представляет собой водород, один R^{3C} представляет собой водород, а другой R^{3C} представляет собой н-бутил или изопропил.

[514] В некоторых вариантах осуществления любой из структур D_{G-3} , D_{G-4} , D_{G-5} ,

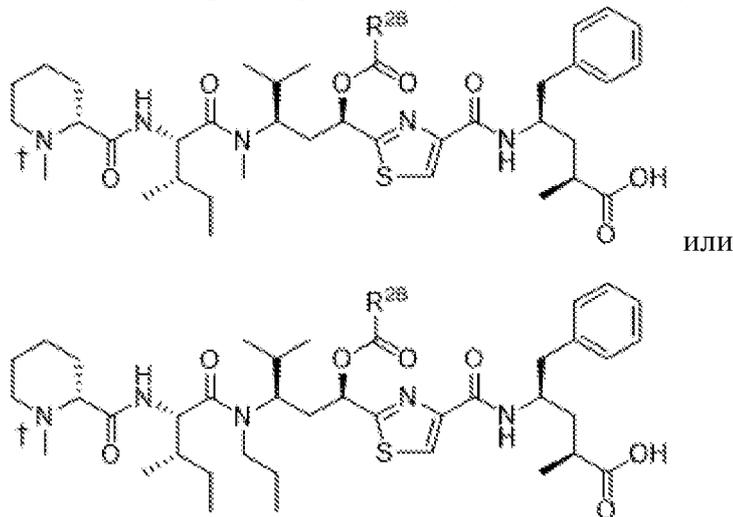


[515] В некоторых вариантах осуществления тубулизин имеет структуру D_{G-3} или D_{G-4} , где m равен 1, R^3 представляет собой необязательно замещенный метил, этил или пропил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный метил, этил или пропил.

[516] В некоторых вариантах осуществления соединение тубулизина имеет структуру D_{G-3} , где нижний индекс m' равен 1, R^3 представляет собой метил, этил или пропил, $-OC(O)R^{2B}$ представляет собой $-O-C(O)H$, $O-C(O)-C_1-C_6$ алкил или $-OC_2-C_6$ алкенил, необязательно замещенный. В некоторых вариантах осуществления $-OC(O)R^{2B}$ представляет собой $-OC(O)CH_3$, $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)CH(CH_3)_2$, $-OC(O)C(CH_3)_3$ или $-OC(O)CH=CH_2$.

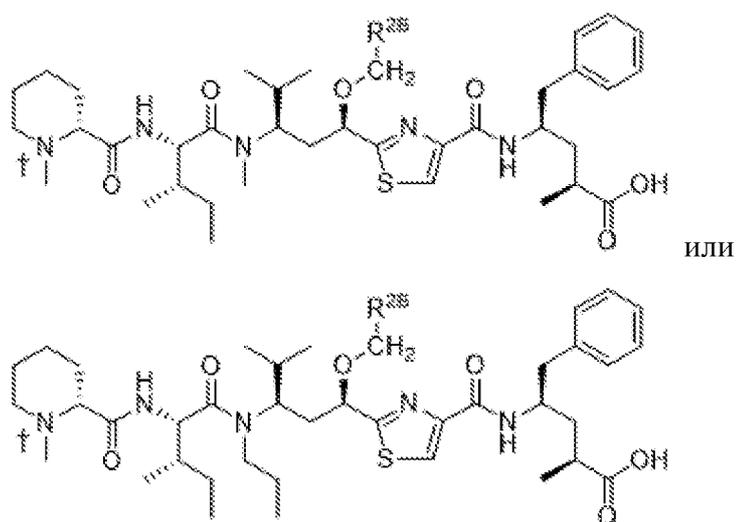
[517] В некоторых вариантах осуществления соединение тубулизина имеет структуру D_{G-4} , где нижний индекс m' равен 1, R^3 представляет собой метил, этил или пропил и $-OCH_2R^{2B}$ представляет собой $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$ или $-OCH_2OCH_3$.

[518] В некоторых вариантах осуществления тубулизин имеет структуру:



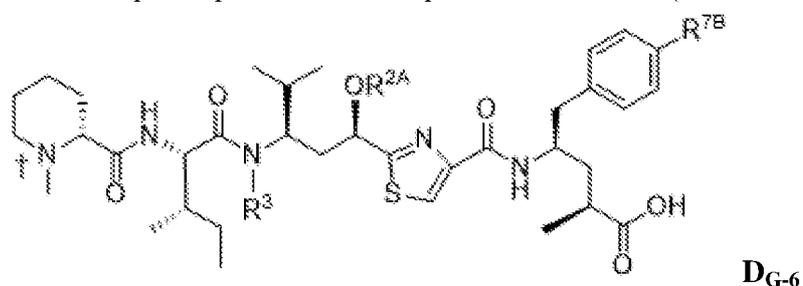
где R^{2B} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, а указанный атом азота (\dagger) является сайтом кватернизации, когда такие соединения включены в LDC или соединение лекарственный препарат-линкер в качестве кватернизированного лекарственного звена (D^+).

[519] В некоторых вариантах осуществления тубулизин имеет структуру:



где R^{2B} представляет собой водород, метил или $-OCH_3$ (т. е. $-OCH_2R^{2B}$ представляет собой метильный, этильный, метоксиметильный эфирный заместитель).

[520] В некоторых вариантах осуществления тубулизин, включенный как D^+ в LDC представляет собой встречающийся в природе тубулизин, включая тубулизин А, тубулизин В, тубулизин С, тубулизин D, тубулизин Е, тубулизин F, тубулизин G, тубулизин H, тубулизин I, тубулизин U, тубулизин V, тубулизин W, тубулизин X или тубулизин Z, чьи структуры проиллюстрированы следующей структурой и определениями переменных групп, при этом указанный атом азота (\dagger) является сайтом кватернизации, когда такие соединения включены в LDC или соединение лекарственный препарат-линкер в качестве кватернизированного лекарственного звена (D^+):



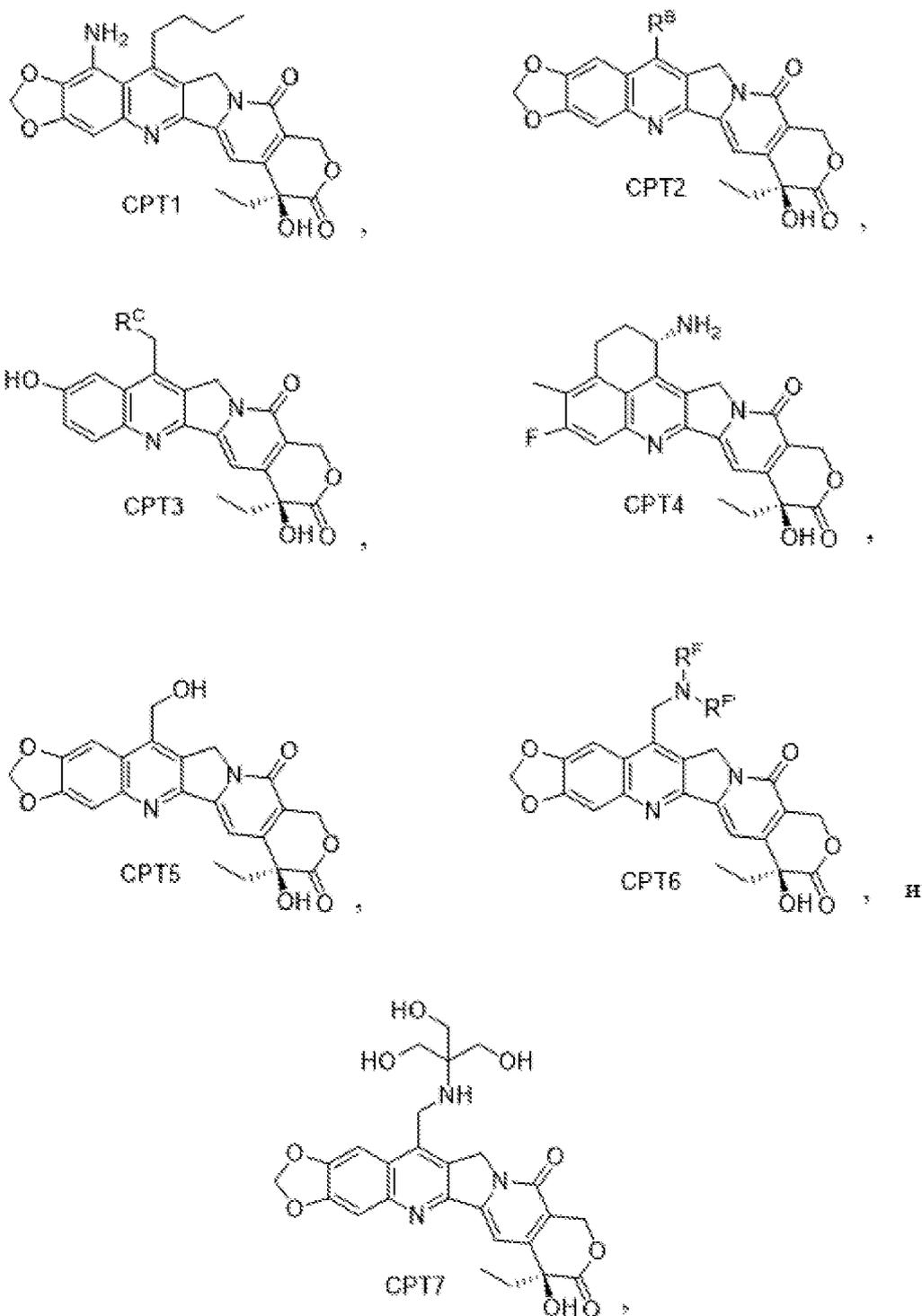
[521] ТАБЛИЦА 1. Некоторые встречающиеся в природе тубулизины

Тубулизин	R^{7B}	R^{2A}	R^3
A	OH	$C(=O)CH_3$	$CH_2OC(=O)i-Bu$
B	OH	$C(=O)CH_3$	$CH_2OC(=O)n-Pr$
C	OH	$C(=O)CH_3$	$CH_2OC(=O)Et$
D	H	$C(=O)CH_3$	$CH_2OC(=O)i-Bu$
E	H	$C(=O)CH_3$	$CH_2OC(=O)n-Pr$
F	H	$C(=O)CH_3$	$CH_2OC(=O)Et$
G	OH	$C(=O)CH_3$	$CH_2OC(=O)CH=CH_2$
H	H	$C(=O)CH_3$	$CH_2OC(=O)Me$
I	OH	$C(=O)CH_3$	$CH_2OC(=O)Me$

U	H	C(=O)CH₃	H
V	H	OH	H
Z	OH	OH	H

[522] В некоторых вариантах осуществления структуры **D_{G-6}** соединение тубулизина, включенное в LDC или соединение лекарственный препарат-линкер в качестве кватернизированного лекарственного звена, представляет собой тубулизин M, где R³ представляет собой -CH₃, R² представляет собой C(=O)CH₃ и R^{7B} представляет собой водород.

[523] В некоторых вариантах осуществления **D** включает структуру агента, повреждающего ДНК. В некоторых вариантах осуществления **D** включает структуру ингибитора репликации ДНК. В некоторых вариантах осуществления **D** включает структуру камптотецина. В некоторых вариантах осуществления это соединение камптотецина имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



где R^B выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, (C_3 - C_8 циклоалкил)- C_1 - C_4 алкила, фенила и фенил- C_1 - C_4 алкила;

R^C выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; и

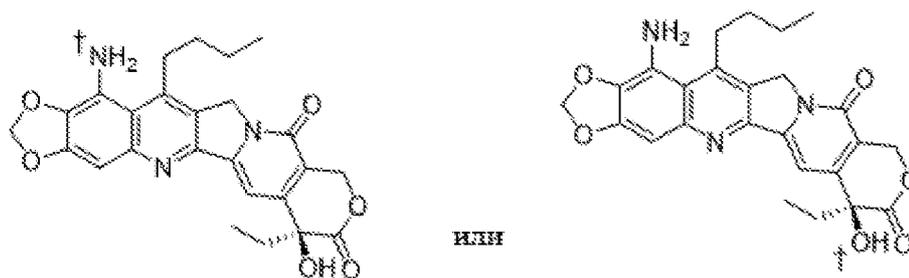
каждый из R^F и $R^{F'}$ независимо выбран из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксилалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксилалкил)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 алкил-C(O)-, C_1 - C_8 гидроксиалкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4

алкил-, дифенил- C_1-C_4 алкил-, гетероарила, гетероарил- C_1-C_4 алкил-, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-C_1-C_8$ aminoалкил-, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-N-(C_1-C_4$ алкил)амино- C_1-C_8 алкил-, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-(C_3-C_{10}$ гетероциклоалкил)-, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-(C_3-C_{10}$ гетероциклоалкил)- C_1-C_8 алкил-, C_1-C_4 алкил- $SO_2-C_1-C_8$ алкил-, $NH_2-SO_2-C_1-C_8$ алкил-, (C_3-C_{10} гетероциклоалкил)- C_1-C_4 гидроксиалкил-, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-(C_3-C_{10}$ гетероциклоалкил)- C_1-C_8 алкил-, фенил- $C(O)-$, фенил- SO_2- и C_1-C_8 гидроксиалкил- C_3-C_{10} гетероциклоалкил- или

R^F и $R^{F'}$ вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, $-OH$, $-OC_1-C_4$ алкила, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_4$ алкила, $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-NH-$, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-C_1-C_8$ aminoалкил- и C_1-C_8 aminoалкила; и

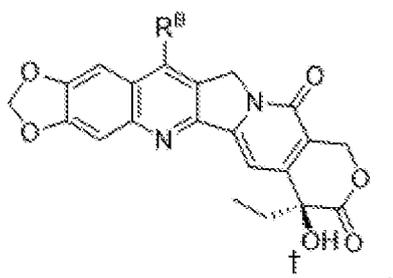
при этом циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная части R^B , R^C , R^F и $R^{F'}$ замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, $-OH$, $-OC_1-C_4$ алкила, $-NH_2$, $-NHC_1-C_4$ алкила и $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$.

[524] В некоторых вариантах осуществления соединения камптотецина, чья структура включена в качестве лекарственного звена в LDC или соединения лекарственный препарат-линкер, имеет формулу СРТ1, структура которой представляет собой:



где символ кинжала представляет точку присоединения лекарственного звена к линкерному звену в соединении лекарственный препарат-линкер или соединении конъюгата лиганд-лекарственный препарат.

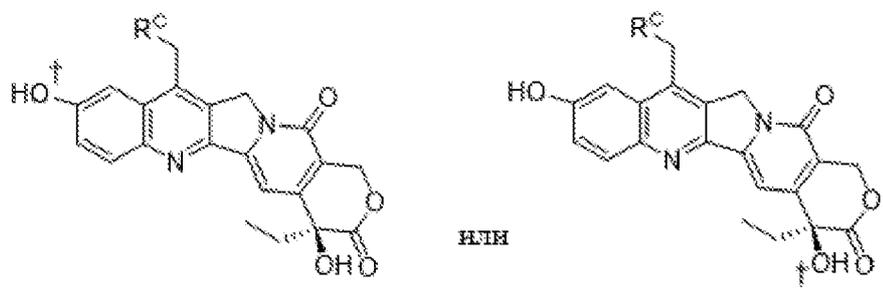
[525] В некоторых вариантах осуществления соединения камптотецина, чья структура включена в качестве лекарственного звена в LDC или соединения лекарственный препарат-линкер, имеет формулу СРТ2, структура которой представляет собой:



где символ кинжала представляет точку присоединения лекарственного звена к линкерному звену в соединении лекарственный препарат-линкер или соединении

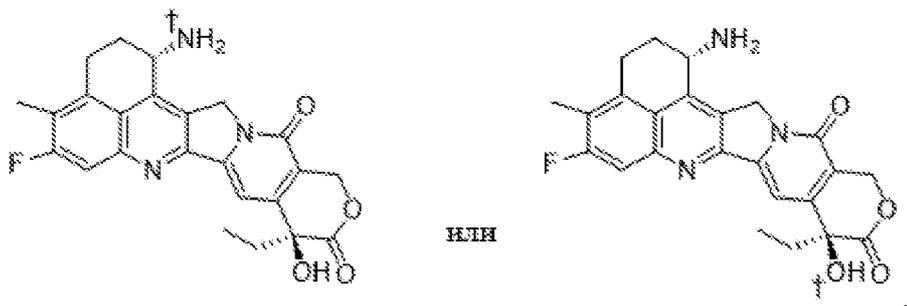
конъюгата лиганд-лекарственный препарат.

[526] В некоторых вариантах осуществления соединения камптотецина, чья структура включена в качестве лекарственного звена в LDC или соединения лекарственный препарат-линкер, имеет формулу СРТ3, структура которой представляет собой:



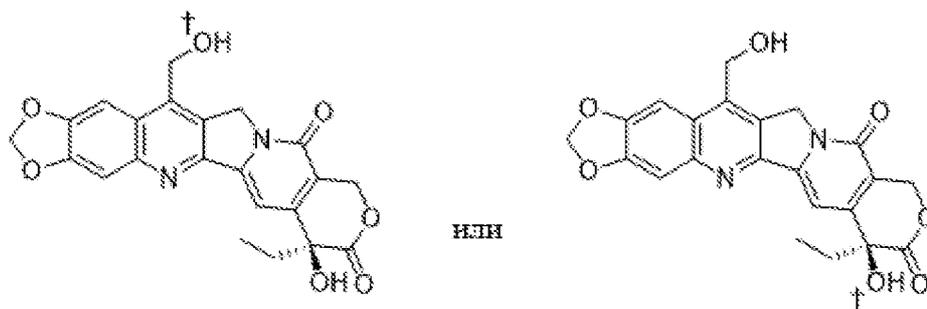
где символ кинжала представляет точку присоединения лекарственного звена к линкерному звену в соединении лекарственный препарат-линкер или соединении конъюгата лиганд-лекарственный препарат.

[527] В некоторых вариантах осуществления соединения камптотецина, чья структура включена в качестве лекарственного звена в LDC или соединения лекарственный препарат-линкер, имеет формулу СРТ4, структура которой представляет собой:



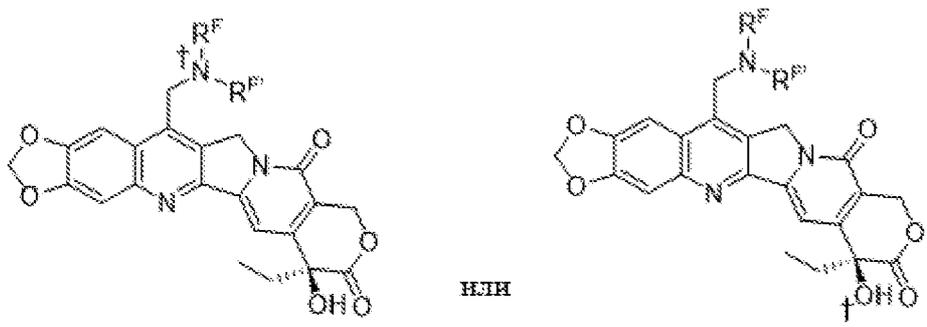
где символ кинжала представляет точку ковалентного присоединения лекарственного звена к линкерному звену, когда соединение формулы СРТ4 имеет форму лекарственного звена в соединении лекарственный препарат-линкер или соединении конъюгата лиганд-лекарственный препарат. В некоторых вариантах осуществления D включает структуру экзатекана.

[528] В некоторых вариантах осуществления соединения камптотецина, чья структура включена в качестве лекарственного звена в LDC или соединения лекарственный препарат-линкер, имеет формулу СРТ5, структура которой представляет собой:

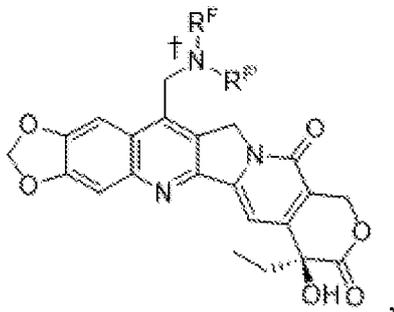


где символ кинжала представляет точку присоединения к линкерному звену, когда соединение формулы CPT5 имеет форму лекарственного звена в соединении лекарственный препарат-линкер или соединении конъюгата лиганд-лекарственный препарат.

[529] В некоторых вариантах осуществления соединения камптотецина, чья структура включена в качестве лекарственного звена в LDC или соединения лекарственный препарат-линкер, имеет формулу CPT6, структура которой представляет собой:

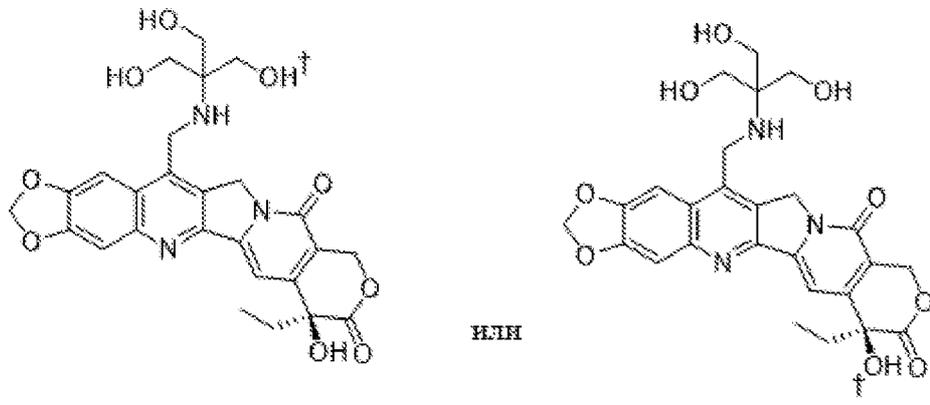


где символ кинжала представляет точку присоединения к линкерному звену, когда соединение формулы CPT6 имеет форму лекарственного звена в соединении лекарственный препарат-линкер или соединении конъюгата лиганд-лекарственный препарат. В некоторых вариантах осуществления CPT6 имеет структуру:



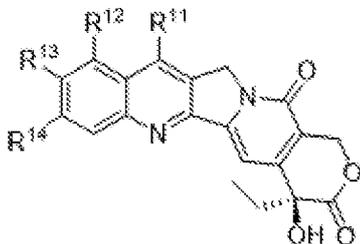
где символ кинжала представляет точку присоединения к линкерному звену, когда соединение формулы CPT6 имеет форму лекарственного звена в соединении лекарственный препарат-линкер или соединении конъюгата лиганд-лекарственный препарат. В некоторых вариантах осуществления соединения камптотецина, чья структура включена в качестве лекарственного звена в LDC или соединения лекарственный препарат-линкер, выбрано из таблицы I.

[530] В некоторых вариантах осуществления соединение камптотецина, чья структура включена в качестве лекарственного звена в LDC или соединение лекарственный препарат-линкер, имеет формулу СРТ7, структура которой представляет собой:



где символ кинжала представляет точку присоединения к линкерному звену в соединении лекарственный препарат-линкер или соединении конъюгата лиганд-лекарственный препарат, когда соединение формулы СРТ7 имеет форму лекарственного звена.

[531] В некоторых вариантах осуществления соединение камптотецина, чья структура включена в качестве лекарственного звена в LDC или соединение лекарственный препарат-линкер, имеет формулу



где один из R^{11} представляет собой *n*-бутил и один из R^{12} - R^{14} представляет собой -NH_2 , а другие представляют собой водород, или R^{12} представляет собой -NH_2 и R^{13} и R^{14} вместе представляют собой -OCHO- .

[532] В некоторых вариантах осуществления R^B выбран из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила, (C_3 - C_8 циклоалкил)- C_1 - C_4 алкила, фенила и фенил- C_1 - C_4 алкила, и при этом циклоалкильная и фенильная части R^B замещены 0-3 заместителями, выбранными из галогена, C_1 - C_4 алкила, OH , -O-C_1 - C_4 алкила, NH_2 , -NH-C_1 - C_4 алкила и $\text{-N(C}_1\text{-C}_4\text{ алкил)}_2$. В некоторых вариантах осуществления R^B выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_8 алкила и C_1 - C_8 галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой H , метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, 1-этилпропил или гексил. В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой хлорметил или бромметил. В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой фенил или галоген-замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой фенил или фторфенил.

C(O)-, фенил-SO₂- и C₁-C₈ гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкил-, а другой выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, N, N-(C₁-C₄ гидроксиалкил)(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, N, N-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, N-(C₁-C₄ гидроксиалкил)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈ гидроксиалкил-C(O)-, C₁-C₈ аминоалкил-C(O)-, C₃-C₁₀ циклоалкила, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил-C₁-C₄ алкил-, гетероарила, гетероарил-C₁-C₄ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-N-(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₄ алкил-SO₂-C₁-C₈ алкил-, NH₂-SO₂-C₁-C₈ алкил-, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ гидроксиалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C₁-C₈ гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкил-. В некоторых вариантах осуществления оба из R^F и R^{F'} независимо выбраны из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, N, N-(C₁-C₄ гидроксиалкил)(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, N, N-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, N-(C₁-C₄ гидроксиалкил)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈ гидроксиалкил-C(O)-, C₁-C₈ аминоалкил-C(O)-, C₃-C₁₀ циклоалкила, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил-C₁-C₄ алкил-, гетероарила, гетероарил-C₁-C₄ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-N-(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₄ алкил-SO₂-C₁-C₈ алкил-, NH₂-SO₂-C₁-C₈ алкил-, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ гидроксиалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C₁-C₈ гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкил-.

[535] В некоторых вариантах осуществления циклоалкильный, гетероциклоалкильный, фенильный и гетероарильный фрагменты R^F или R^{F'} замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂.

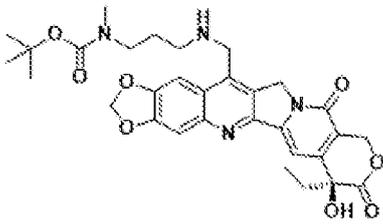
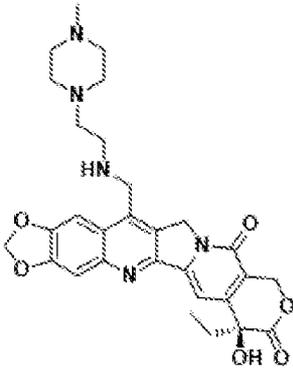
[536] В некоторых вариантах осуществления R^F и R^{F'} вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂.

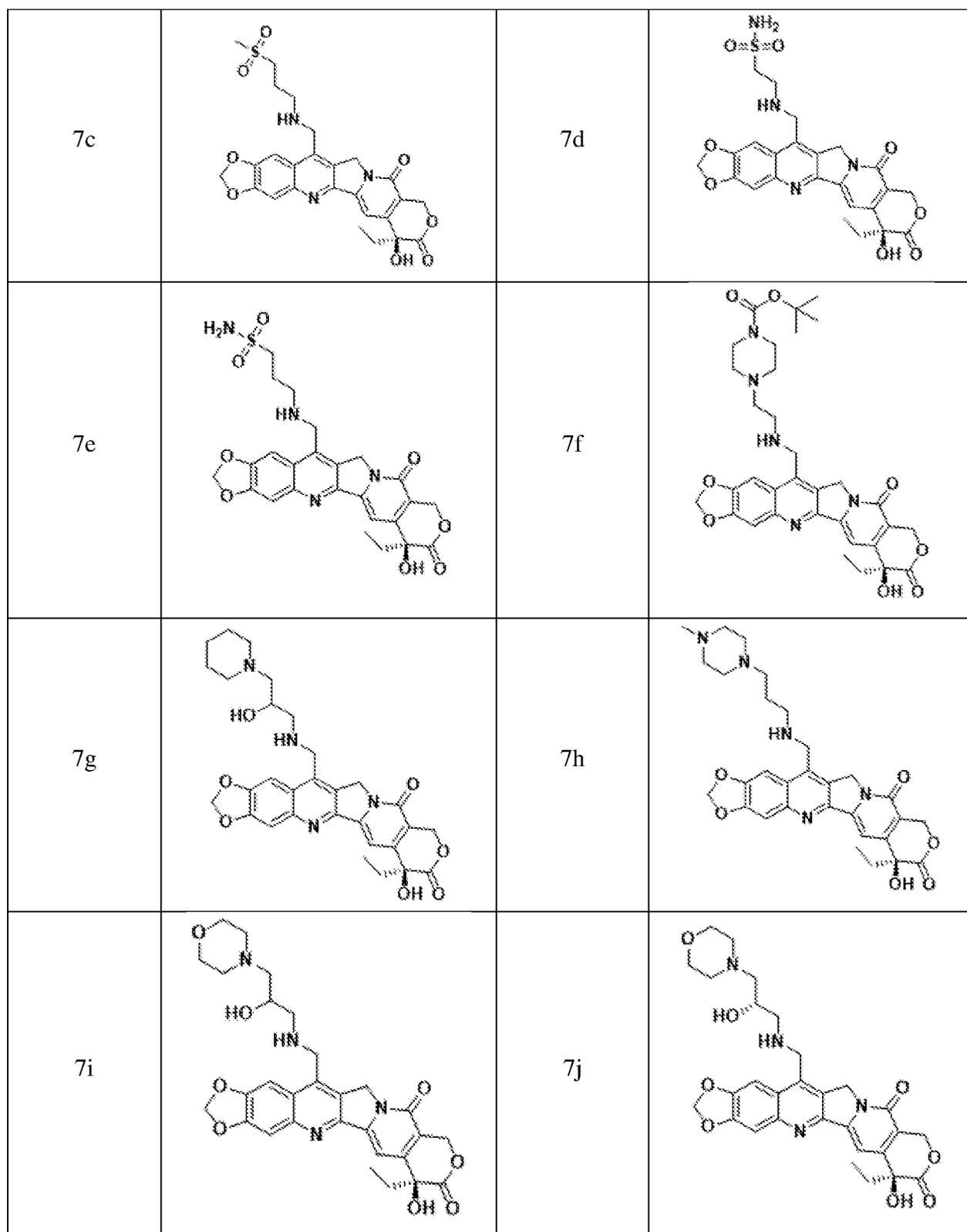
[537] В некоторых вариантах осуществления один из R^F и R^{F'} представляет собой H, а другой выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, N, N-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, гетероарил-C₁-C₄ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-N-(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₄ алкил-SO₂-C₁-C₈ алкил-, NH₂-SO₂-C₁-C₈ алкил-,

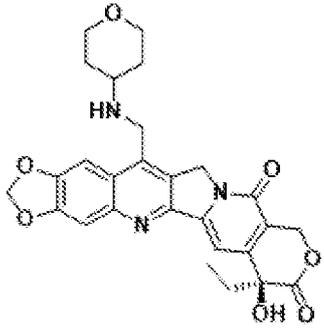
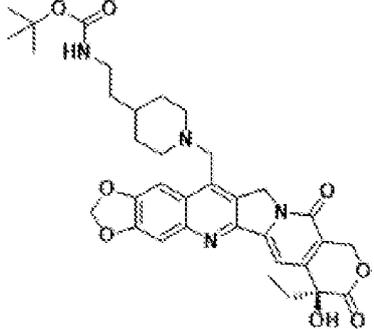
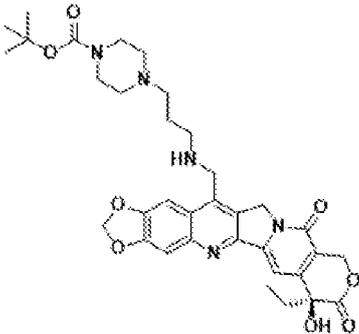
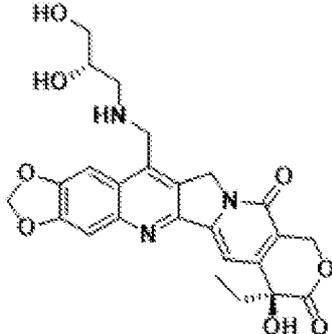
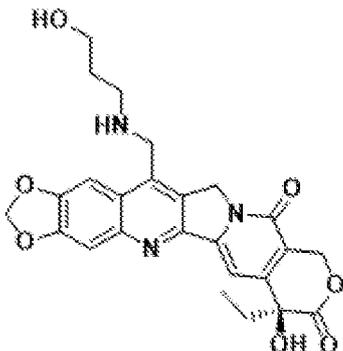
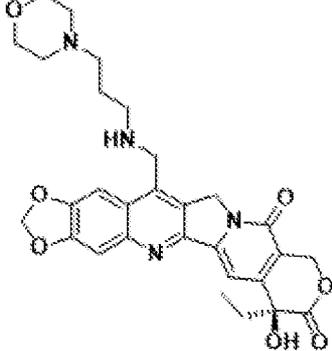
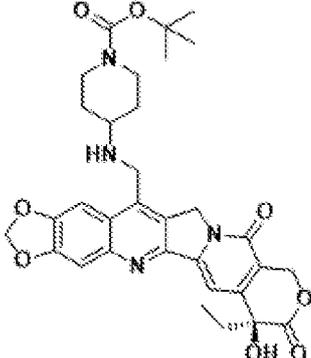
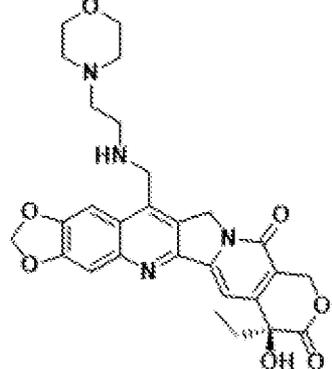
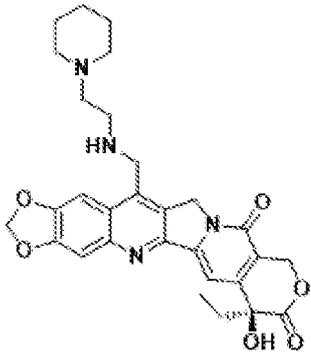
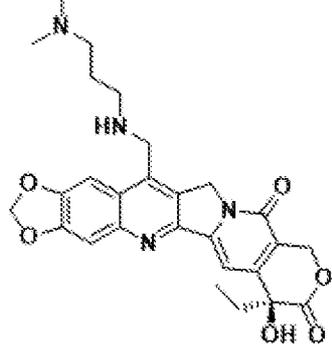
(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ гидроксиалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкила, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C₁-C₈ гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкил-. В некоторых вариантах осуществления один из R^F и R^F представляет собой метил, а другой выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, N, N-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, гетероарил-C₁-C₄ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-N-(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₄ алкил-SO₂-C₁-C₈ алкил-, NH₂-SO₂-C₁-C₈ алкил-, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ гидроксиалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкила, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C₁-C₈ гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкил-. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^F и R^F выбран из группы, состоящей из (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ гидроксиалкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкил- и C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил-. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^F и R^F выбран из группы, состоящей из фенила, фенил-C(O)- и фенил-SO₂. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^F и R^F выбран из группы, состоящей из C₁-C₄ алкил-SO₂-C₁-C₈ алкил-, NH₂-SO₂-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, N, N-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил- и C₁-C₆ алкокси-C(O)-N-(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-.

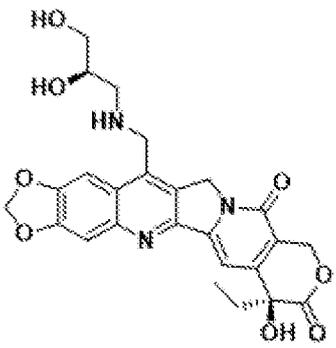
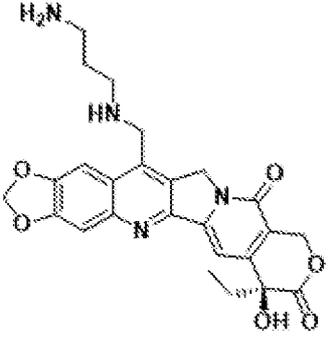
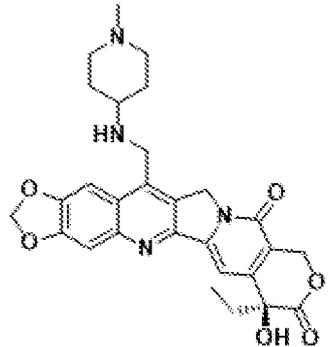
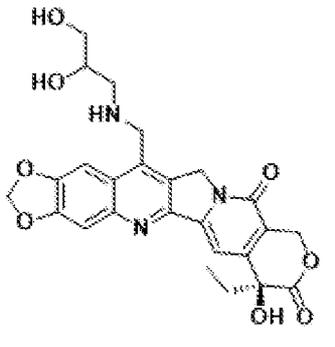
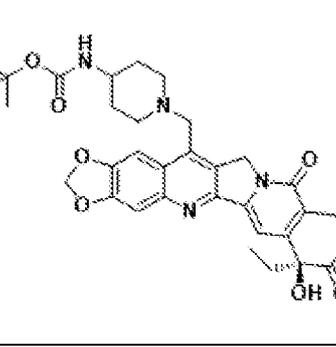
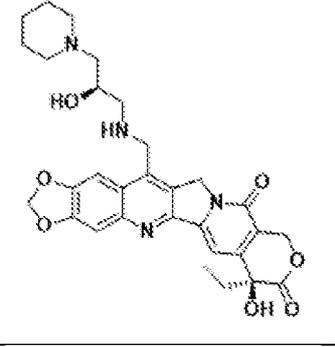
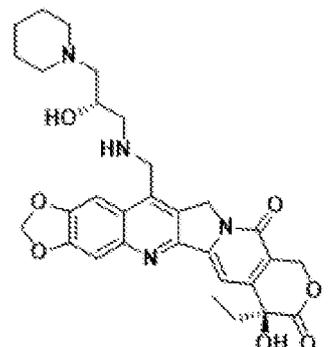
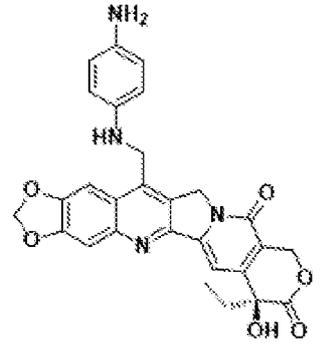
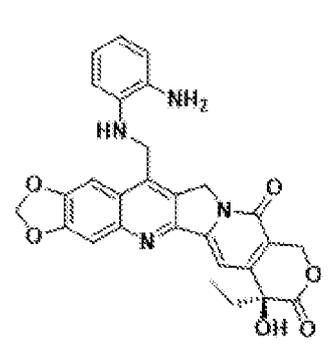
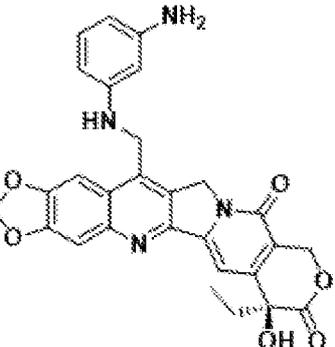
[538] В некоторых вариантах осуществления D выбран из соединений, представленных в Таблице 2

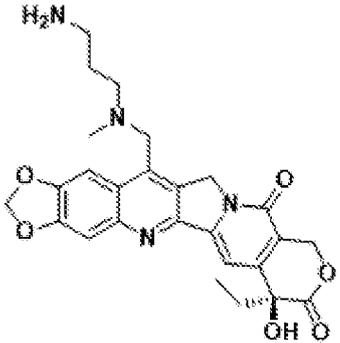
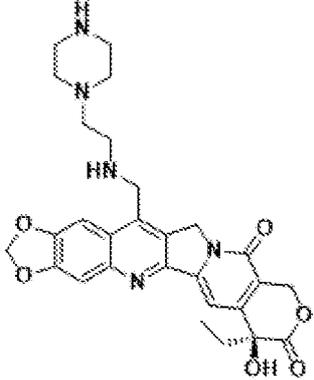
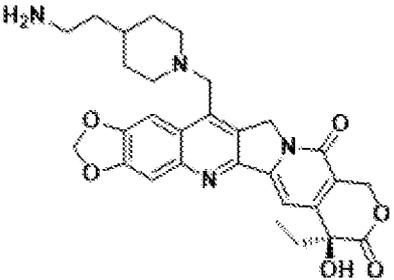
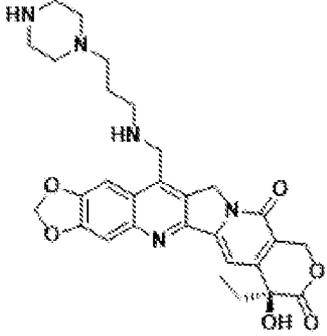
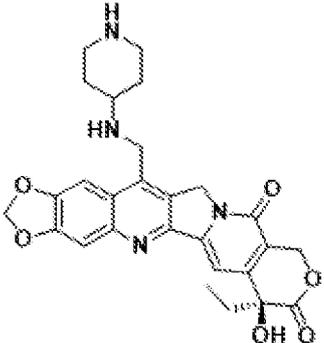
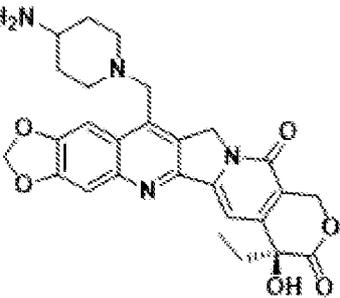
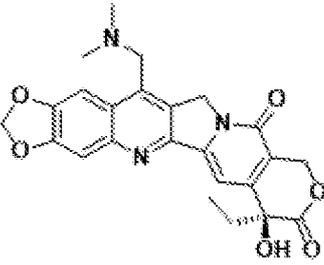
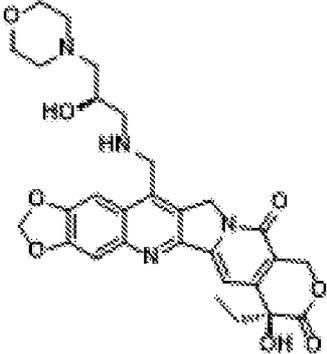
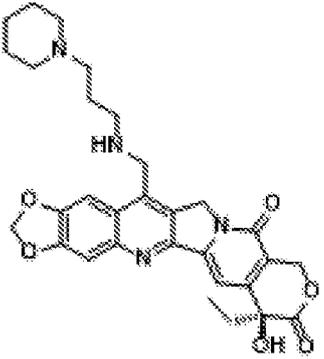
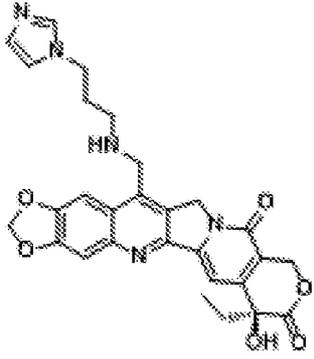
Таблица 2. Производные камптотецина.

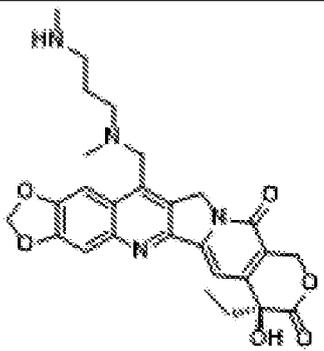
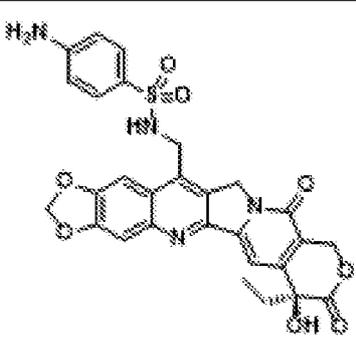
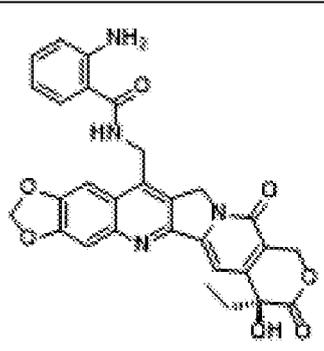
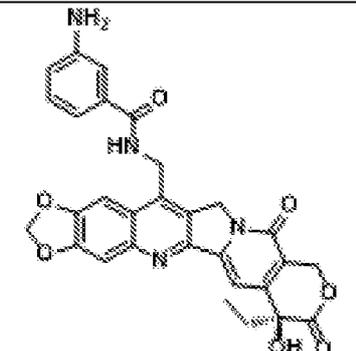
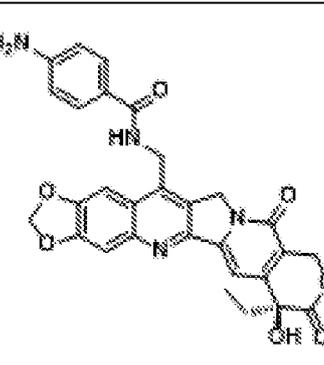
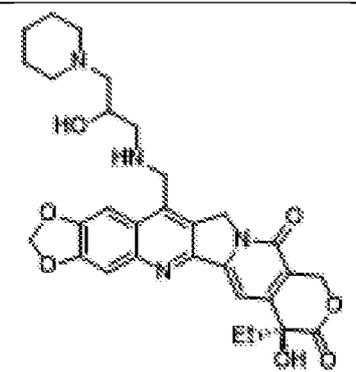
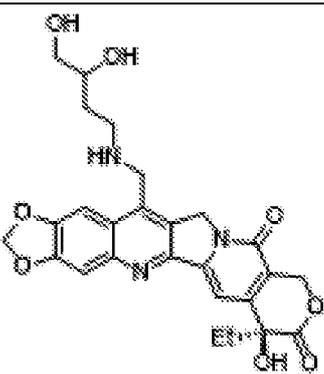
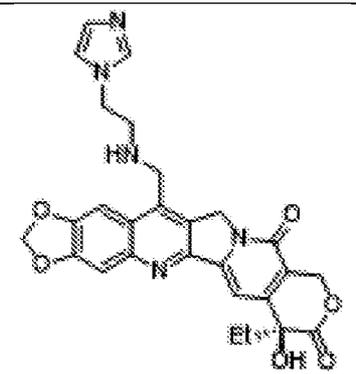
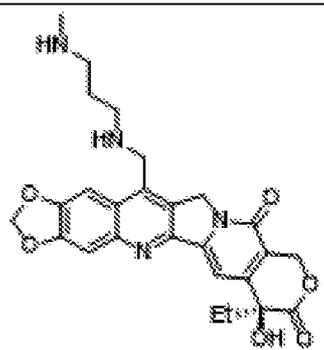
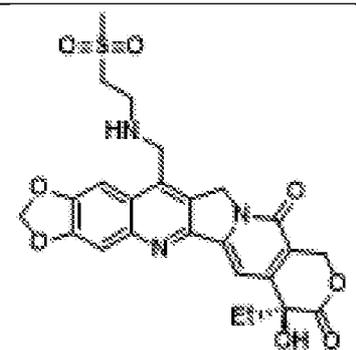
№ соединения	Структура	№ соединения	Структура
7a		7b	

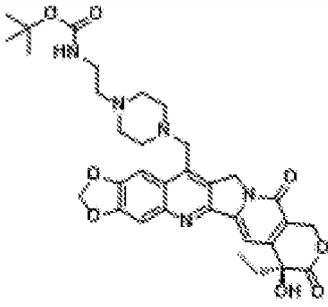


7k		7l	
7m		7n	
7o		7p	
7q		7r	
7s		7t	

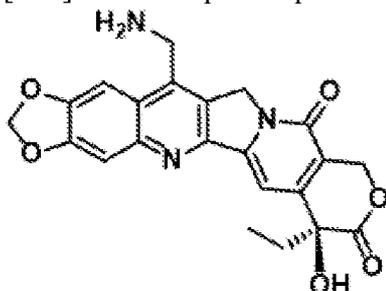
7u		7v	
7w		7x	
7y		7z	
7aa		7ab	
7ac		7ad	

8a		8b	
8c		8d	
8e		8f	
7ae		9a	
9b		9c	

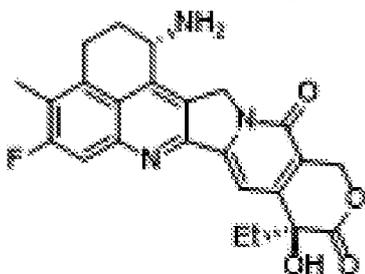
9d		9e	
9f		9g	
9h		9i	
9j		9k	
9l		9m	

7af			
-----	---	--	--

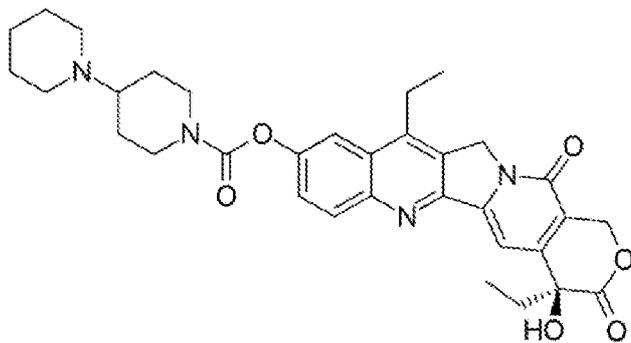
[539] В некоторых вариантах осуществления D включает структуру AMDCPT:



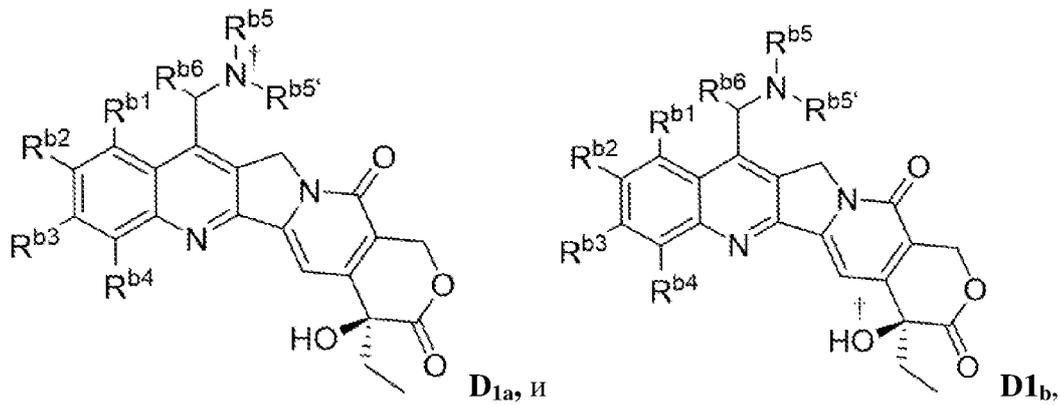
[540] В некоторых вариантах осуществления D включает структуру экзатекана:



[541] В некоторых вариантах осуществления D включает структуру иринотекана:



[542] В некоторых вариантах осуществления камптотециновое лекарственное звено соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат или соединения лекарственный препарат-линкер включает лекарственный препарат камптотecin посредством ковалентного присоединения линкерного звена конъюгата или соединения лекарственный препарат-линкер к амину или гидроксилу свободного лекарственного препарата ауристинина, имеющего структуру **D_{1a}** или **D_{1b}**, представленную ниже:



или его соли, где символ кинжала указывает на место ковалентного присоединения D к вторичному линкеру фрагмента лекарственный препарат-линкер;

R^{b1} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, C_6 - C_{12} арила, 5-12-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, (C_6 - C_{12} арил)- C_2 - C_8 алкенил-, C_1 - C_8 гидроксialкил, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ - C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 аминоалкил- $C(O)$ - C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_8 алкил- NR^a - $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $OC(O)$ -, C_6 - C_{12} арил- $C(O)$ -, C_6 - C_{12} арил- $O-C(O)-NR^a$ -, C_6 - C_{12} арил- $NR^a-C(O)-O$ -, $-COOR^a$ -, $-OR^a$ -, $-NR^aR^{a'}$ и $-SR^a$; каждый необязательно замещен $-OR^a$ -, $-NR^aR^{a'}$ и $-SR^a$; или

R^{b1} объединен с R^{b2} , R^{b5} или R^{b6} и промежуточными атомами с образованием 5-, 6- или 7-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_8 алкила, C_2 - C_8 алкинила, C_6 - C_{12} арила, 5-12-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_1 - C_8 гидроксialкила, C_1 - C_8 алкил- $S(O)_2$ -, C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ - C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 аминоалкил- $C(O)$ - C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_8 алкил- $NR^a-C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $OC(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $NR^a-C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $C(O)-NR^a$ -, C_1 - C_8 алкил- $NR^a-C(O)O$ -, C_1 - C_8 алкил- $OC(O)-NR^a$ -, C_6 - C_{12} арил- $C(O)$ -, C_6 - C_{12} арил- $O-C(O)-NR^a$ -, C_6 - C_{12} арил- $NR^a-C(O)-O$ -, $-COOR^a$ -, $-OR^a$ -, $-NR^aR^{a'}$ и $-SR^a$; каждый необязательно замещен $-OR^a$ -, $-NR^aR^{a'}$ и $-SR^a$; или

R^{b2} объединен с R^{b1} или R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^a$ -, $-NR^aR^{a'}$ и $-SR^a$;

R^{b4} выбран из группы, состоящей из H или галогена;

каждый из R^{b5} и $R^{b5'}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксialкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксialкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксialкил)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 гидроксialкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 аминоалкил- $C(O)$ -, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкил, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -

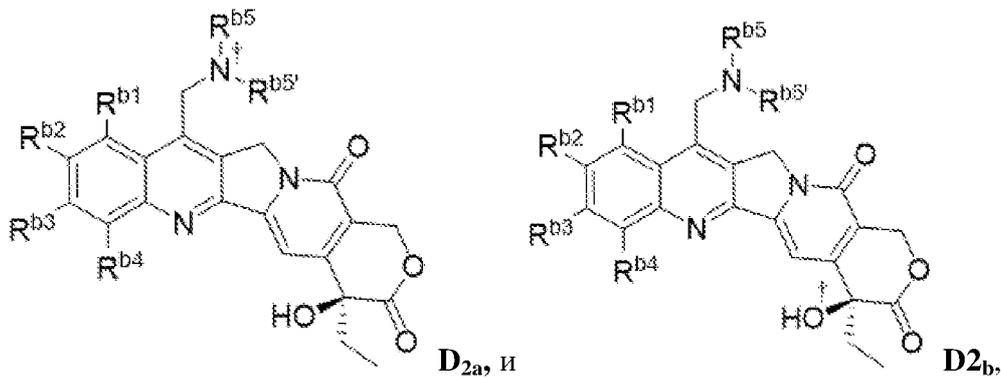
C_1-C_8 аминоалкил-, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-N-(C_1-C_4$ алкил)амино- C_1-C_8 алкил-, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-(C_3-C_{10}$ гетероциклоалкил)-, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-(C_3-C_{10}$ гетероциклоалкил)- C_1-C_8 алкил-, C_1-C_4 алкил- $SO_2-C_1-C_8$ алкил-, $NH_2-SO_2-C_1-C_8$ алкил-, (C_3-C_{10} гетероциклоалкил)- C_1-C_4 гидроксиалкил-, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-(C_3-C_{10}$ гетероциклоалкил)- C_1-C_8 алкил-, фенил- $C(O)-$, фенил- SO_2- и C_1-C_8 гидроксиалкил- C_3-C_{10} гетероциклоалкил- или R^{b5} и $R^{b5'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, $-OH$, $-OC_1-C_4$ алкила, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_4$ алкила, $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-NH-$, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-C_1-C_8$ аминоалкил- и C_1-C_8 аминоалкила; или $R^{b5'}$ представляет собой H, а R^{b5} объединен с R^{b1} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; где циклоалкильная, карбоцикловая, гетероциклоалкильная, гетероцикловая, фенильная и гетероарильная части R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , R^{b5} и $R^{b5'}$ замещены от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, $-OH$, $-OC_1-C_4$ алкила, $-NH_2$, $-NHC_1-C_4$ алкила и $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$;

R^{b6} представляет собой H или вместе с R^{b1} промежуточными атомами образуют карбоцикло или гетероцикло; и

каждый из R^a и $R^{a'}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкил- $S(O)_2-$, C_1-C_6 алкил- $C(O)-$, C_1-C_6 аминоалкил- $C(O)-$ и C_1-C_6 гидроксиалкил- $C(O)-$.

Для любого из соединений или химических формул, представленных в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления D может быть ковалентно присоединен к вторичному линкеру фрагмента лекарственный препарат-линкер на любом участке D, который совместим с присоединением к вторичному линкеру (например, на любом участке OH, NH_2 , NHR, NR_2 , SH и т.д.). В некоторых вариантах осуществления место ковалентного присоединения D к вторичному линкеру фрагмента лекарственный препарат-линкер обозначается символом кинжала в формуле **D1a** или **D1b**, или любой их вариации (например, **D1a-I - D1a-X**, **D1b-I - D1b-X** и т.д.). Для любого из соединений или химических формул, представленных в настоящем документе, предусмотрены варианты осуществления, в которых D ковалентно присоединен к вторичному линкеру фрагмента лекарственный препарат-линкер на любом участке D, который совместим с присоединением к вторичному линкеру (например, на любом участке OH, NH_2 , NHR, NR_2 , SH и т.д.), независимо от того, обозначен ли этот участок символом кинжала в любой из формул, приведенных в настоящем документе.

[543] В некоторых вариантах осуществления камптотециновое лекарственное звено соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат или соединения лекарственный препарат-линкер включает лекарственный препарат камптотецин посредством ковалентного присоединения линкерного звена конъюгата или соединения лекарственный препарат-линкер к амину или гидроксилу свободного лекарственного препарата ауристатиона, имеющего структуру **D_{2a}** или **D_{2b}**, представленную ниже:



или его соли, где символ кинжала указывает на место ковалентного присоединения D к фрагменту лекарственный препарат-линкер,

R^{b1} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_2 - C_6 алкенила, (C_6 - C_{12} арил)- C_2 - C_6 алкенил-, необязательно замещенных -OR^a, -OR^a, -NHR^a и -SR^a, или объединен с R^{b2} или R^{b5} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, -OR^a, -NHR^a и -SR^a, или объединен с R^{b1} or R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, -OR^a, -NHR^a и -SR^a, или объединен с R^{b2} or R^{b4} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b4} выбран из группы, состоящей из H или галогена, или объединен с R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

каждый из R^{b5} и $R^{b5'}$ независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 алкил-C(O)-, C_1 - C_8 гидроксиалкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-N-(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_4 алкил-SO₂- C_1 - C_8 алкил-, NH₂-SO₂- C_1 - C_8 алкил-, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 гидроксиалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C_1 - C_8 гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкил-, или

R^{b5} и $R^{b5'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁- C_4 алкила, -NH₂, -NH- C_1 - C_4 алкила, -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-NH-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил- и C_1 - C_8 аминоалкила; или

R^{b5} представляет собой H, а R^{b5} объединен с R^{b1} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

при этом циклоалкильная, карбоцикловая, гетероциклоалкильная, гетероцикловая, фенильная и гетероарильная части R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , R^{b5} и $R^{b5'}$ замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -ОН, - OC_1 - C_4 алкила, - NH_2 , - NHC_1 - C_4 алкила и - $N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$; и

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила.

[544] В некоторых вариантах осуществления формулы D_{1a} или формулы D_{1b} каждый из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} представляет собой водород.

[545] В некоторых вариантах осуществления формулы D_{1a} или формулы D_{1b} каждый из R^{b1} , R^{b2} , R^{b4} представляет собой водород, а R^3 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{b3} представляет собой фтор.

[546] В некоторых вариантах осуществления формулы D_{1a} или формулы D_{1b} каждый из R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} представляет собой водород, а R^3 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{b1} представляет собой фтор.

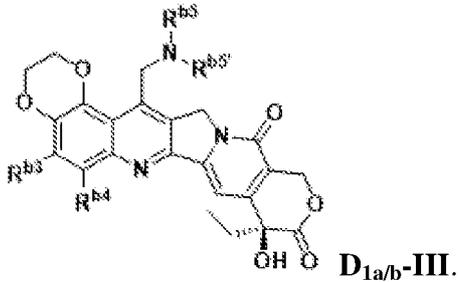
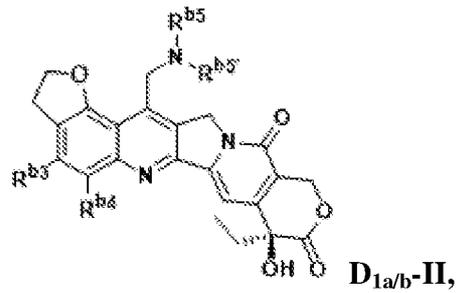
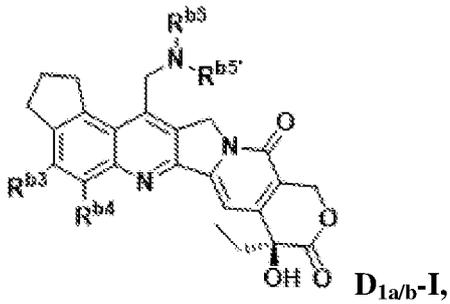
[547] В некоторых вариантах осуществления формулы D_{1a} или формулы D_{1b} каждый из R^{b2} , R^{b4} представляет собой водород, и оба R^{b1} и R^{b3} представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления оба R^{b1} и R^{b3} представляют собой фтор.

[548] В некоторых вариантах осуществления формулы D_{1a} или формулы D_{1b} каждый из R^{b1} , R^{b3} , R^{b4} представляет собой водород, а R^{b2} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, - OR^a или - SR^a . В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой C_1 - C_6 алкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкилтио. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой трифторметилтио. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой гидроксил.

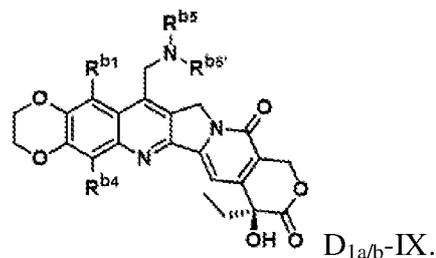
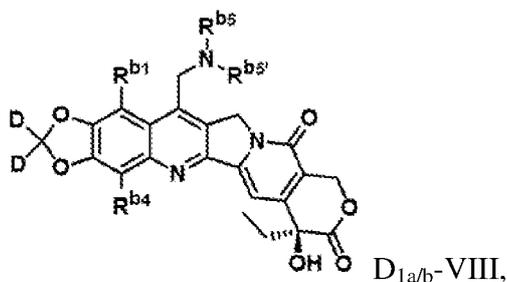
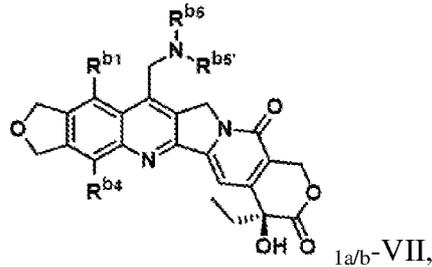
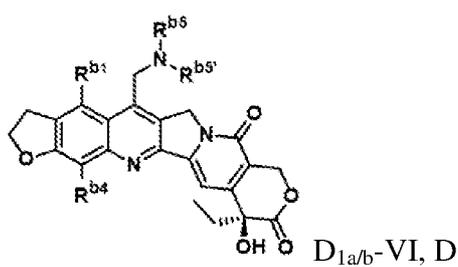
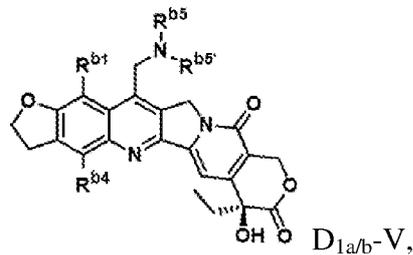
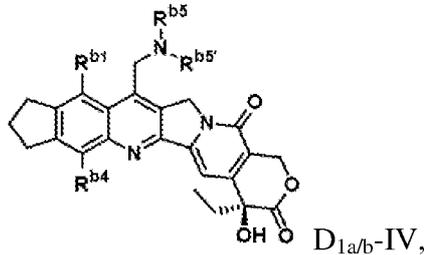
[549] В некоторых вариантах осуществления формулы D_{1a} или формулы D_{1b} каждый из R^{b1} и R^{b4} представляет собой водород, R^{b2} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, галоген, - OR^a или - SR^a ; а R^{b3} представляет собой C_1 - C_6 алкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, галоген или гидроксиль, а R^{b3} представляет собой C_1 - C_6 алкил или галоген. В

R^{b2} представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления R^{b3} представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{b3} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{b3} представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^{b3} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^{b3} представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления R^{b3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{b3} представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^{b3} представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой C_1-C_6 алкил, а R^{b1} и R^{b3} представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой метил, а R^{b1} и R^{b3} представляют собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой метил, R^{b1} представляет собой фтор, а R^{b3} представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой метил, R^{b1} представляет собой бром, а R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой метил, R^{b1} представляет собой хлор, а R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой метил, R^{b1} представляет собой фтор, а R^{b3} представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой C_1-C_6 алкокси, а R^{b1} и R^{b3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой метокси, а R^{b1} и R^{b3} представляют собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой метокси, R^{b1} представляет собой бром, а R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой метокси, R^{b1} представляет собой фтор, а R^{b3} представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой гидроксил, а R^{b1} и R^{b3} представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой гидроксил, а R^{b1} и R^{b3} представляют собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{b1} представляет собой галоген, а R^{b2} и R^{b3} представляют собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{b1} представляет собой фтор, а R^{b2} и R^{b3} представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{b1} представляет собой фтор, R^{b2} представляет собой метил, а R^{b3} представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^{b1} и R^{b2} представляют собой C_1-C_6 алкил, а R^{b3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{b1} и R^{b2} представляют собой метил, а R^{b3} представляет собой фтор.

[551] В некоторых вариантах осуществления формулы D_{1a} или формулы D_{1b} R^{b1} объединен с R^{b2} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоциклового или гетероциклового кольца. В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат имеет структуру по формуле $D_{1a/b-I}$, формуле $D_{1a/b-II}$ или формуле $D_{1a/b-III}$, представленную ниже:

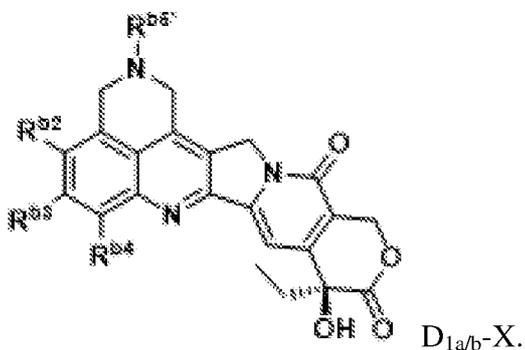


[552] В некоторых вариантах осуществления формулы **D_{1a}** или формулы **D_{1b}** R^{b2} объединен с R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоциклового или гетероциклового кольца; при этом один или более гидрогенов факультативно замещены дейтерием. В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат имеет структуру по формуле **D_{1a/b-IV}**, **D_{1a/b-V}**, **D_{1a/b-VI}**, **D_{1a/b-VII}**, **D_{1a/b-VIII}** или **D_{1a/b-IX}**, представленную ниже:

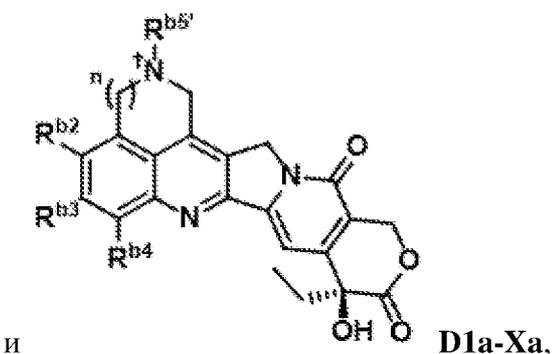
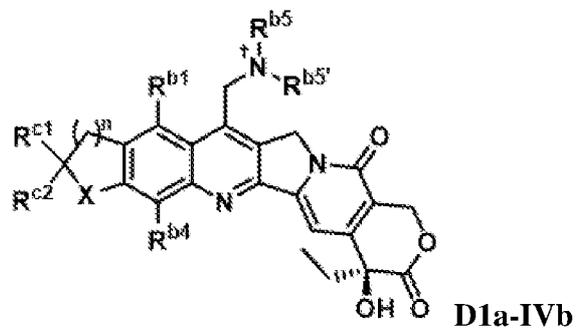
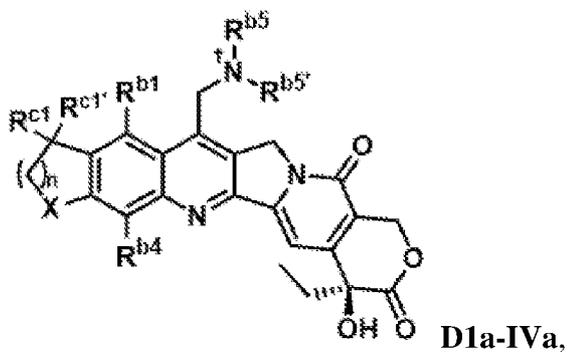
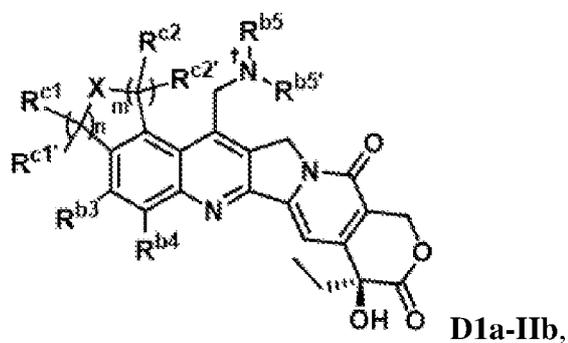
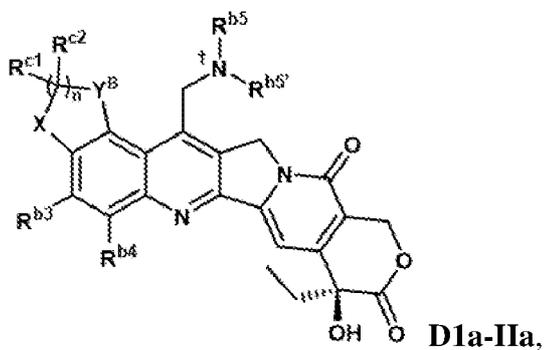


[553] В некоторых варианта осуществления формулы **D₁** R^{b5} и $R^{b5'}$ представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{b5} представляет собой C_1-C_6 алкил (например, метил, этил) и $R^{b5'}$ представляет собой H.

[554] В некоторых вариантах осуществления формулы **D_{1a}** или формулы **D_{1b}** R^{b1} объединен с R^{b5} и промежуточными атомами с образованием 5-, 6- или 7-членного карбоциклового или гетероциклового кольца. В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат имеет структуру по формуле **D_{1a/b}-X**, представленную ниже:



[555] В некоторых вариантах осуществления **D** имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



и

где

каждый из X и Y^B независимо представляет собой O , S , $S(O)_2$, $CR^xR^{x'}$ или NR^x ;

каждый из R^x и $R^{x'}$ независимо выбран из группы, состоящей из H , OH , C_1-C_6

алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 аминоксил- $C(O)-$, C_1-C_6 алкил- $C(O)-$, C_1-C_6 гидроксилалкил- $C(O)-$, C_1-C_6 алкил- $NH-C(O)-$ или C_1-C_6 алкил- $S(O)_2-$; и

каждый из m и n равен 1 или 2;

каждый из R^{c1} , $R^{c1'}$, R^{c2} и $R^{c2'}$ независимо

(i) выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 гидроксилалкила, C_1-C_6 аминоксилалкила, $-OR^a$, $-NR^aR^{a'}$ и $-SR^a$, C_1-C_6 алкил- $C(O)-$, C_1-C_6 алкил- $NR^a-C(O)-$ и C_1-C_6 алкил- $S(O)_2-$; или

(ii) вместе с R^{b1} и промежуточными атомами образуют 5- или 6-членный карбоцикло или гетероцикло; или

(iii) вместе с $R^{x'}$ и промежуточными атомами образуют 3- или 6-членный карбоцикло или гетероцикло; или

Любые двое из R^{c1} , $R^{c1'}$, R^{c2} и $R^{c2'}$, взятые вместе, образуют 3-6-членный карбоцикло или гетероцикло, а остальные два из R^{c1} , $R^{c1'}$, R^{c2} и $R^{c2'}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NR^aR^{a'}$ и $-SR^a$, $-C(O)-C_1-C_6$ алкила, $-C(O)NR^a-C_1-C_6$ алкила и $-S(O)_2-C_1-C_6$ алкила;

если присутствуют m и n , то в сумме $m+n$ равно 2 или 3; и

остальные переменные соответствуют определениям для D_{1a} и D_{1b} .

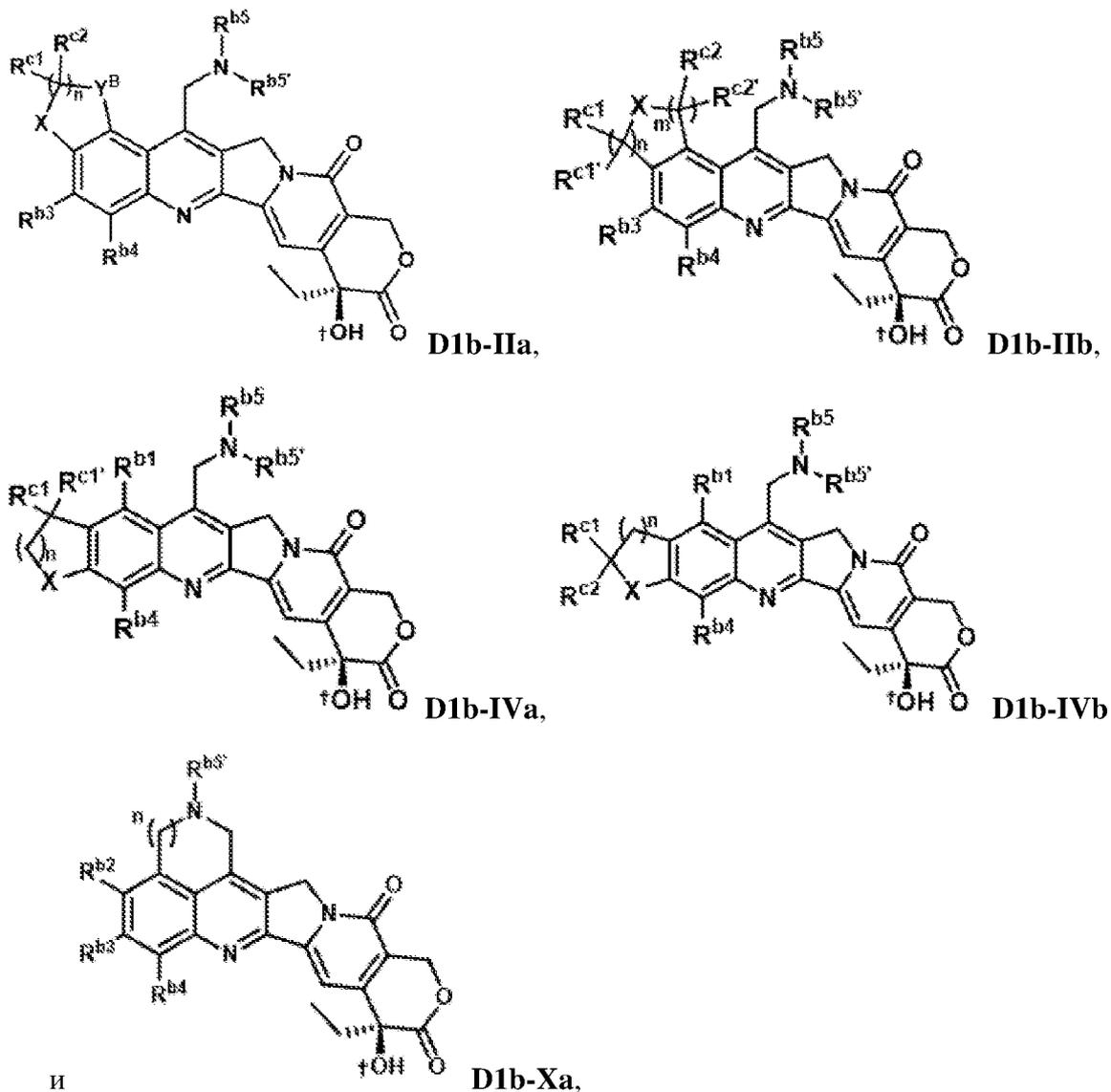
[556] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где X представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где X представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где Y^B представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где Y^B представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где Y^B представляет собой $CR^xR^{x'}$. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где X представляет собой O, а Y^B представляет собой $CR^xR^{x'}$. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где X представляет собой O, а Y^B представляет собой $CR^xR^{x'}$, причем R^x и $R^{x'}$ представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$, а Y^B представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$, а Y^B представляет собой O, причем R^x и $R^{x'}$ представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где X представляет собой S, а Y^B представляет собой $CR^xR^{x'}$. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где X представляет собой S, а Y^B представляет собой $CR^xR^{x'}$, причем R^x и $R^{x'}$ представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$, а Y^B представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$, а Y^B представляет собой S, причем R^x и $R^{x'}$ представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где X и Y^B представляют собой $CR^xR^{x'}$. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IIa**, где X и Y^B представляют

X представляет собой O, а R^{c1} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n и m равны 1. В некоторых вариантах осуществления R^{b5} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления $R^{b5'}$ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{b5} и $R^{b5'}$ представляют собой H.

[559] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IVb**, где X представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IVb**, где X представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IVb**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IVb**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$, причем R^x и $R^{x'}$ представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IVb**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$, а R^{b1} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IVb**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$, R^x и $R^{x'}$ представляют собой H, а R^{b1} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IVb**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$, R^x и $R^{x'}$ представляют собой H, а R^{b1} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IVb**, где X представляет собой O, а R^{c1} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-IVb**, где X представляет собой O, а R^{c1} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n и m равны 1. В некоторых вариантах осуществления R^{b5} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления $R^{b5'}$ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{b5} и $R^{b5'}$ представляют собой H.

[560] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-Xa**, где n равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-Xa**, где n равно 1. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-Xa**, где n равно 2. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-Xa**, где $R^{b5'}$ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-Xa**, где n равно 1, а $R^{b5'}$ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления R^{b3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{b2} представляет собой OH, а R^{b3} представляет собой фтор.

[561] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

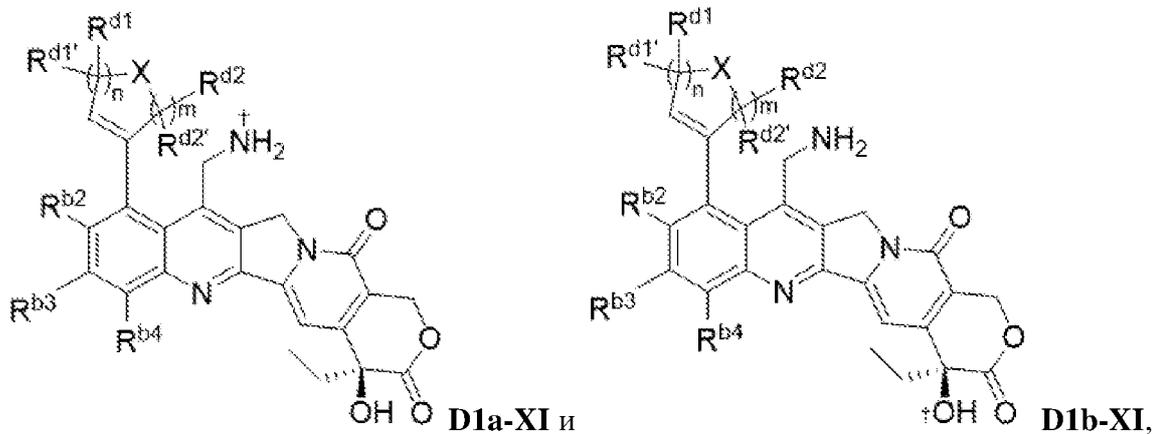


где переменные соответствуют определениям для **D1a**, **D1b**, **D1a-IIa**, **D1a-IIIb**, **D1a-IVa**, **D1a-IVb** и **D1a-Xa**.

[562] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-IIa**, где X представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-IIa**, где X представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-IIa**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-IIa**, где Y^B представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-IIa**, где Y^B представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-IIa**, где Y^B представляет собой $CR^xR^{x'}$. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-IIa**, где X представляет собой O, а Y^B представляет собой $CR^xR^{x'}$. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-IIa**, где X представляет собой O, а Y^B представляет собой $CR^xR^{x'}$, причем R^x и $R^{x'}$ представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-IIa**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$, а Y^B представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-IIa**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$, а Y^B представляет собой O, причем R^x и $R^{x'}$ представляют собой H. В некоторых вариантах

осуществления R^{b2} представляет собой OH , а R^{b3} представляет собой фтор.

[567] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



где

каждый из R^{d1} , $R^{d1'}$, R^{d2} и $R^{d2'}$, независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$ и $-\text{SR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{-C}_1\text{-C}_6$ алкила и $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ алкила; и

остальные переменные соответствуют определениям для D_{1a} и D_{1b} .

[568] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $-\text{OR}^a$, $-\text{NHR}^a$ и $-\text{SR}^a$, причем R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $-\text{OR}^a$, $-\text{NHR}^a$ и $-\text{SR}^a$, причем R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где X представляет собой O, S, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{CR}^x\text{R}^{x'}$ или NR^x ; причем каждый из R^x и $R^{x'}$ выбран из группы, состоящей из H, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_6$ алкила и $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ алкила.

[569] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где R^{b2} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где R^{b2} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где R^{b3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где R^{b2} представляет собой метил, а R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где n равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где n равно 1. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где n равно 2. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где m равно 1. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где m равно 2.

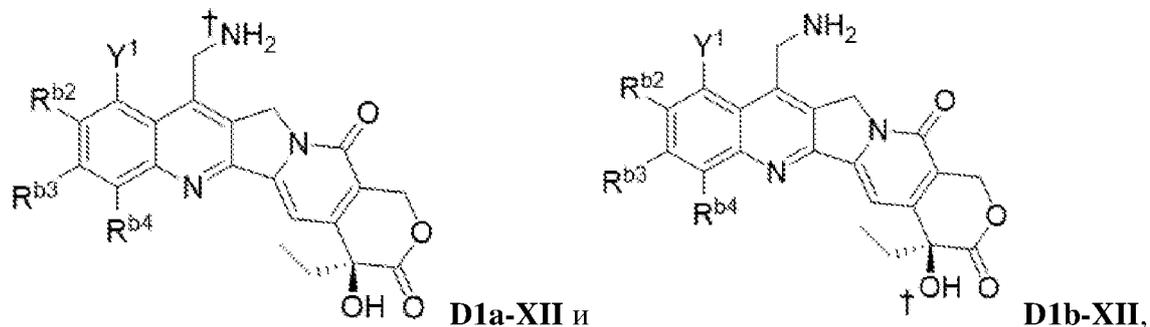
В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где n и m равны 1. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где n равно 1 и m равно 2. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где n равно 2 и m равно 1. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где X представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$, а R^x и $R^{x'}$ представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где X представляет собой NR^x . В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где X представляет собой NR^x , причем R^x представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где X представляет собой NR^x , причем R^x представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где X представляет собой NR^x , причем R^x представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где X представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где X представляет собой $S(O)_2$. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где X представляет собой $-S(O)_2-C_1-C_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XI**, где X представляет собой $-S(O)_2-CH_3$.

[570] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, причем R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, причем R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где X представляет собой O, S, $S(O)_2$, $CR^xR^{x'}$ или NR^x ; причем каждый из R^x и $R^{x'}$ выбран из группы, состоящей из H, OH, C_1-C_6 алкила, $-C(O)-C_1-C_6$ алкила, $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила и $-S(O)_2-C_1-C_6$ алкила.

[571] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где R^{b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где R^{b2} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где R^{b3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где R^{b2} представляет собой метил, а R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где n равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где n равно 1. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где n равно 2. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где m равно 1. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где m равно 2.

В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где n и m равны 1. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где n равно 1, а m равно 2. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где n равно 2, а m равно 1. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где X представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где X представляет собой $CR^xR^{x'}$, а R^x и $R^{x'}$ представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где X представляет собой NR^x . В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где X представляет собой NR^x , причем R^x представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где X представляет собой NR^x , причем R^x представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где X представляет собой NR^x , причем R^x представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где X представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где X представляет собой $S(O)_2$. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где X представляет собой $-S(O)_2$ - C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где X представляет собой $-S(O)_2$ - CH_3 .

[572] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



где

Y^1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 гидроксилалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 алкил- $S(O)_2$ -; и

остальные переменные соответствуют определениям для D_{1a} и D_{1b} .

[573] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XII**, где R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, причем R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XII**, где R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, причем R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила.

[574] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XII**, где R^{b2}

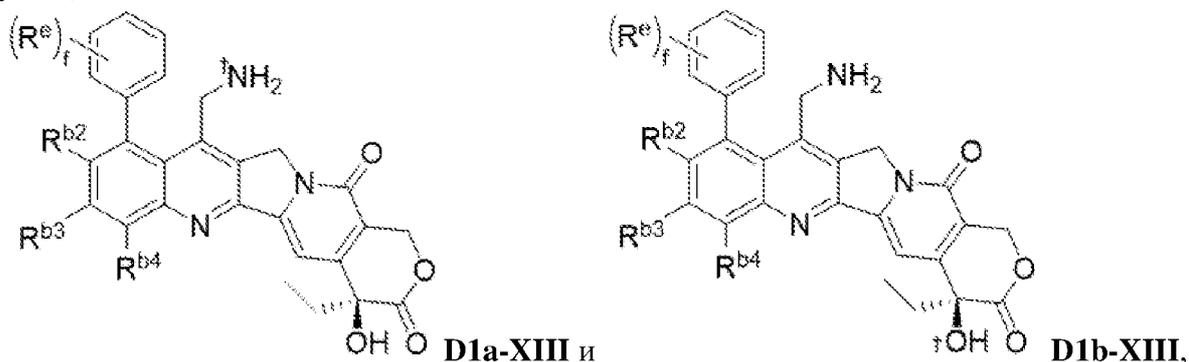
осуществления D имеет формулу **D1a-XII**, где Y^1 представляет собой изоксазол, замещенный одной метильной группой. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XII**, где Y^1 представляет собой изоксазол, замещенный двумя метильными группами.

[575] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, причем R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, причем R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила.

[576] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где R^{b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где R^{b2} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где R^{b3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XI**, где R^{b2} представляет собой метил, а R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y^1 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гидроксиполкилом или $-S(O)_2-C_1-C_6$ алкилом. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y^1 представляет собой незамещенный 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y^1 представляет собой незамещенный тиофен. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y^1 представляет собой незамещенный тиофен; а R^{b2} представляет собой метил и R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y^1 представляет собой 5-членный гетероарил, замещенный C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гидроксиполкилом или $-S(O)_2-C_1-C_6$ алкилом. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y^1 представляет собой тиофен, замещенный C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гидроксиполкилом или $-S(O)_2-C_1-C_6$ алкилом. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y^1 представляет собой тиофен, замещенный гидроксиполкилом. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y^1 представляет собой тиофен, замещенный гидроксиполкилом; а R^{b2} представляет собой метил и R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y^1 представляет собой фуран. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y^1 представляет собой незамещенный фуран. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y^1 представляет собой пиррол. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y^1 представляет собой замещенный пиррол. В некоторых вариантах

осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y¹ представляет собой пиррол, замещенный -S(O)₂-C₁-C₆ алкилом. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y¹ представляет собой пиррол, замещенный -S(O)₂-CH₃. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y¹ представляет собой пиридин. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y¹ представляет собой незамещенный пиридин. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y¹ представляет собой изоксазол. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y¹ представляет собой незамещенный изоксазол. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y¹ представляет собой изоксазол, замещенный одним или более C₁-C₆ алкилами. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y¹ представляет собой изоксазол, замещенный одним или более метилами. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y¹ представляет собой изоксазол, замещенный одной метильной группой. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XII**, где Y¹ представляет собой изоксазол, замещенный двумя метильными группами.

[577] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



где

каждый R^e независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH₂, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксиалкила, -S(O)₂-C₁-C₆ алкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила;

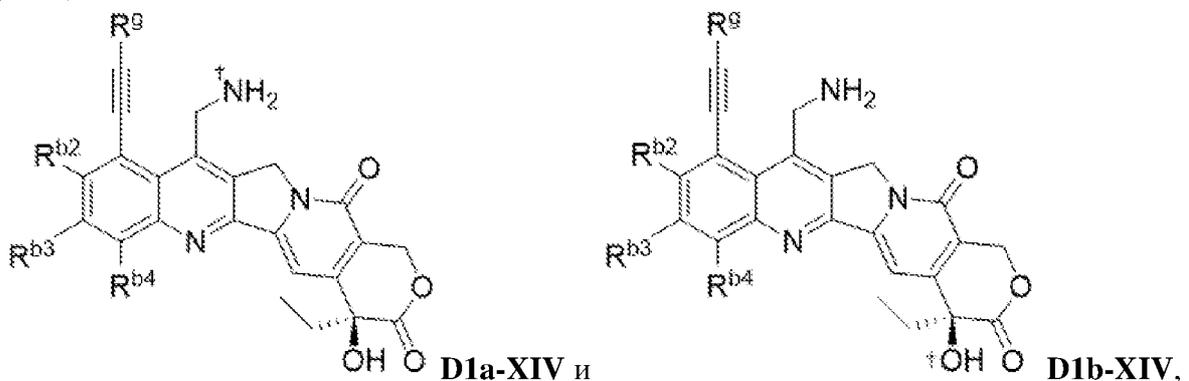
f равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

остальные переменные соответствуют определениям для D_{1a} и D_{1b}.

[578] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XIII**, где R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OR^a, -NHR^a и -SR^a, причем R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XIII**, где R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -OR^a, -NHR^a и -SR^a, причем R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XIII**, где R^e выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH₂, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гидроксиалкила, -S(O)₂-C₁-C₆ алкила и -C(O)NH-C₁-C₆ алкила. В некоторых вариантах

имеет формулу **D1b-XIII**, где R^{b3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XIII**, где R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XIII**, где R^{b2} представляет собой метил, а R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XIII**, где R^e представляет собой -ОН. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XIII**, где R^e представляет собой -ОН, а f равно 1. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XIII**, где R^e представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XIII**, где R^e представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XIII**, где R^e представляет собой -NH₂. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XIII**, где R^e представляет собой -C(O)NH-C₁-C₆ алкил.

[582] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



где

R^g представляет собой H, C₁-C₆ алкил или 3-8-членный гетероциклил; и остальные переменные соответствуют определениям для D_{1a} и D_{1b}.

[583] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XIV**, где R^{b2} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, -OR^a, -NHR^a и -SR^a, где каждый R^a выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XIV**, где R^{b3} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, -OR^a, -NHR^a и -SR^a, где каждый R^a выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XIV**, где R^g представляет собой H, C₁-C₆ алкил или 3-8-членный гетероциклил.

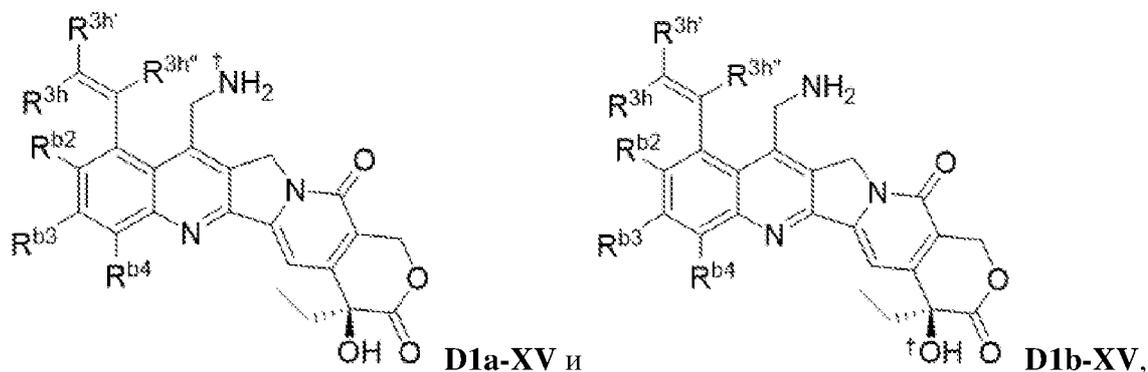
[584] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XIV**, где R^{b2} представляет собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XIV**, где R^{b2} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XIV**, где R^{b3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XIV**, где R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XIV**, где R^{b2} представляет собой метил, а R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XIV**, где R^g представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет

формулу **D1a-XIV**, где R^g представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XIV**, где R^g представляет собой 3-8-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XIV**, где R^g представляет собой H, R^{b2} представляет собой метил, а R^{b3} представляет собой фтор.

[585] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b -XIV**, где R^{b2} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, где каждый R^a выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b -XIV**, где R^{b3} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, где каждый R^a выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b -XIV**, где R^g представляет собой H, C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероцикл.

[586] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b -XIV**, где R^{b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b -XIV**, где R^{b2} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b -XIV**, где R^{b3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b -XIV**, где R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b -XIV**, где R^{b2} представляет собой метил, а R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b -XIV**, где R^g представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b -XIV**, где R^g представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b -XIV**, где R^g представляет собой 3-8-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XIV**, где R^g представляет собой H, R^{b2} представляет собой метил, а R^{b3} представляет собой фтор.

[587] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



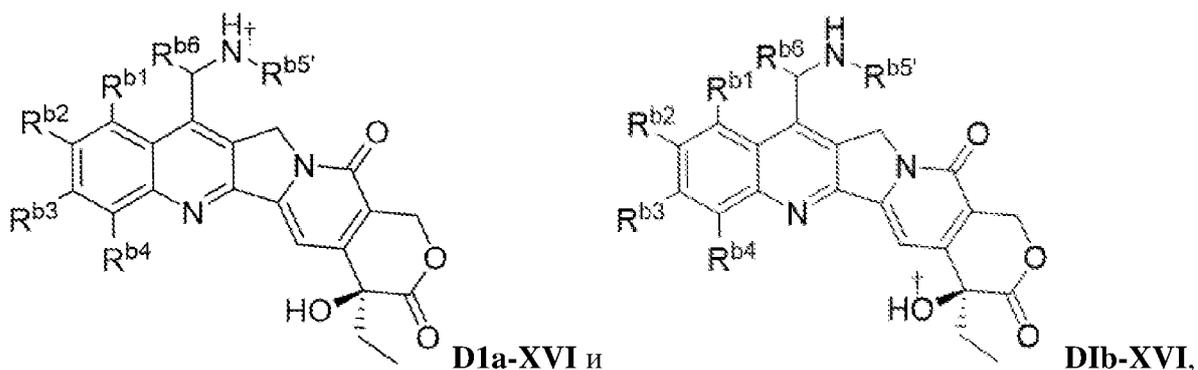
где

каждый из R^{3h} , $R^{3h'}$ и $R^{3h''}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксиалкила, C_1-C_6 аминоалкила, $-C(O)-C_1-C_6$ алкила, $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила, $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила, $-C_6-C_{10}$ арил- C_1-C_6 алкила и $-C_6-C_{10}$ арил- C_1-C_6 алкокси; каждый независимо замещен C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, $-OR^a$, -

представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, -OR^a, -NHR^a и -SR^a, где каждый R^a выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{b3} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, -OR^a, -NHR^a и -SR^a, где каждый R^a выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила.

[591] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{b2} представляет собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{b2} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{b2} представляет собой -OH. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{b2} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{b2} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{b3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{b2} представляет собой метил, а R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{b2} представляет собой H, а R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{b2} и R^{b3} представляют собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{b2} представляет собой -OH, а R^{b3} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где каждый из R^{3h}, R^{3h'} и R^{3h''} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{3h} и R^{3h'} представляют собой H, а R^{3h''} представляет собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{3h} и R^{3h'} представляют собой H, а R^{3h''} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{3h} и R^{3h'} представляют собой C₁-C₆ алкил, а R^{3h''} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{3h} и R^{3h'} представляют собой метил, а R^{3h''} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{b2} представляет собой метил, R^{b3} представляет собой фтор, а каждый из R^{3h}, R^{3h'} и R^{3h''} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{b2} представляет собой метил, R^{b3} представляет собой фтор, R^{3h} и R^{3h'} представляют собой H, а R^{3h''} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XV**, где R^{3h} и R^{3h''} представляют собой H, а R^{3h'} представляет собой -C₆-C₁₀ арил-C₁-C₆ алкокси.

[592] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



Где переменные соответствуют определениям для D_{1a} и D_{1b} .

[593] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b1} представляет собой H , галоген, $-OH$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$; где каждый R^a выбран из группы, состоящей из H , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b2} представляет собой H , галоген, $-OH$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$; где каждый R^a выбран из группы, состоящей из H , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b3} представляет собой H , галоген, $-OH$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$; где каждый R^a выбран из группы, состоящей из H , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b2} и R^{b3} , взятые вместе, образуют фрагмента метилendiокси. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b6} представляет собой H или взят вместе с R^{b1} с образованием карбоцикло или гетероцикло. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где $R^{b5'}$ представляет собой H , $-C(O)-C_1-C_6$ алкил или $-C(O)-C_1-C_6$ алкиламино.

[594] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b1} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b1} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b1} представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b1} представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b1} представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b1} представляет собой метил.

[595] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b2} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b2} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b2} представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b2} представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где R^{b2} представляет

осуществления D имеет формулу **D1a-XVI**, где $R^{b5'}$ представляет собой $-C(O)-C_1-C_6$ алкиламино.

[599] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b1} представляет собой H, галоген, $-OH$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, где каждый R^a выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой H, галоген, $-OH$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, где каждый R^a выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b3} представляет собой H, галоген, $-OH$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, где каждый R^a выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} и R^{b3} , взятые вместе, образуют фрагмента метилendiокси. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b6} представляет собой H или взят вместе с R^{b1} с образованием карбоцикло или гетероцикло. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где $R^{b5'}$ представляет собой H, $-C(O)-C_1-C_6$ алкил или $-C(O)-C_1-C_6$ алкиламино.

[600] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b1} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b1} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b1} представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b1} представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b1} представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b1} представляет собой метил.

[601] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой C_1-C_6 гидроксилалкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой тригалогенметил. В некоторых вариантах

осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой C_2-C_6 алкенил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет $-OH$. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой $-SR^a$. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой $-SR^a$, причем R^a представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой $-SR^a$, причем R^a представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой $-SR^a$, причем R^a представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой $-SR^a$, причем R^a представляет собой тригалогенметил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b2} представляет собой $-SR^a$, причем R^a представляет собой трифторметил.

[602] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b3} представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b3} представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b3} представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b3} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b3} представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b3} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b3} представляет собой метокси.

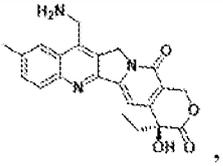
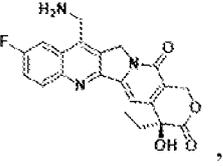
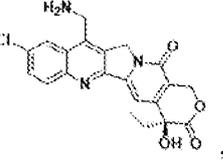
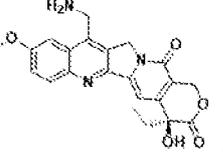
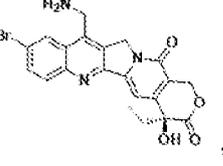
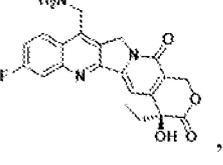
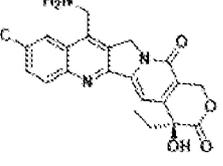
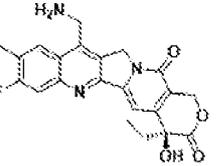
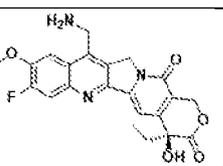
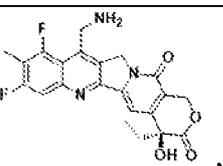
[603] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b1} и R^{b6} вместе с их промежуточными атомами образуют карбоцикло. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где R^{b1} и R^{b6} вместе с их промежуточными атомами образуют 6-членный циклоалкил.

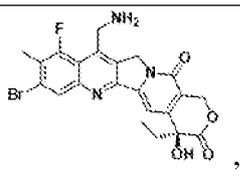
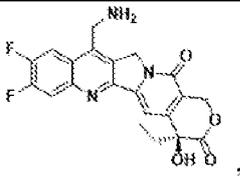
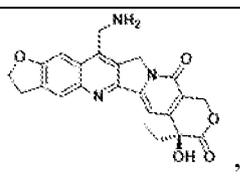
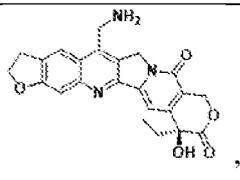
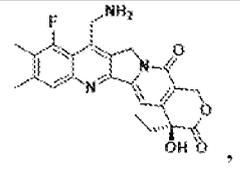
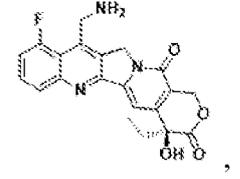
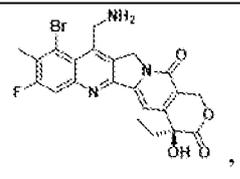
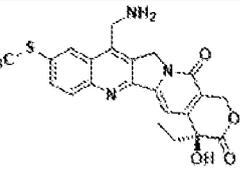
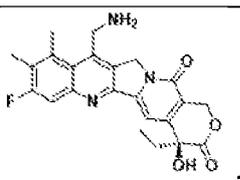
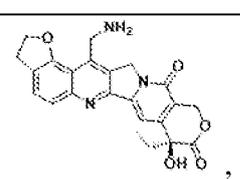
[604] В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где $R^{b5'}$ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где $R^{b5'}$ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где $R^{b5'}$ представляет собой $-C(O)-C_1-C_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления D имеет формулу **D1b-XVI**, где $R^{b5'}$ представляет собой $-C(O)-C_1-C_6$ алкиламино.

[605] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой соединение из таблицы I, выбранное из группы, состоящей из:

Таблица I

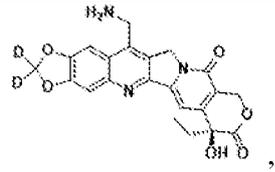
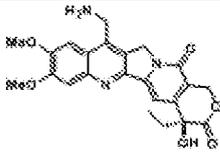
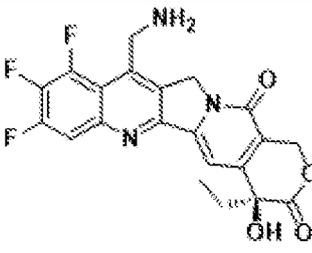
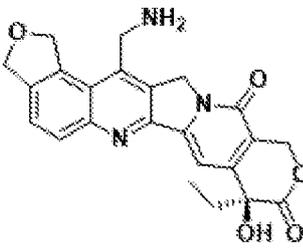
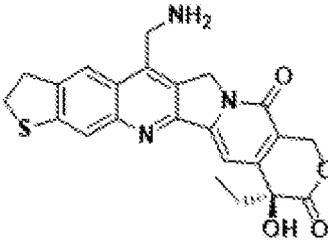
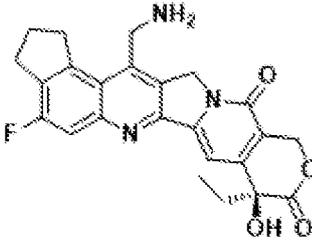
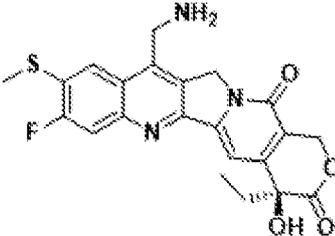
№ соединения	СТРУКТУРА
--------------	-----------

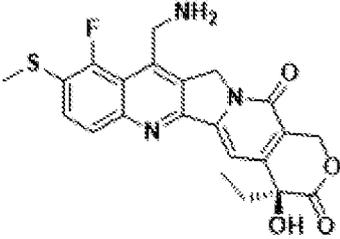
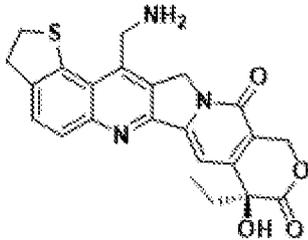
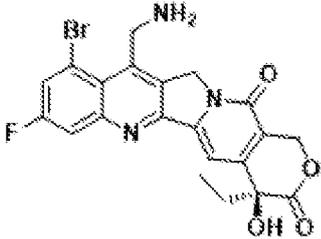
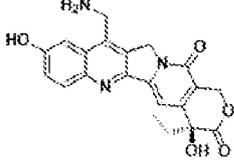
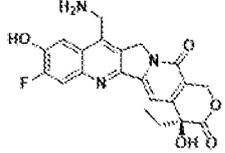
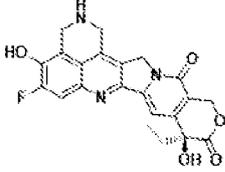
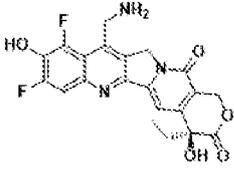
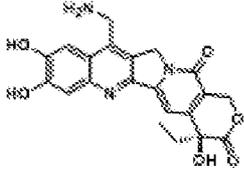
2a	
2b	
2c	
2d	
2e	
2f	
2g	
2h	
2i	
2j	

2k	
2l	
2m	
2n	
2o	
2p	
2q	
2r	
2s	
2t	

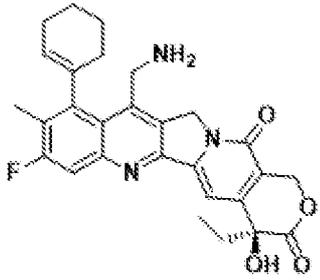
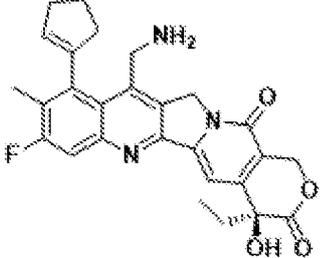
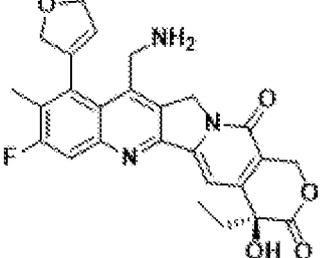
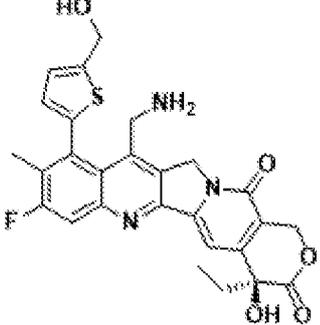
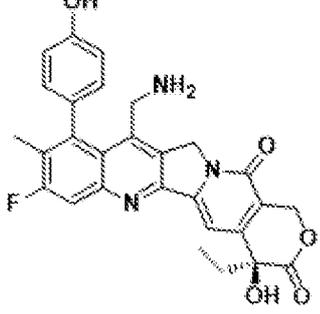
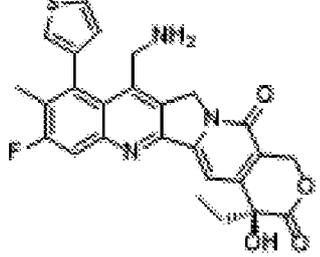
2u	
2v	
2w	
2x	
2y	
2z	
2aa	
2ab	
2ac	
2ad	

2ae	
2af	
2ag	
2ah	
2ai	
2aj	
2ak	
2al	
2am	

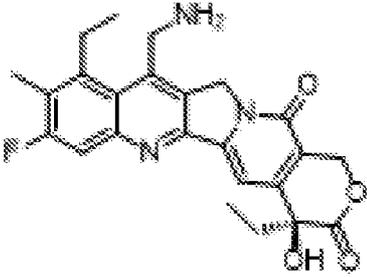
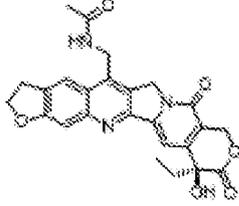
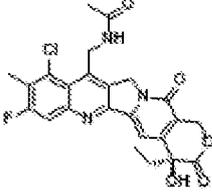
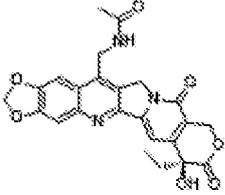
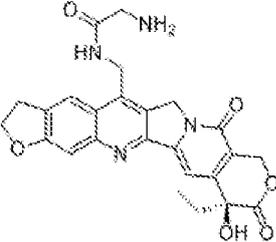
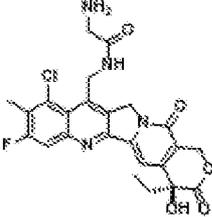
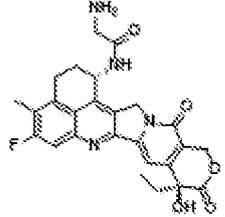
2an	
2ao	
2ap	
2aq	
2ar	
2as	
2at	

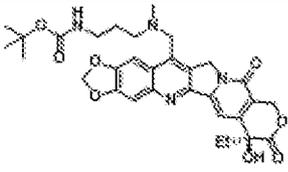
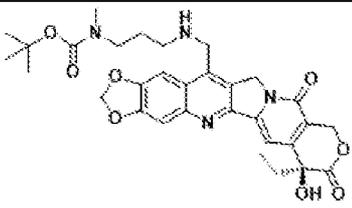
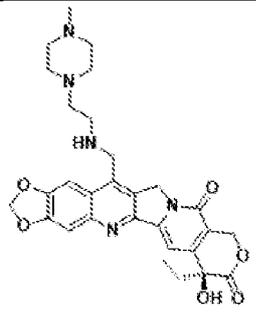
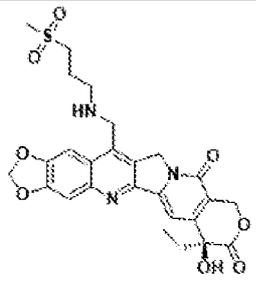
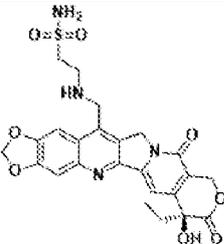
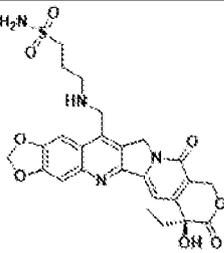
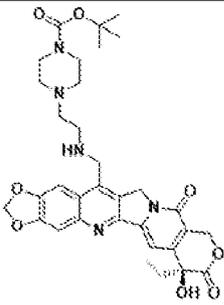
2au	
2av	
2aw	
3a	
3b	
3c	
3d	
3e	

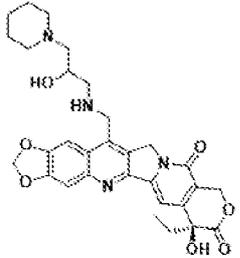
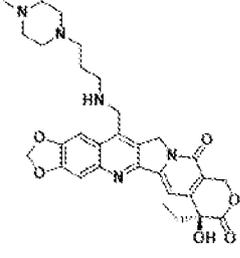
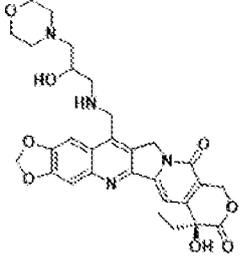
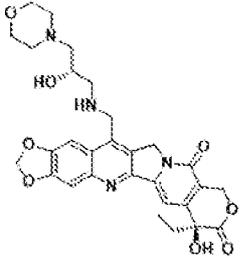
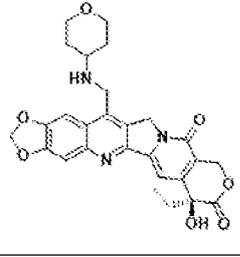
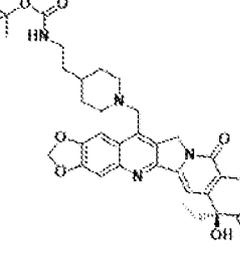
5	
5a	
5b	
5c	
6	
6a	

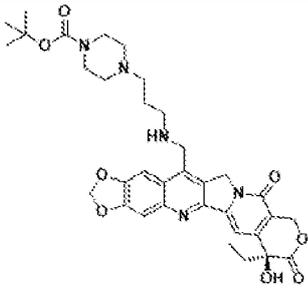
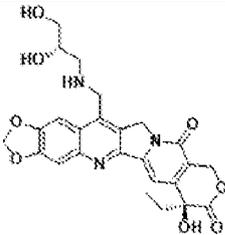
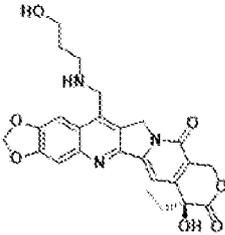
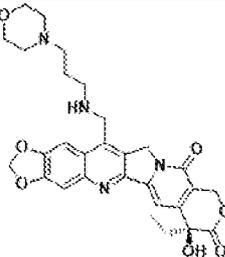
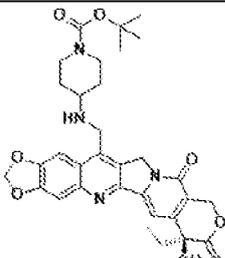
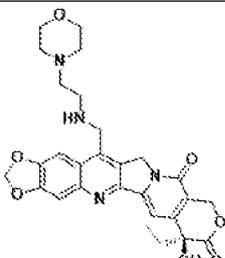
6b	
6c	
6d	
6e	
6f	
6g	

6h	
6i	
33	
33a	
11 (R)	
11 (S)	

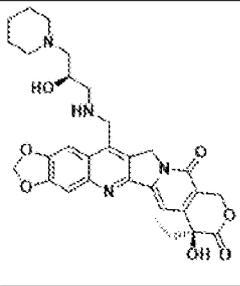
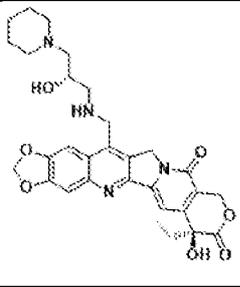
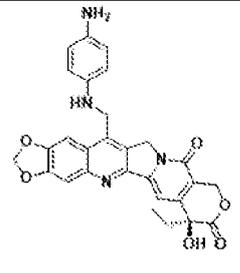
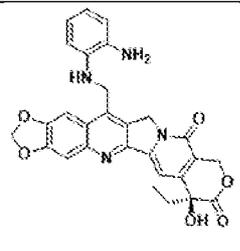
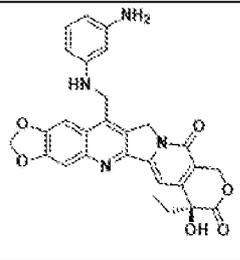
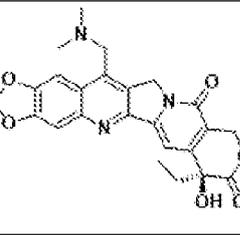
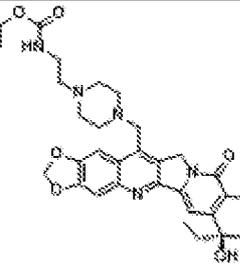
10	
12	
12a	
12b	
13	
13a	
13b	

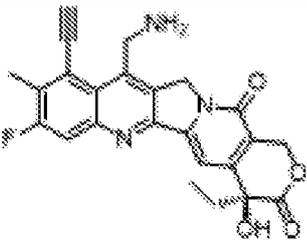
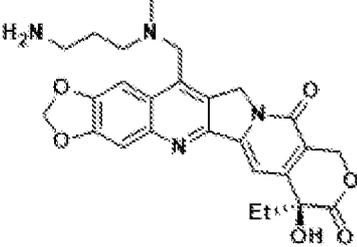
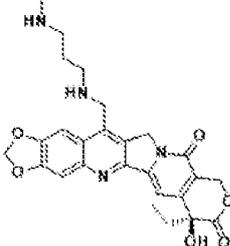
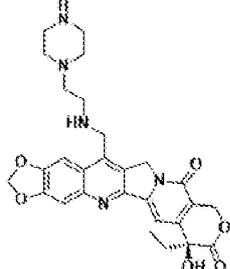
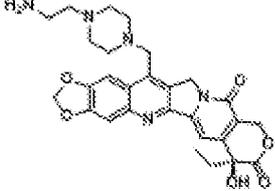
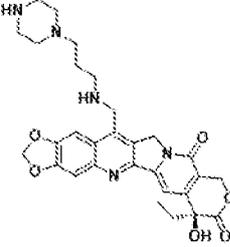
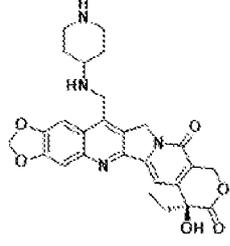
7	 <p>Chemical structure of compound 7, featuring a complex polycyclic core with a piperazine ring and a tert-butyl ester group.</p>
7a	 <p>Chemical structure of compound 7a, featuring a complex polycyclic core with a piperazine ring and a tert-butyl ester group.</p>
7b	 <p>Chemical structure of compound 7b, featuring a complex polycyclic core with a piperazine ring and a hydroxyl group.</p>
7c	 <p>Chemical structure of compound 7c, featuring a complex polycyclic core with a piperazine ring and a hydroxyl group.</p>
7d	 <p>Chemical structure of compound 7d, featuring a complex polycyclic core with a piperazine ring and a sulfonamide group.</p>
7e	 <p>Chemical structure of compound 7e, featuring a complex polycyclic core with a piperazine ring and a sulfonamide group.</p>
7f	 <p>Chemical structure of compound 7f, featuring a complex polycyclic core with a piperazine ring and a tert-butyl ester group.</p>

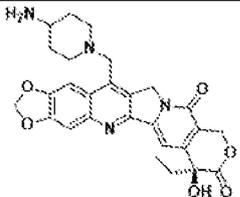
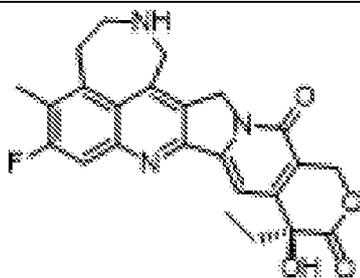
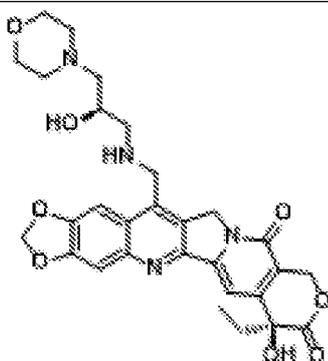
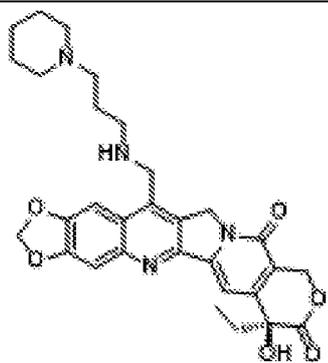
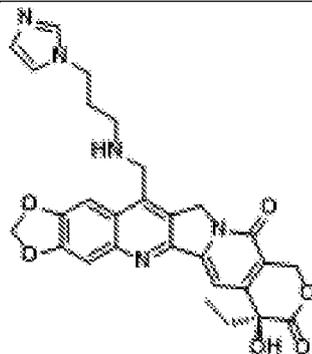
7g	
7h	
7i	
7j	
7k	
7l	

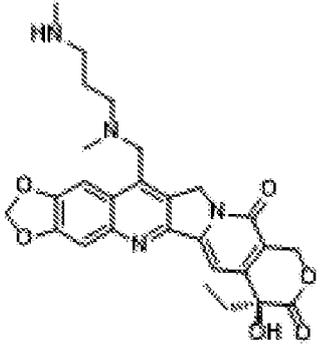
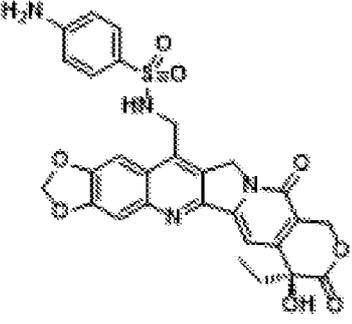
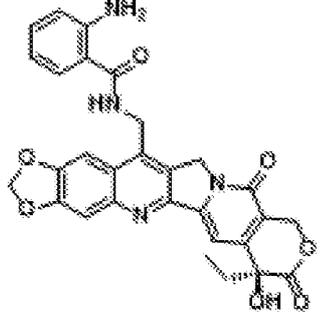
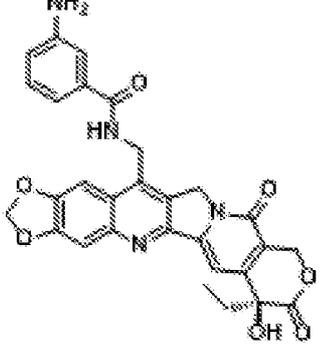
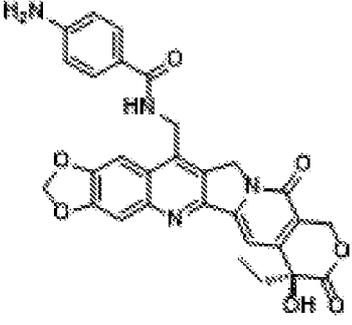
7m	
7n	
7o	
7p	
7q	
7r	

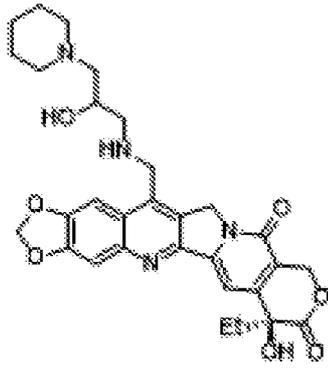
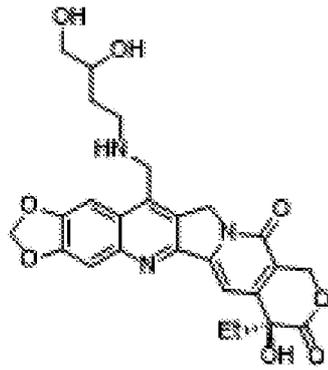
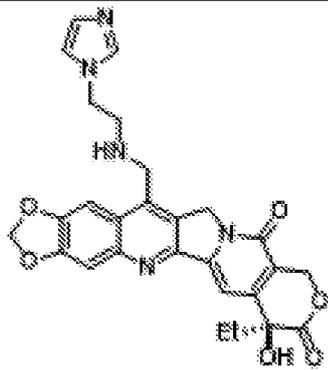
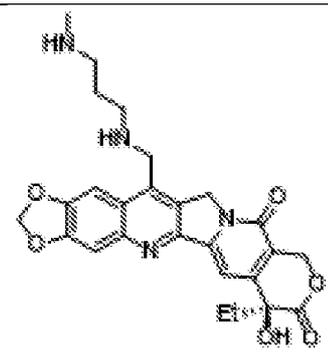
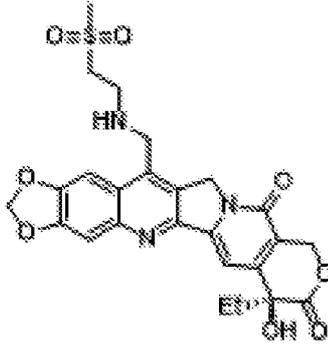
7s	
7t	
7u	
7v	
7w	
7x	
7y	

7z	
7aa	
7ab	
7ac	
7ad	
7ae	
7af	

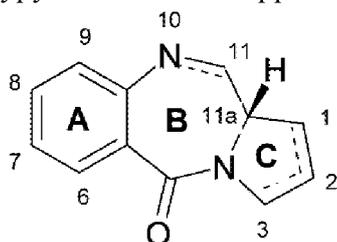
34	
8	
8a	
8b	
8c	
8d	
8e	

8f	 <p>Chemical structure of compound 8f, featuring a complex polycyclic core with a piperazine ring substituted with an amino group (H₂N) and a hydroxyl group (OH).</p>
9	 <p>Chemical structure of compound 9, featuring a complex polycyclic core with a piperazine ring substituted with a fluorine atom (F) and a hydroxyl group (OH).</p>
9a	 <p>Chemical structure of compound 9a, featuring a complex polycyclic core with a piperazine ring substituted with a hydroxyl group (HO) and a hydroxyl group (OH).</p>
9b	 <p>Chemical structure of compound 9b, featuring a complex polycyclic core with a piperazine ring substituted with a hydroxyl group (OH).</p>
9c	 <p>Chemical structure of compound 9c, featuring a complex polycyclic core with a piperazine ring substituted with a hydroxyl group (OH).</p>

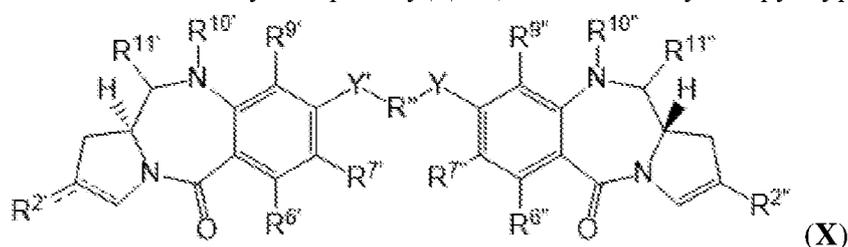
9d	
9e	
9f	
9g	
9h	

9i	
9j	
9k	
9l	
9m	

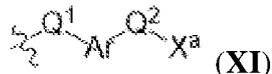
[606] В некоторых вариантах осуществления D включает структуру агента, связывающего малую бороздку ДНК. В некоторых вариантах осуществления D включает структуру соединения пирролобензодиазепина (PBD) со следующей структурой:



[607] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой лекарственное звено PBD, которое содержит лекарственный димер PBD, который представляет собой агент, связывающий малую бороздку ДНК, и имеет общую структуру по формуле X:



или ее соли, где пунктирная линия представляет таутомерную двойную связь; $R^{2''}$ имеет формулу XI:



где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к остатку структуры формулы X; Ar представляет собой необязательно замещенный C_{5-7} арилен; X^a получен из реактивной или активируемой группы для конъюгации с линкерным звеном, где X^a выбран из группы, содержащей: -O-, -S-, -C(O)O-, -C(O)-, -NHC(O)- и -N(R^N)-, где R^N представляет собой H или C_1 - C_4 алкил и $(C_2H_4O)_mCH_3$, где нижний индекс m равен 1, 2 или 3; и либо:

(i) Q^1 представляет собой одинарную связь; и Q^2 представляет собой одинарную связь или $-Z-(CH_2)_n-$, где Z выбран из группы, состоящей из одинарной связи, O, S и NH; и нижний индекс n равен 1, 2 или 3, либо (ii) Q^1 представляет собой $-CH=CH-$ и Q^2 представляет собой одинарную связь; и

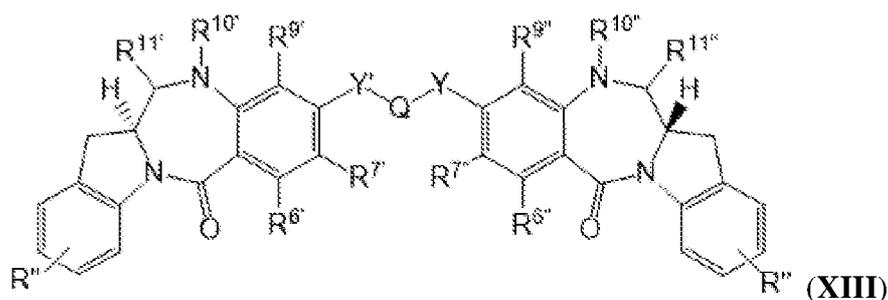
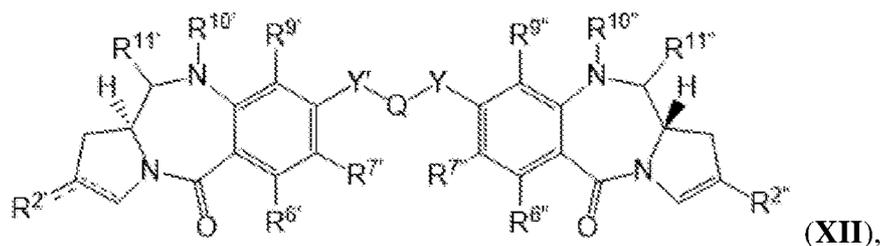
[608] $R^{2'}$ представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил или C_{5-10} арильную группу, необязательно замещенные одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, C_1 - C_6 эфира, C_1 - C_7 алкила, C_3 - C_7 гетероциклила и бис-окси- C_1 - C_3 алкилена, в частности одним таким заместителем, где пунктирная линия указывает на одинарную связь с $R^{2'}$, или $R^{2'}$ представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкенилен, где пунктирная линия указывает на двойную связь с $R^{2'}$; $R^{6''}$ и $R^{9''}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR' , нитро, Me_3Sn и галогена; $R^{7''}$ выбран из группы, состоящей из H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR' , нитро, Me_3Sn и галогена; и R и R' независимо выбраны из

группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₁₂ алкила, необязательно замещенного C₃-C₂₀ гетероциклила и необязательно замещенного C₅-C₂₀ арила; и любое из:

[609] (a) R^{10''} представляет собой H и R^{11''} представляет собой OH или OR^A, где R^A представляет собой C₁-C₄ алкил, (b) R^{10''} и R^{11''} образуют азот-углеродную двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или (c) R^{10''} представляет собой H и R^{11''} представляет собой SO_zM, где нижний индекс z равен 2 или 3 и M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион, или (d) каждый из R^{10'}, R^{11'} и R^{10''} представляет собой H и R^{11''} представляет собой SO_zM, или каждый из R^{10'} и R^{11'} представляет собой H и R^{10''} и R^{11''} образуют азот-углеродную двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или каждый из R^{10''}, R^{11''} и R^{10'} представляет собой H и R^{11'} представляет собой SO_zM, или каждый из R^{10''} и R^{11''} представляет собой H и R^{10'} и R^{11'} образуют азот-углеродную двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны; где нижний индекс z равен 2 или 3 и M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион; и

[610] R'' представляет собой C₃₋₁₂ алкиленовую группу, углеродная цепь которой необязательно прерывается одним или более гетероатомами, в частности одним из O, S или NR^{N2} (где R^{N2} представляет собой H или C₁-C₄ алкил), и/или ароматическими кольцами, в частности одним из бензола или пиридина; Y и Y' выбраны из группы, состоящей из O, S и NH; R^{6'}, R^{7'}, R^{9'} выбраны из той же группы, что и R^{6''}, R^{7''} и R^{9''}, соответственно, а R^{10'} и R^{11'} являются такими же, как и R^{10''} и R^{11''}, соответственно, при этом, если R^{11''} и R^{11'} представляют собой SO_zM, каждый M либо представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион, либо вместе они представляют двухвалентный фармацевтически приемлемый катион.

[611] В некоторых вариантах осуществления лекарственное звено PBD, которое содержит димер PBD, который представляет собой агент, связывающий малую бороздку ДНК, имеет общую структуру по формуле **XI** или **XII**:



или ее соли, где пунктирная линия указывает на таутомерную двойную связь; Q имеет формулу **XIV**:



где волнистые линии указывают места ковалентного присоединения к Y' и Y в любой ориентации; Ar представляет собой C_{5-7} ариленовую группу, замещенную X^a и является в ином случае необязательно замещенной, где X^a получен из активируемой группы для конъюгации с линкерным звеном, где X^a выбран из группы, содержащей: -O-, -S-, -C(O)O-, -C(O)-, -NHC(O)- и -N(R^N)-, где R^N представляет собой H или C_1 - C_4 алкил и $(C_2H_4O)_mCH_3$, где нижний индекс m равен 1, 2 или 3; и либо:

[612] (i) Q^1 представляет собой одинарную связь; и Q^2 представляет собой одинарную связь или $-(CH_2)_n-$, где нижний индекс n равен 1, 2 или 3, либо (ii) Q^1 представляет собой $-CH=CH-$ и Q^2 представляет собой одинарную связь или $-CH=CH-$; и

[613] R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил или C_{5-10} арильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, C_1 - C_6 эфира, C_1 - C_7 алкила, C_3 - C_7 гетероциклила и бис-окси- C_1 - C_3 алкилена, в частности одним таким заместителем, где пунктирная линия указывает на одинарную связь с $R^{2'}$, или $R^{2'}$ представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкенилен, где пунктирная линия указывает на двойную связь с $R^{2'}$; и

[614] R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил или C_{5-10} арильную группу, необязательно замещенные одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, C_1 - C_6 эфира, C_1 - C_7 алкила, C_3 - C_7 гетероциклила и бис-окси- C_1 - C_3 алкилена, в частности одним таким заместителем; $R^{6''}$ и $R^{9''}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', нитро, Me_3Sn и галогена; $R^{7''}$ выбран из группы, состоящей из H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', нитро, Me_3Sn и галогена; и R и R' независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_{12} алкила, необязательно замещенного C_3 - C_{20} гетероциклила и необязательно замещенного C_5 - C_{20} арила; и любое из:

[615] (a) $R^{10''}$ представляет собой H и $R^{11''}$ представляет собой OH или OR^A , где R^A представляет собой C_1 - C_4 алкил, или (b) $R^{10''}$ и $R^{11''}$ образуют азот-углеродную двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или (c) $R^{10''}$ представляет собой H и $R^{11''}$ представляет собой SO_zM , где нижний индекс z равен 2 или 3 и M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион, или (d) каждый из $R^{10''}$, $R^{11''}$ и $R^{10''}$ представляет собой H и $R^{11''}$ представляет собой SO_zM , или каждый из $R^{10''}$ и $R^{11''}$ представляет собой H и $R^{10''}$ и $R^{11''}$ образуют азот-углеродную двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или каждый из $R^{10''}$, $R^{11''}$ и $R^{10''}$ представляет собой H и $R^{11''}$ представляет собой SO_zM , или каждый из $R^{10''}$ и $R^{11''}$ представляет собой H и $R^{10''}$ и $R^{11''}$ образуют азот-углеродную двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны; где нижний индекс z равен 2 или 3 и M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион; и

[616] Y и Y' выбраны из группы, состоящей из O, S и NH; R'' представляет один

или более необязательных заместителей; и $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$ выбраны из той же группы, что и $R^{6''}$, $R^{7''}$ и $R^{9''}$, соответственно, и $R^{10'}$ и $R^{11'}$ являются такими же, как и $R^{10''}$ и $R^{11''}$, соответственно, при этом, если $R^{11'}$ и $R^{11''}$ представляют собой SO_2M , каждый M либо представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион, либо вместе они представляют двухвалентный фармацевтически приемлемый катион.

[617] В некоторых вариантах осуществления димер PBD имеет общую структуру по формуле **X**, формулы **XII** или формулы **XIII**, в которой один $R^{7'}$ выбран из группы, состоящей из H, OH и OR, где R соответствует вышеприведенному определению для каждой из формул или представляет собой C_{1-4} алкилокси-группу, в частности $R^{7'}$ представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления Y и Y' представляют собой O, $R^{9''}$ представляет собой H или $R^{6''}$ выбран из группы, состоящей из H и галогена.

[618] В некоторых вариантах осуществления димер PBD имеет общую структуру по формуле **X**, в которой Ag представляет собой фенилен; X^a выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и -NH-; и Q^1 представляет собой одинарную связь, и, в некоторых вариантах осуществления формулы **XII** Ag представляет собой фенилен, X выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и -NH-, Q^1 -CH₂- и Q_2 представляет собой -CH₂-.

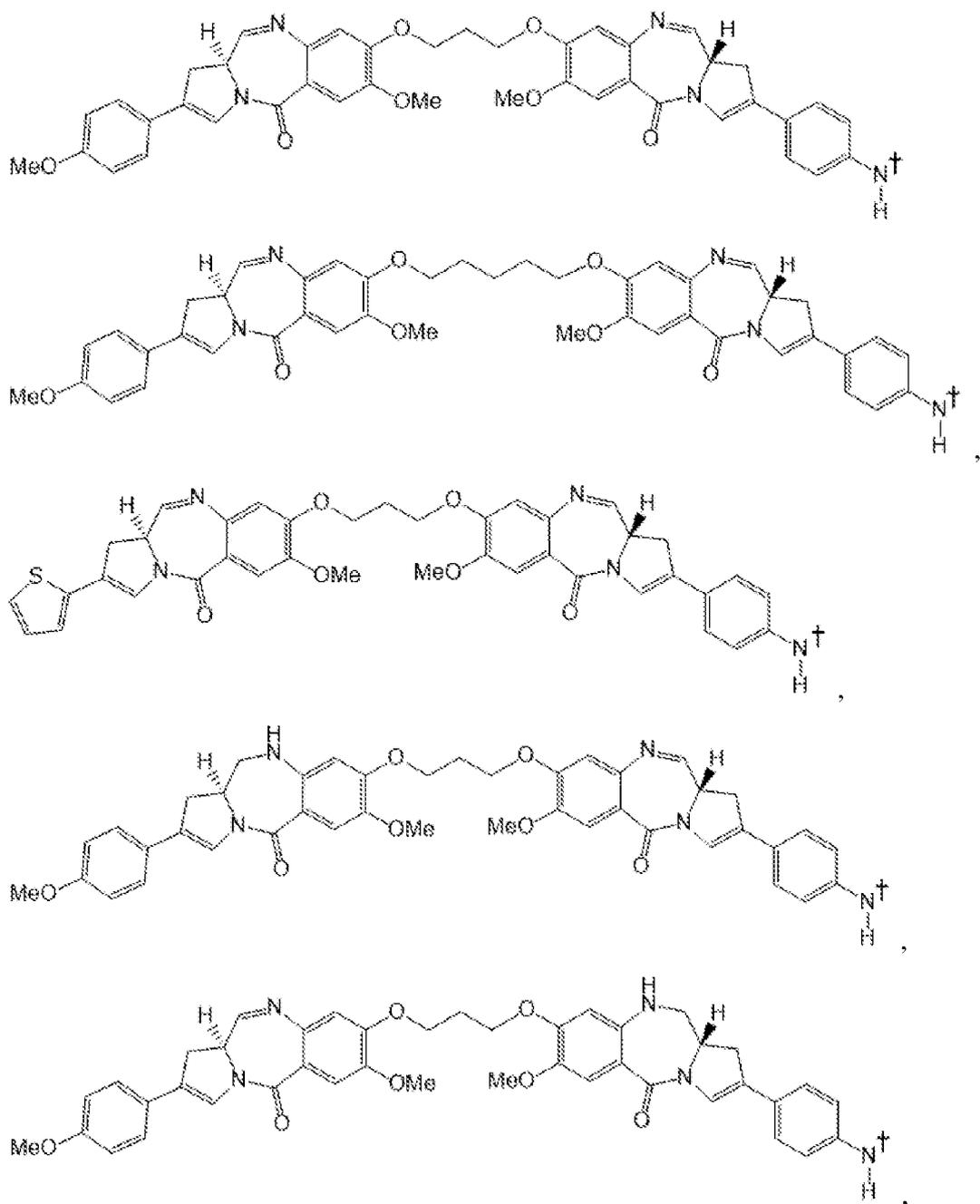
[619] В некоторых вариантах осуществления димер PBD имеет общую структуру по формуле **X**, в которой X^a представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления лекарственные звенья PBD имеют формулу **X**, в которой Q^1 представляет собой одинарную связь и Q^2 представляет собой одинарную связь.

[620] В некоторых вариантах осуществления димер PBD имеет общую структуру по формуле **X**, формулы **XII** или формулы **XIII**, в которой $R^{2'}$ представляет собой необязательно замещенную C_{5-7} арильную группу так, что пунктирные линии указывают на одинарную связь с $R^{2'}$, а заместители, при наличии, независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, C_{1-7} алкокси, C_{5-20} арилокси, C_{3-20} гетероциклокси, C_{1-7} алкила, C_{3-7} гетероциклила и бис-окси- C_{1-3} алкилена, где C_{1-7} алкокси-группа необязательно замещена аминогруппой, и если C_{3-7} гетероциклильная группа представляет собой C_6 азот-содержащую гетероциклильную группу, она необязательно замещена C_{1-4} алкильной группой.

[621] В некоторых вариантах осуществления димер PBD имеет общую структуру по формуле **X**, формулы **XI** или формулы **XII**, в которой Ag представляет собой необязательно замещенный фенил, который имеет от одного до трех таких заместителей в случае замещения.

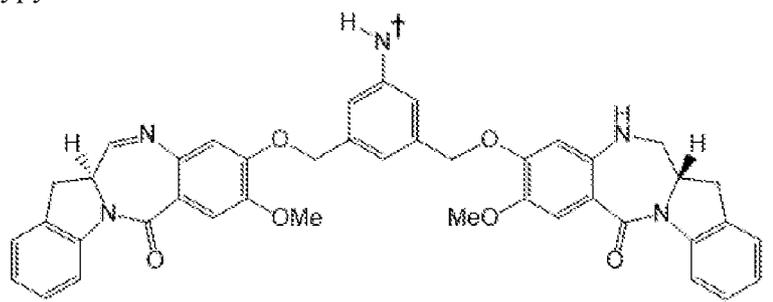
[622] В некоторых вариантах осуществления димер PBD имеет общую структуру по формуле **X**, формулы **XI** или формулы **XII**, в которой $R^{10''}$ и $R^{11''}$ образуют азот-углеродную двойную связь и/или $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{9'}$ и Y' являются такими же, как и $R^{6''}$, $R^{7''}$, $R^{9''}$ и Y, соответственно.

[623] В некоторых вариантах осуществления лекарственное звено PBD имеет структуру:



[624] или ее соли, где символ кинжала представляет точку присоединения лекарственного звена к линкерному звену в соединении лекарственный препарат-линкер или соединении конъюгата лиганд-лекарственный препарат.

[625] В некоторых вариантах осуществления лекарственное звено PBD имеет структуру:

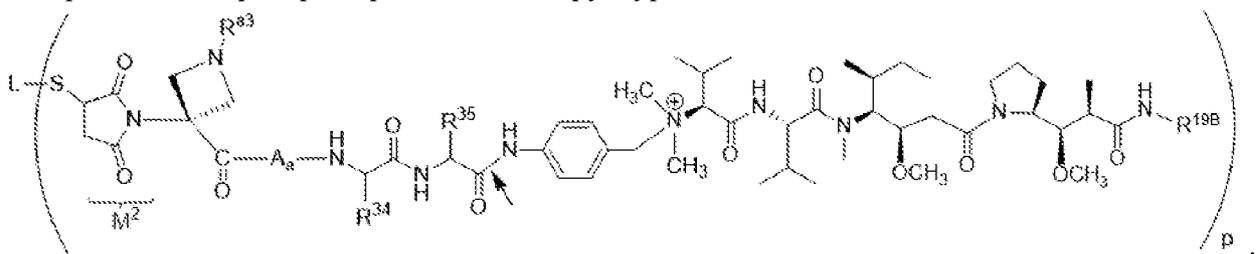


или ее соли, где символ кинжала представляет точку присоединения лекарственного звена к линкерному звену в соединении лекарственный препарат-линкер или соединении конъюгата лиганд-лекарственный препарат.

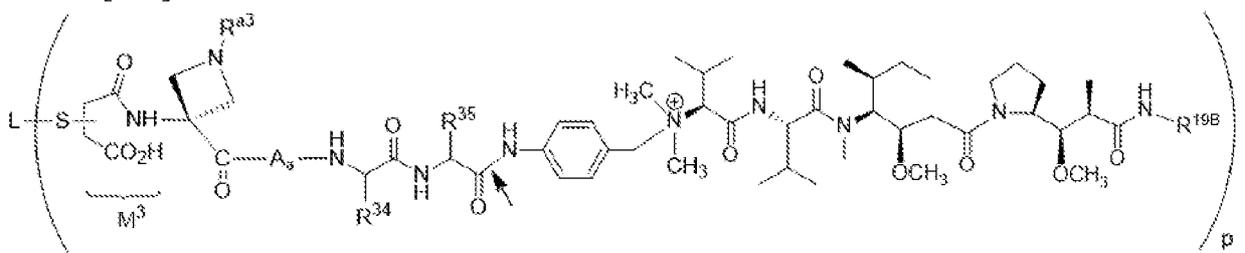
[626] В некоторых вариантах осуществления лекарственное звено включает структуру антрациклинового соединения. Не ограничиваясь теорией, цитотоксичность этих соединений в некоторой степени может быть обусловлена ингибированием топоизомеразы. В некоторых из этих вариантов осуществления антрациклиновое соединение имеет структуру, описанную в Minotti, G., et al., «Anthracyclins: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity» *Pharmacol Rev.* (2004) 56(2): 185-229. В некоторых вариантах осуществления антрациклиновое соединение представляет собой доксорубин, идарубин, даунорубин, доксорубин пропилоксазолин (DPO), морфолинодоксорубин или цианоморфолинодоксорубин.

[627] В более предпочтительных вариантах осуществления соединение лекарственного препарата ауристатина, включенное в -D, представляет собой монометиладельтатин E (ММАЕ) или монометиладельтатин F (ММАF).

[628] В некоторых вариантах осуществления композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат представлена структурой:

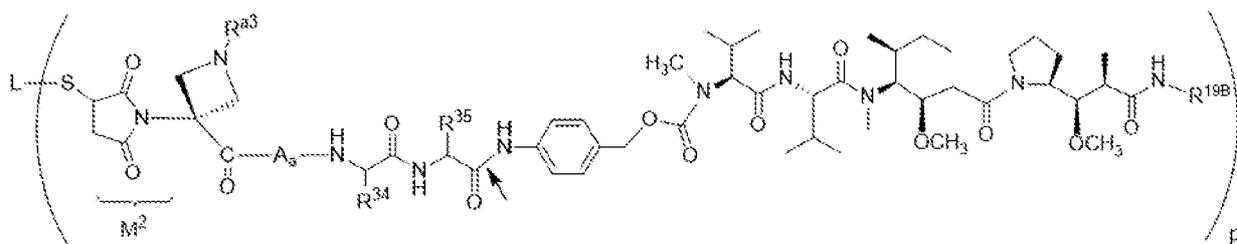


[629] и/или

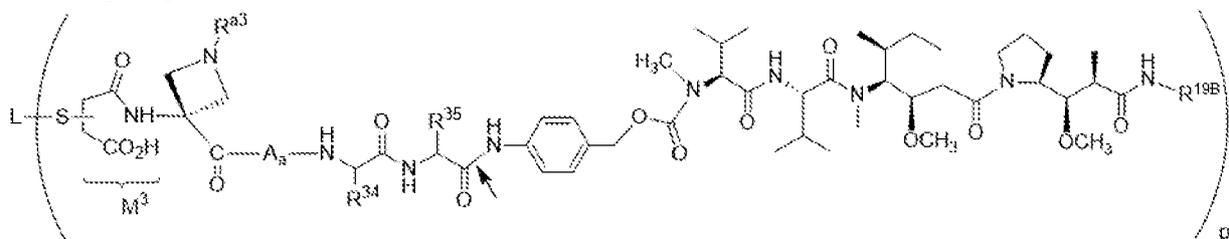


[630] когда нижний индекс a равен 1, так что A присутствует, где A представляет собой α -аминокислотный или β -аминокислотный остаток; R^{a3} представляет собой -H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный $-C_1$ - C_4 алкилен- $(C_6$ - C_{10} арил), $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_n-R^{PEG2}$; R^{PEG1} представляет собой C_1 - C_4 алкилен, R^{PEG2} представляет собой -H или C_1 - C_4 алкил; нижний индекс n находится в диапазоне от 1 до 36; и при этом основной атом азота, связанный с R^{a3} необязательно протонирован; R^{19B} представляет собой $-CH(CH_3)-CH(OH)-Ph$, $-CH(CO_2H)-CH(OH)-CH_3$ или $-CH(CO_2H)-CH_2Ph$; R^{34} представляет собой изопропил и R^{35} представляет собой метил или $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$.

[631] В некоторых вариантах осуществления композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат представлена структурой:

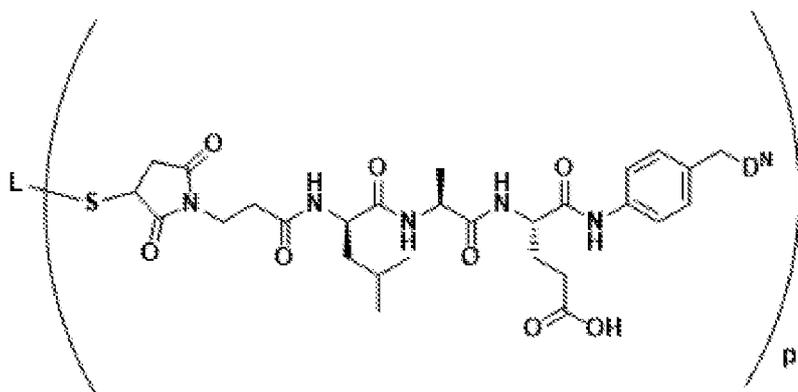


[632] и/или



[633] когда нижний индекс a равен 1, так что A присутствует, где A представляет собой α -аминокислотный или β -аминокислотный остаток; R^{a3} представляет собой $-H$, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный $-C_1$ - C_4 алкилен- $(C_6$ - C_{10} арил), $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_n-R^{PEG2}$; R^{PEG1} представляет собой C_1 - C_4 алкилен, R^{PEG2} представляет собой $-H$ или C_1 - C_4 алкил; нижний индекс n' находится в диапазоне от 1 до 36; и при этом основной атом азота, связанный с R^{a3} необязательно протонирован; R^{19B} представляет собой $-CH(CH_3)-CH(OH)-Ph$, $-CH(CO_2H)-CH(OH)-CH_3$ или $-CH(CO_2H)-CH_2Ph$; R^{34} представляет собой изопропил и R^{35} представляет собой метил или $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$.

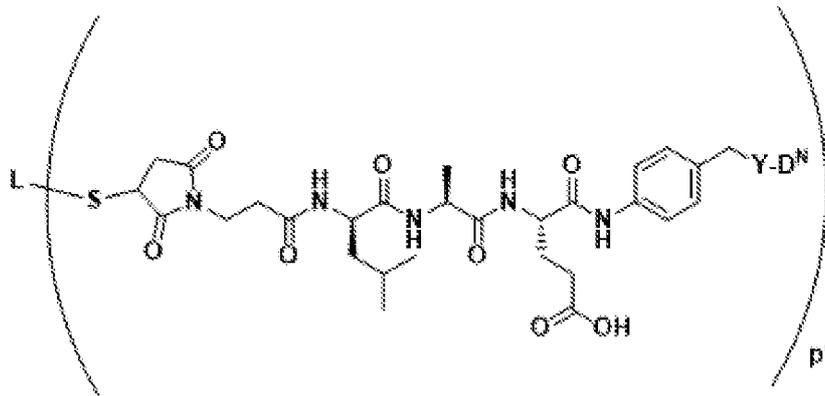
[634] В некоторых вариантах осуществления соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат представлено:



где D^N представляет собой соединение по формуле **D**, **D1a**, **D1b**, **D1a-I**, **D1a-II**, **D1a-III**, **D1a-IV**, **D1a-V**, **D1a-VI**, **D1a-VII**, **D1a-VIII**, **D1a-IX**, **D1a-X**, **D1a-IIa**, **D1a-IIb**, **D1a-IVa**, **D1a-IVb**, **D1a-Xa**, **D1a-XI**, **D1a-XII**, **D1a-XIII**, **D1a-XIV**, **D1a-XV**, **D1a-XVI**, **D1b-I**, **D1b-II**, **D1b-III**, **D1b-IV**, **D1b-V**, **D1b-VI**, **D1b-VII**, **D1b-VIII**, **D1b-IX**, **D1b-X**, **D1b-IIa**, **D1b-IIb**, **D1b-IVa**, **D1b-IVb**, **D1b-Xa**, **D1b-XI**, **D1b-XII**, **D1b-XIII**, **D1b-XIV**, **D1b-XV** или **D1b-XVI**, или любой их вариант, описанный в данном документе, или соединение из таблицы 1 или таблицы 2.

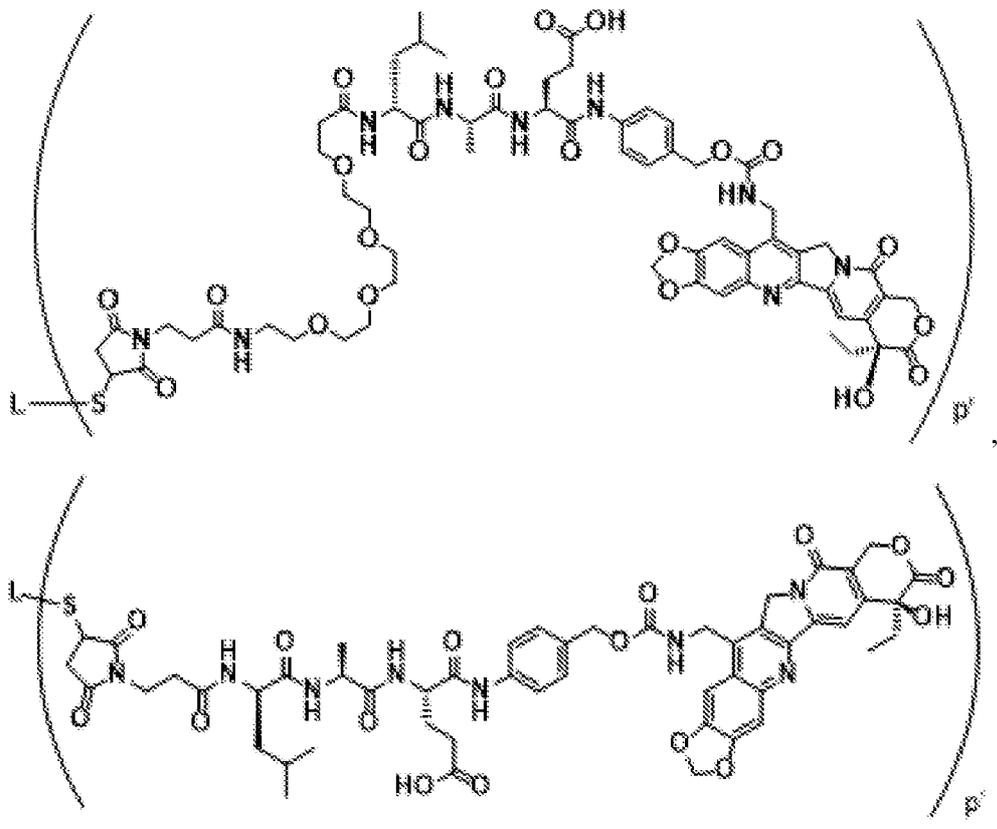
[635] В некоторых вариантах осуществления соединения конъюгата лиганд-

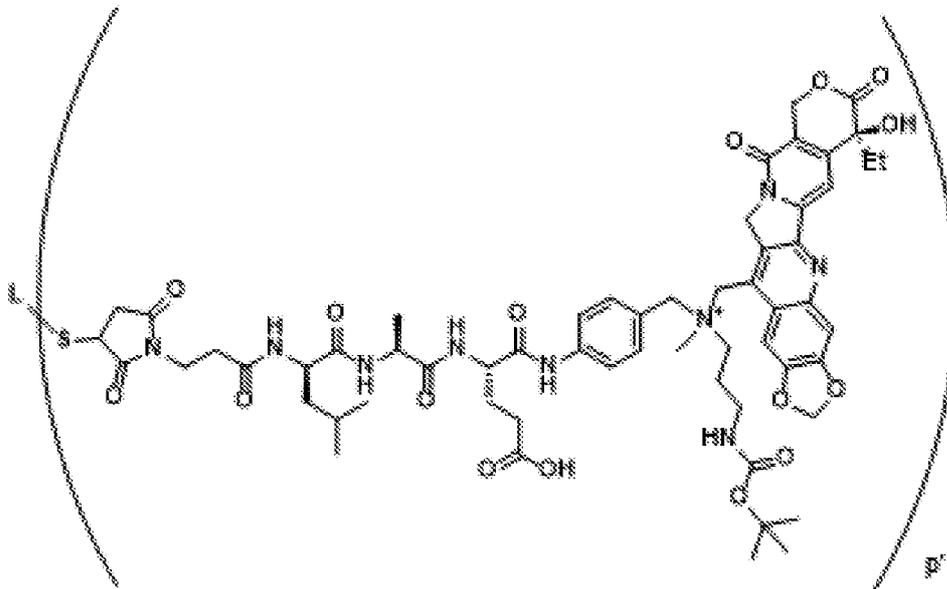
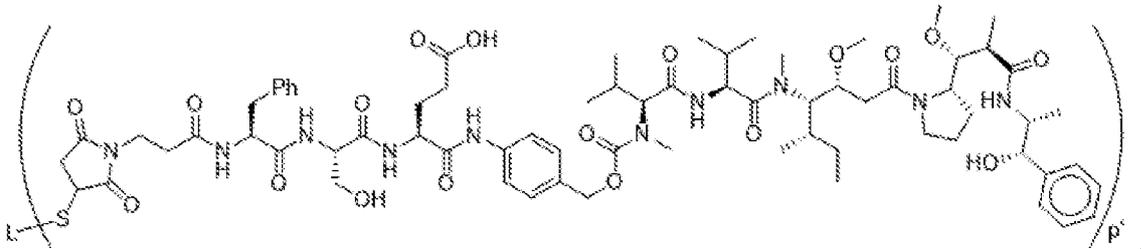
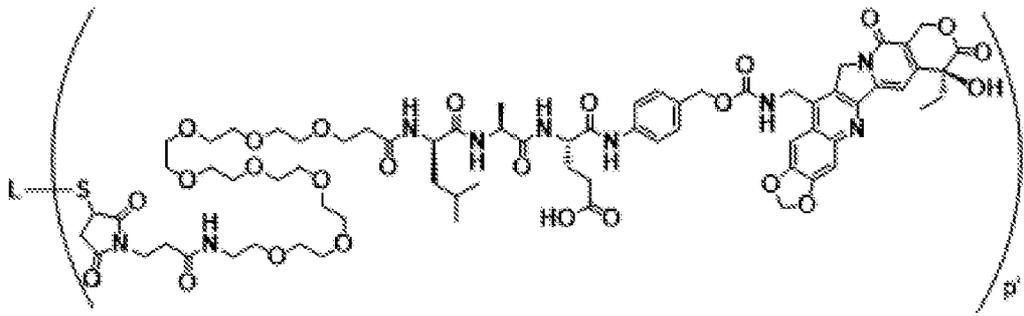
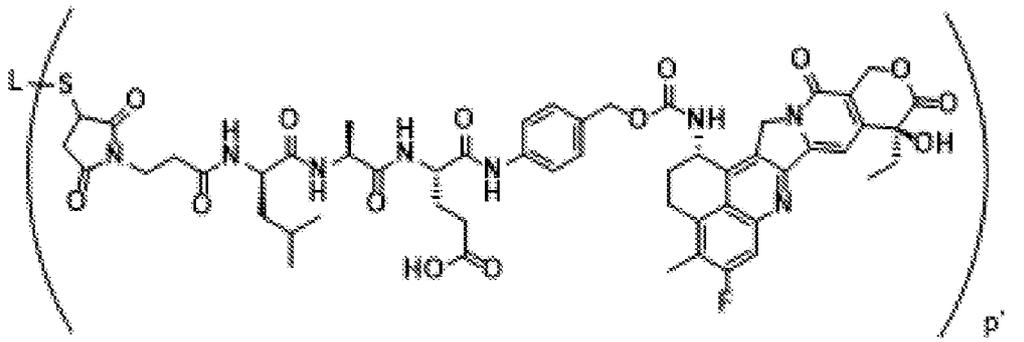
лекарственный препарат представлено:

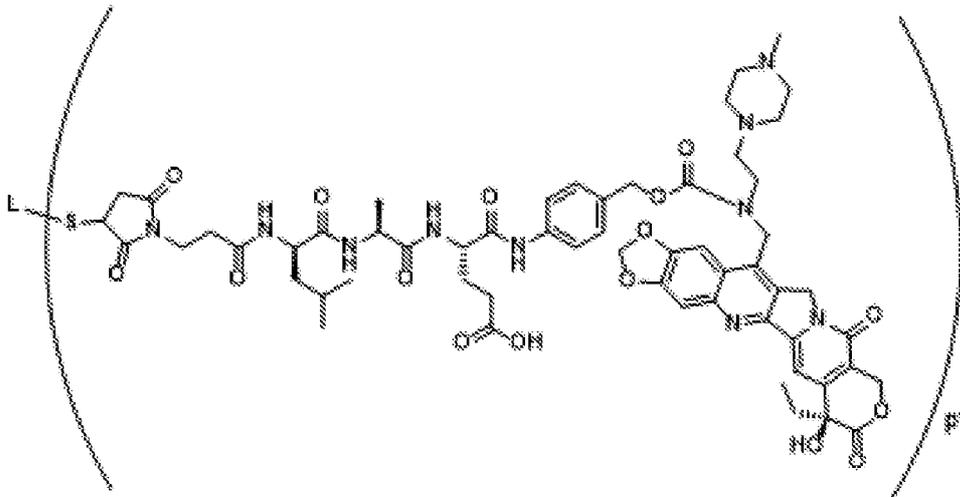
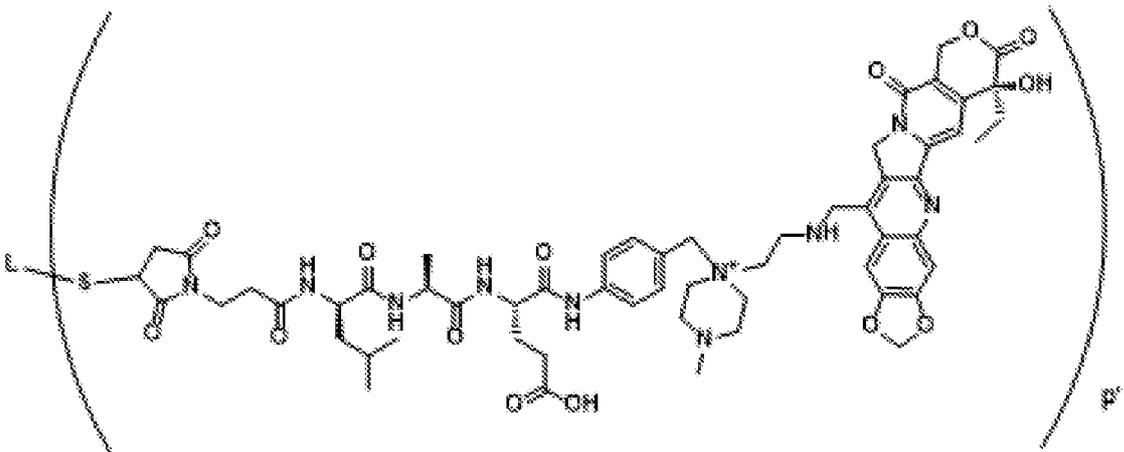
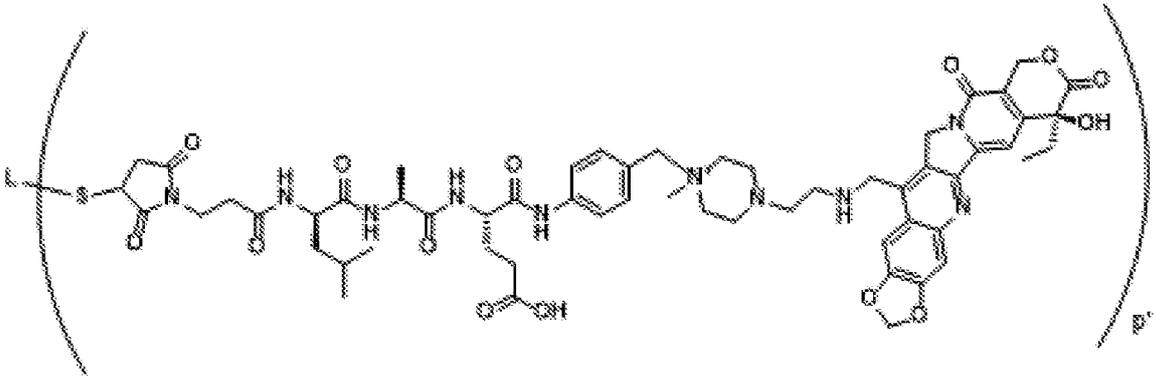
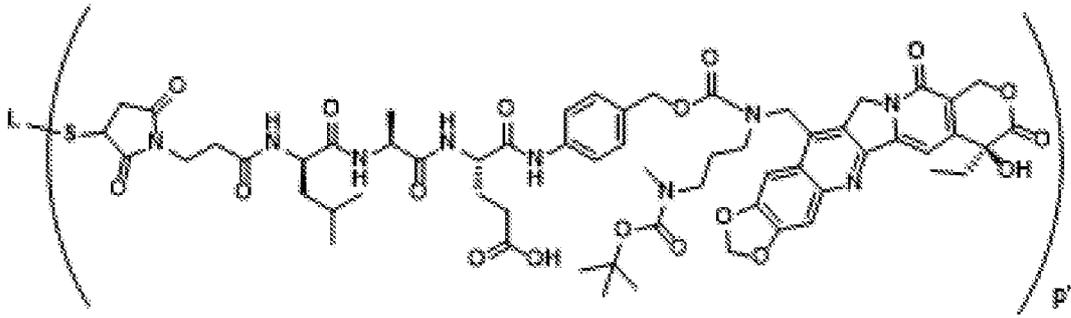


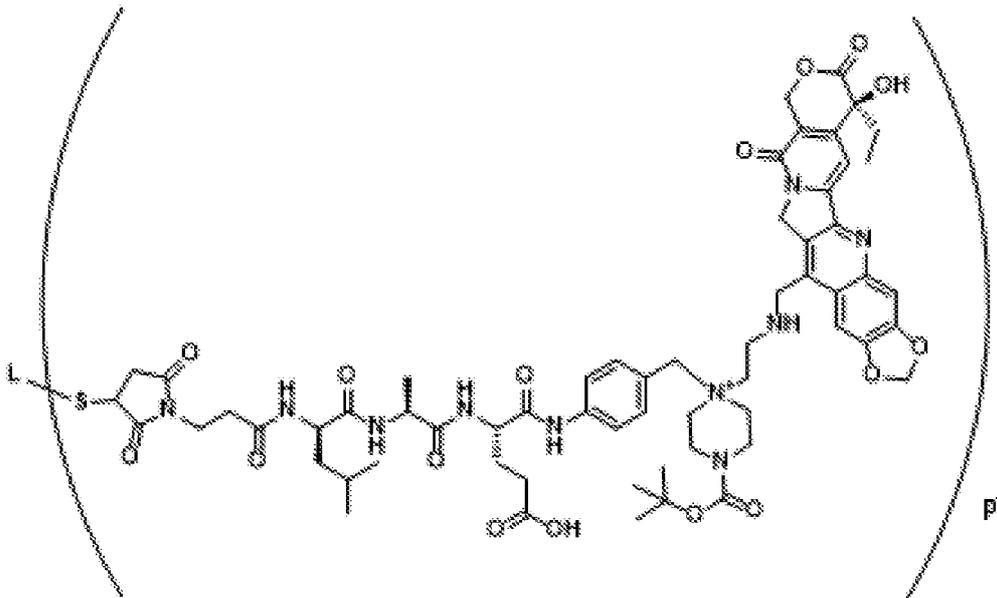
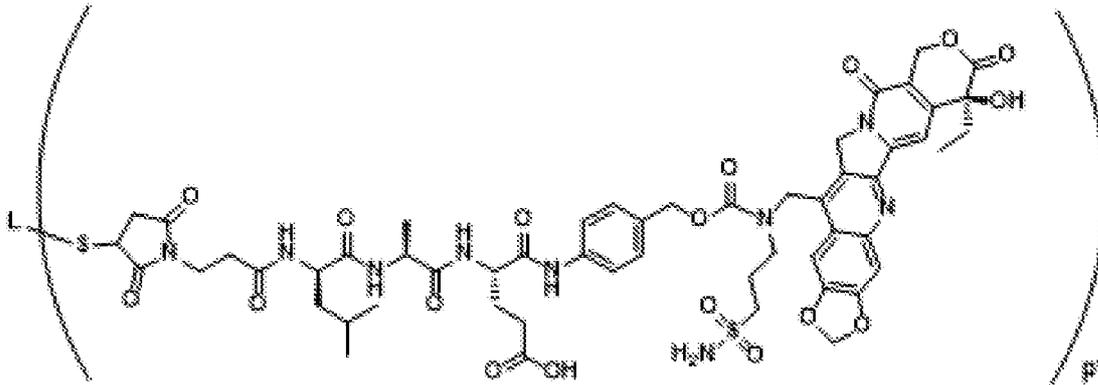
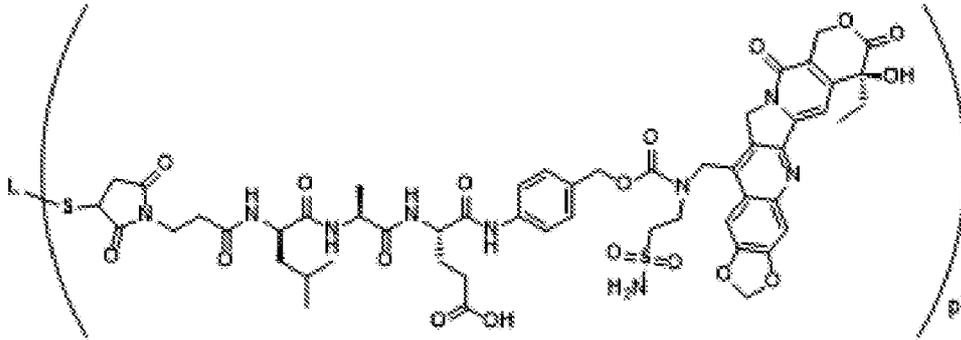
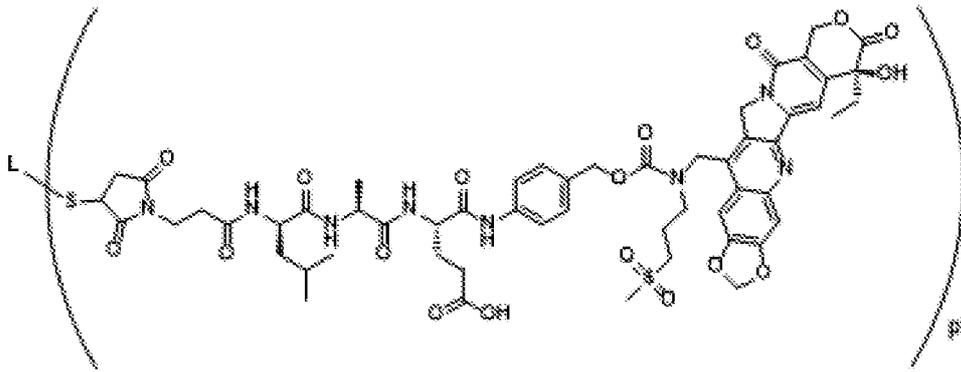
где Y представляет собой спейсерное звено, а D^N представляет собой соединение по формуле **D**, **D1a**, **D1b**, **D1a-I**, **D1a-II**, **D1a-III**, **D1a-IV**, **D1a-V**, **D1a-VI**, **D1a-VII**, **D1a-VIII**, **D1a-IX**, **D1a-X**, **D1a-IIa**, **D1a-IIb**, **D1a-IVa**, **D1a-IVb**, **D1a-Xa**, **D1a-XI**, **D1a-XII**, **D1a-XIII**, **D1a-XIV**, **D1a-XV**, **D1a-XVI**, **D1b-I**, **D1b-II**, **D1b-III**, **D1b-IV**, **D1b-V**, **D1b-VI**, **D1b-VII**, **D1b-VIII**, **D1b-IX**, **D1b-X**, **D1b-IIa**, **D1b-IIb**, **D1b-IVa**, **D1b-IVb**, **D1b-Xa**, **D1b-XI**, **D1b-XII**, **D1b-XIII**, **D1b-XIV**, **D1b-XV** или **D1b-XVI**, или любой их вариант, описанный в данном документе, или соединение из таблицы 1 или таблицы 2.

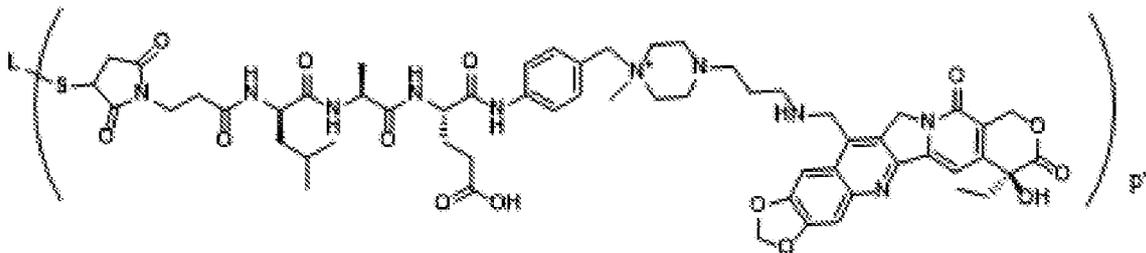
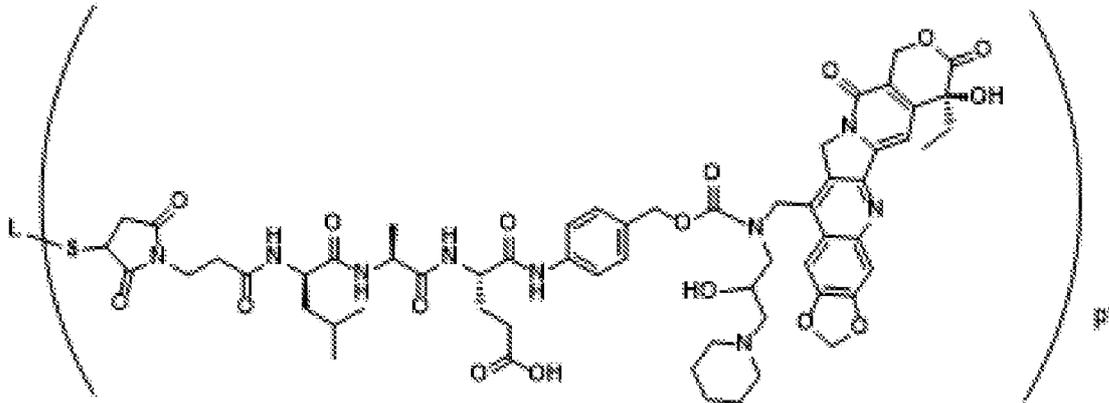
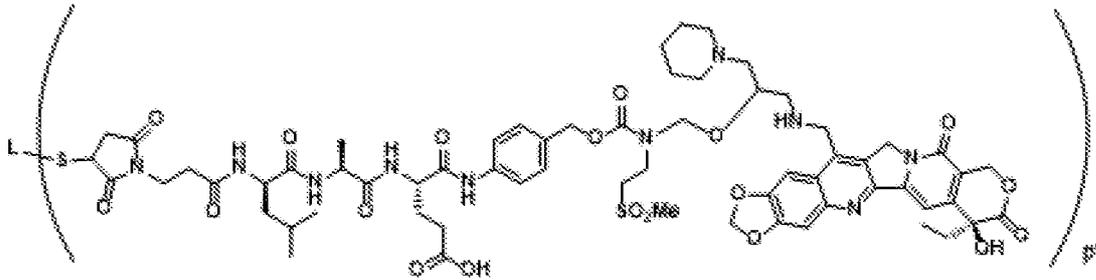
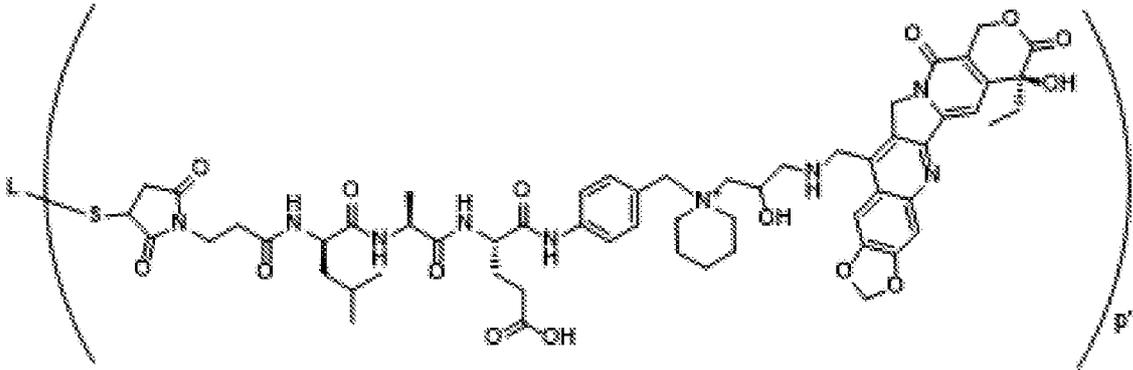
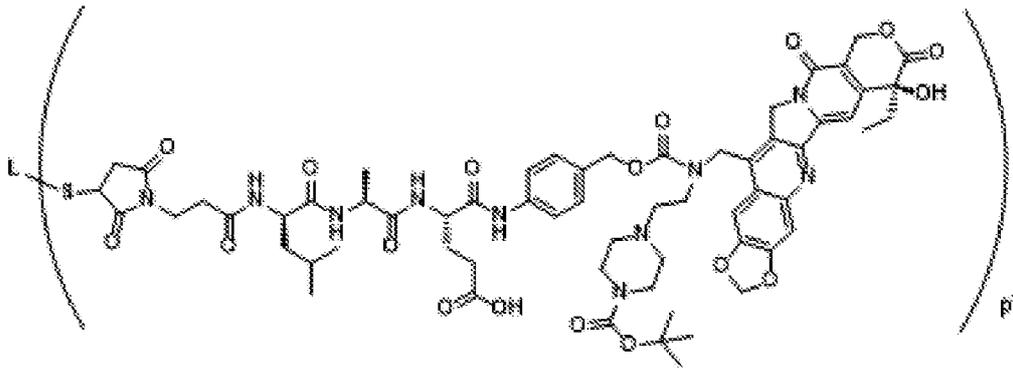
[636] В некоторых вариантах осуществления соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат представлено:

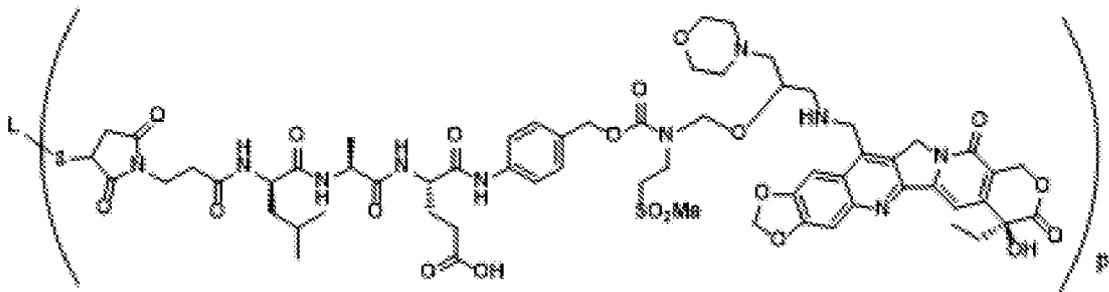
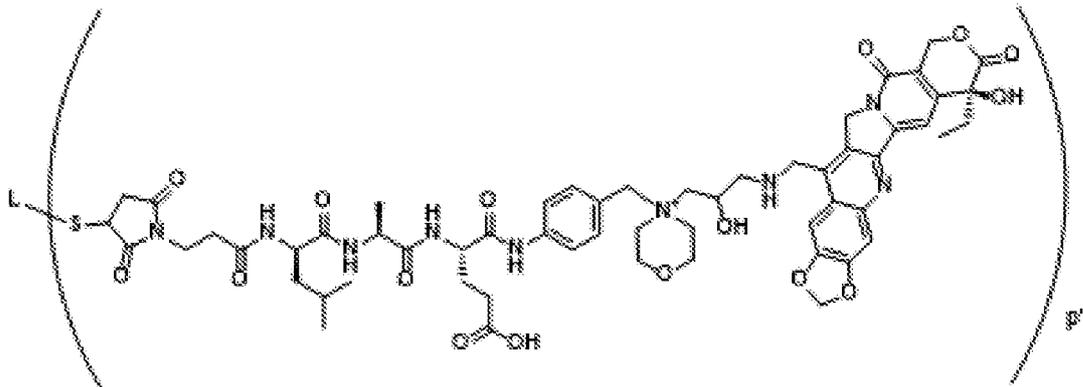
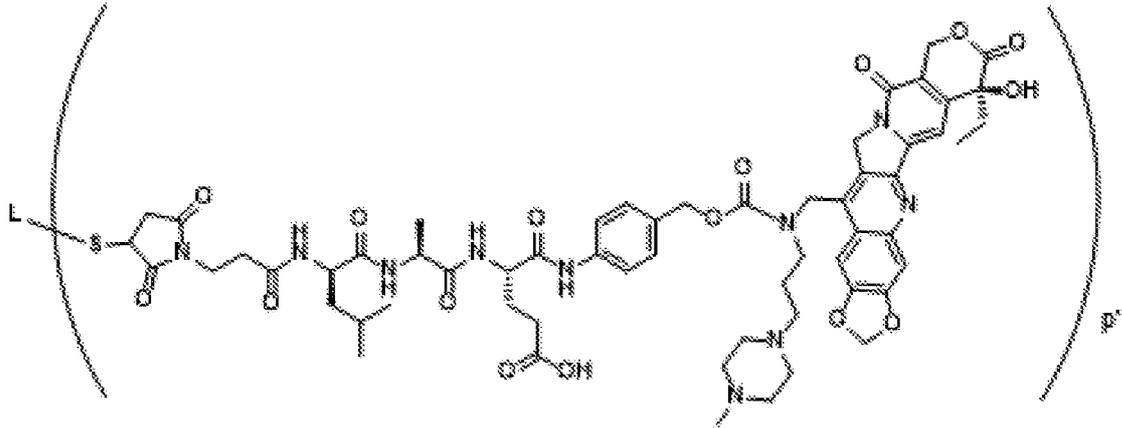
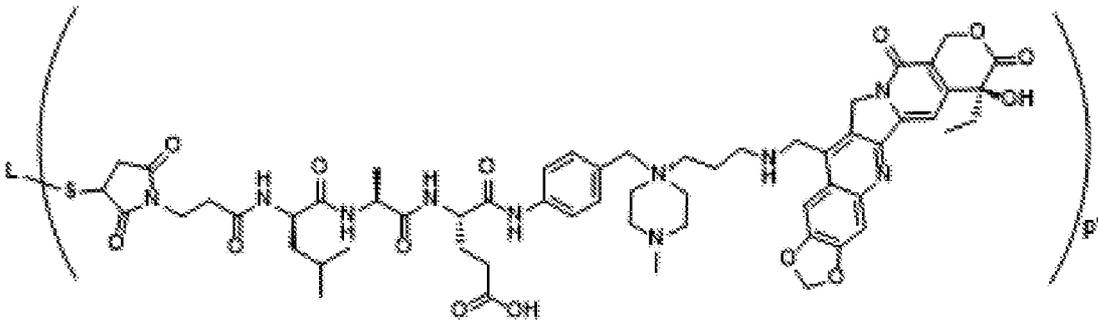


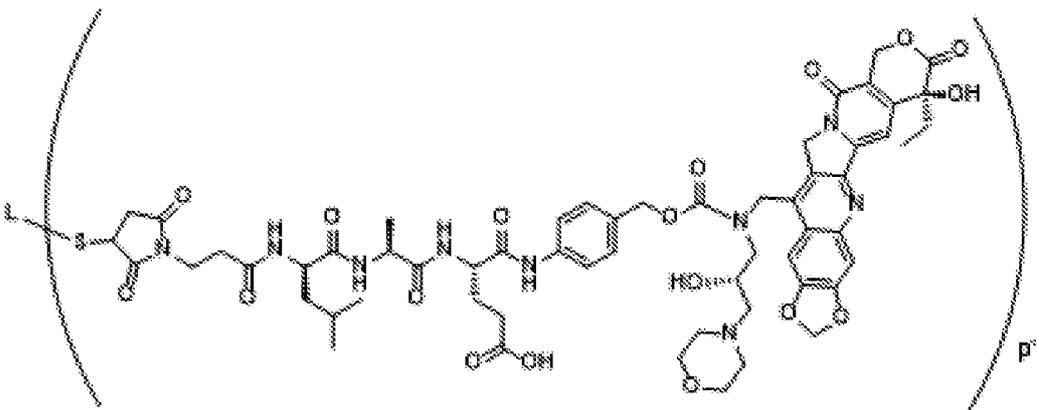
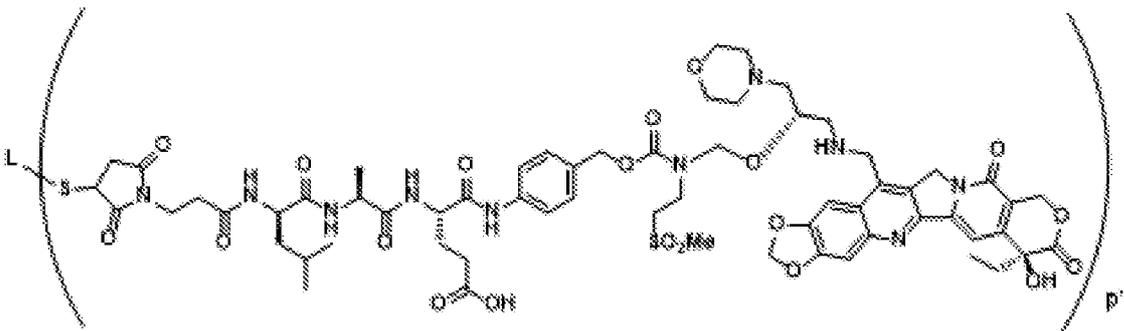
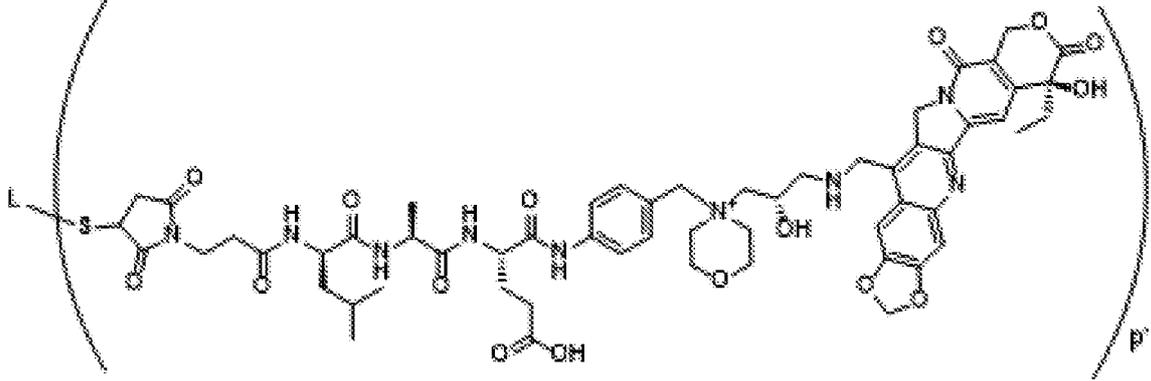
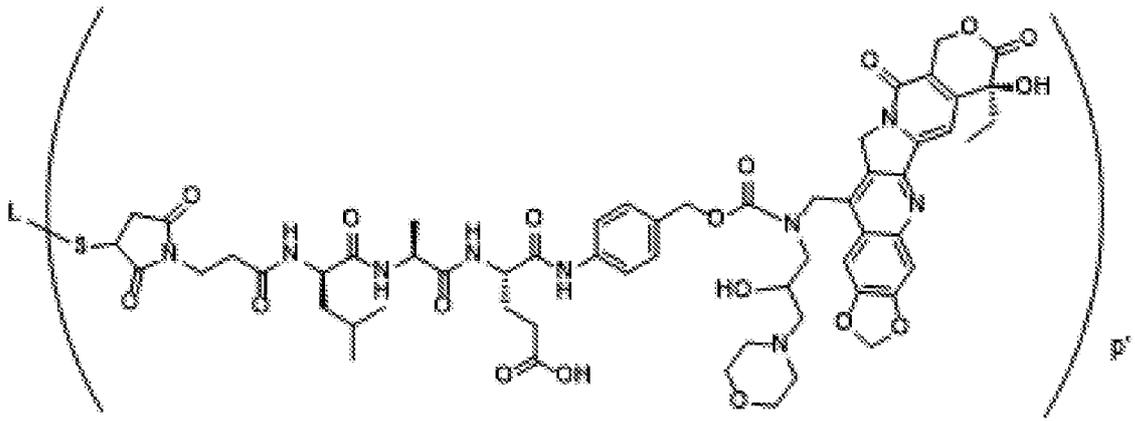


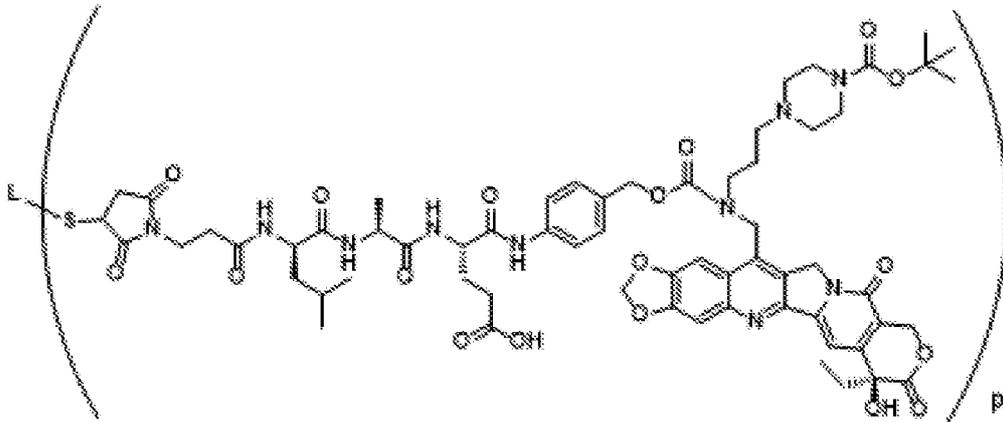
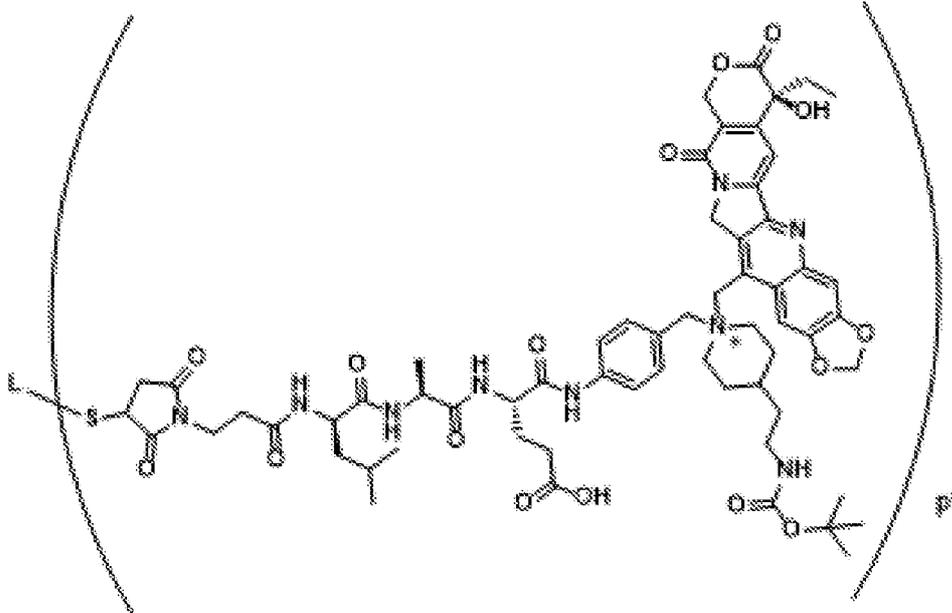
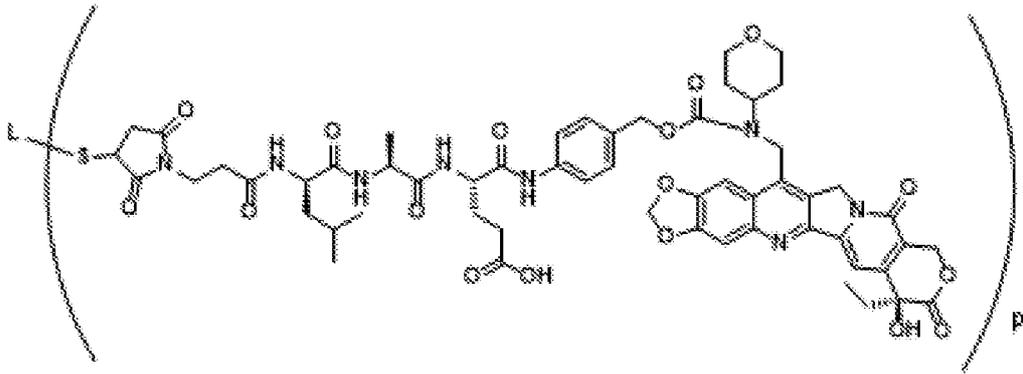


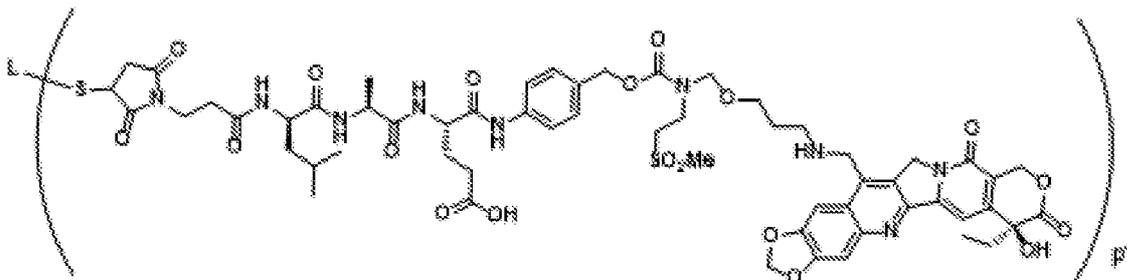
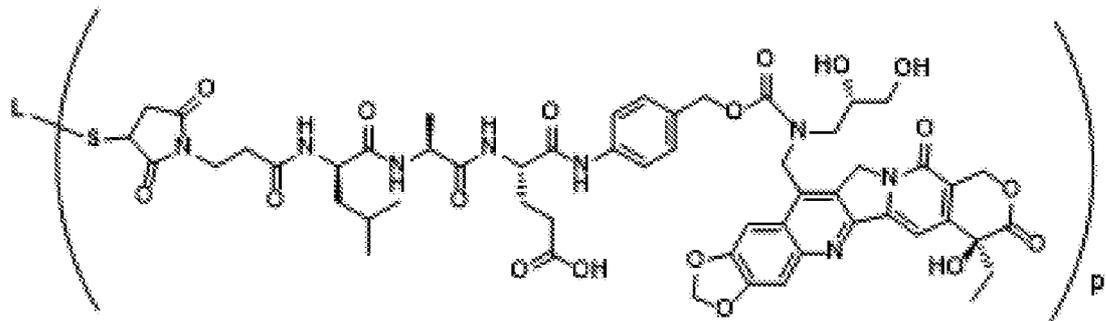
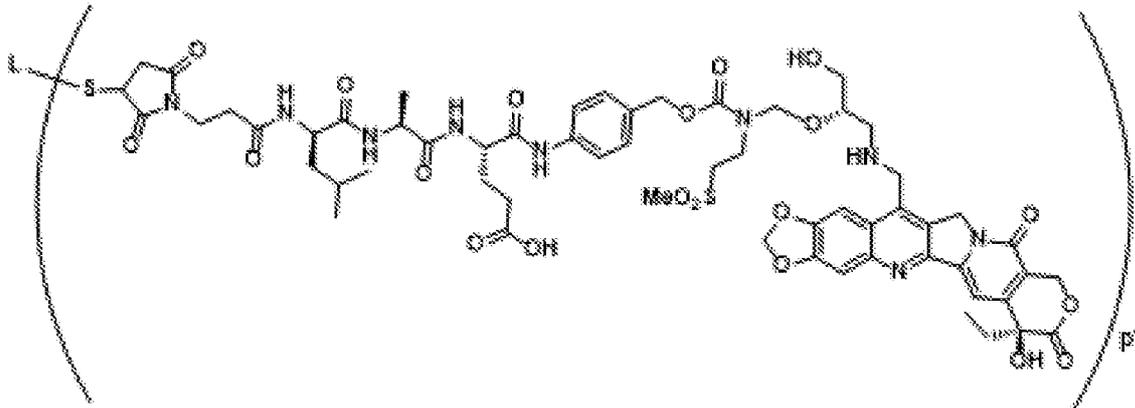
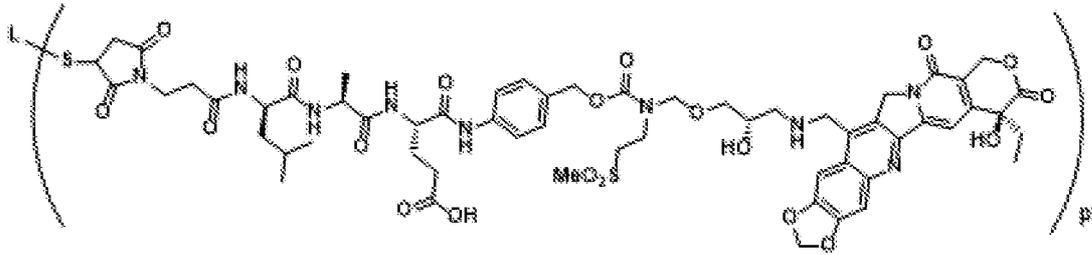
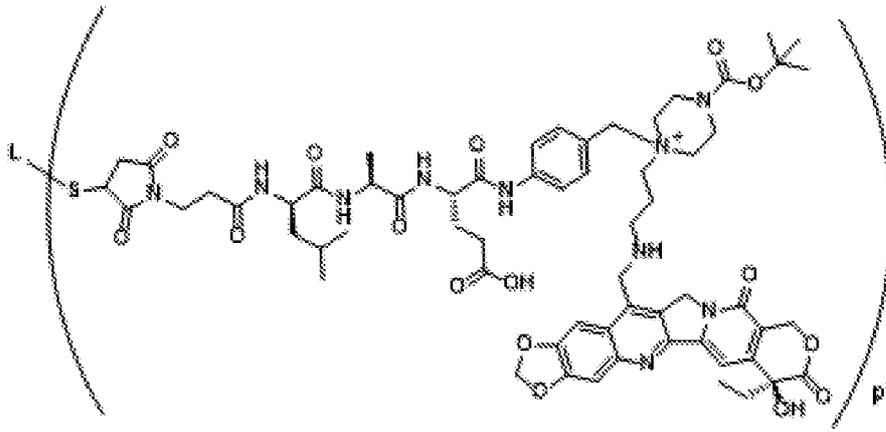


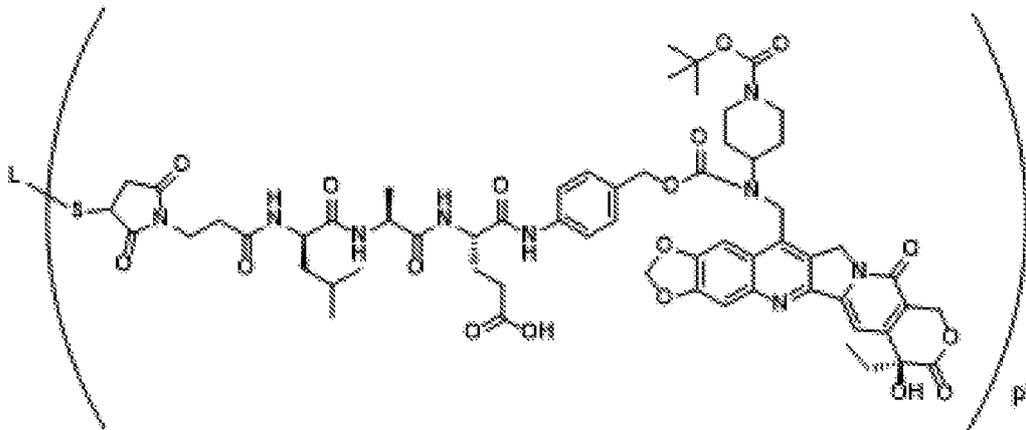
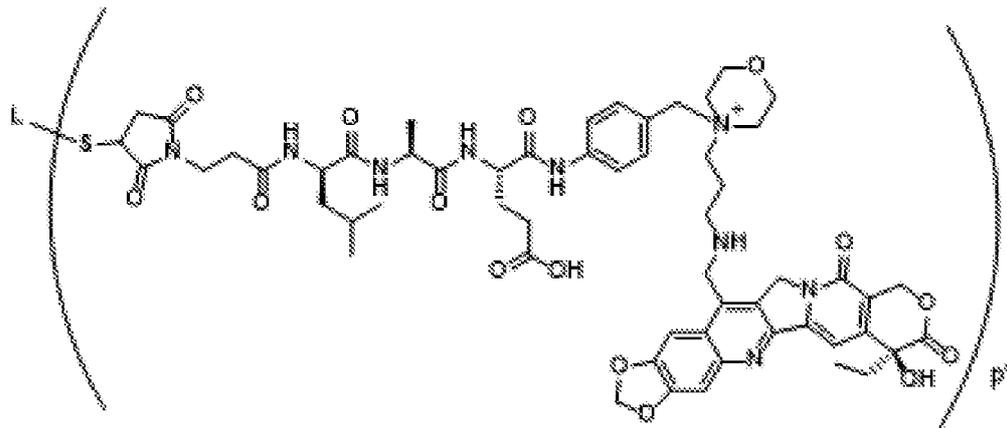
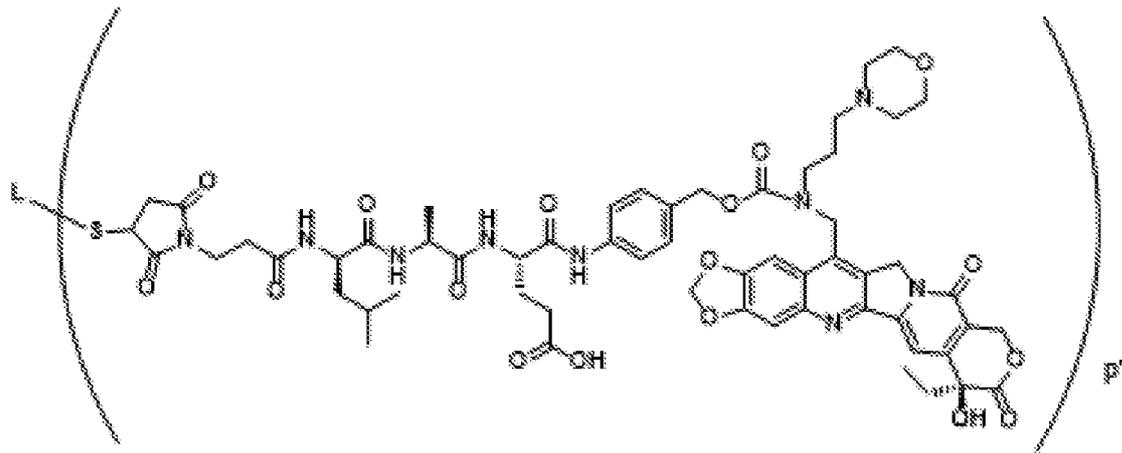
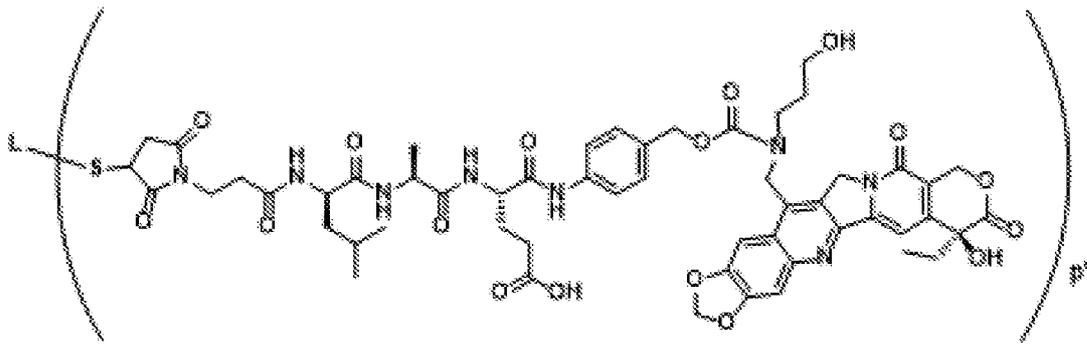


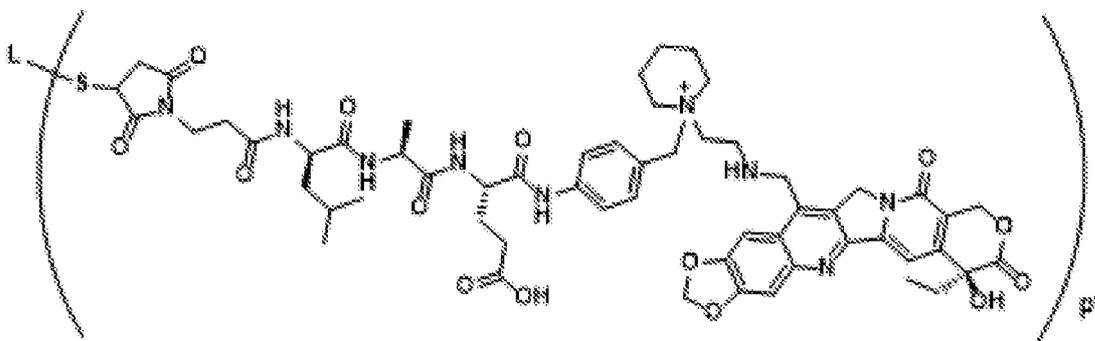
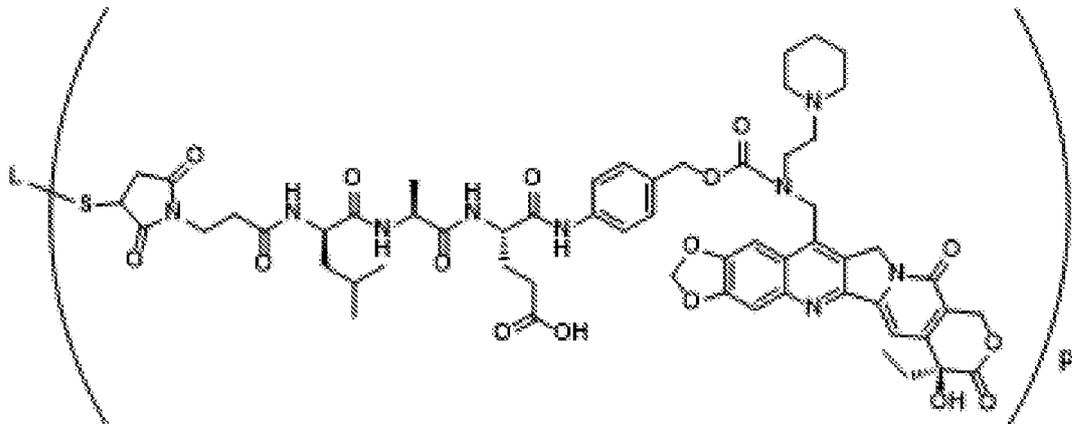
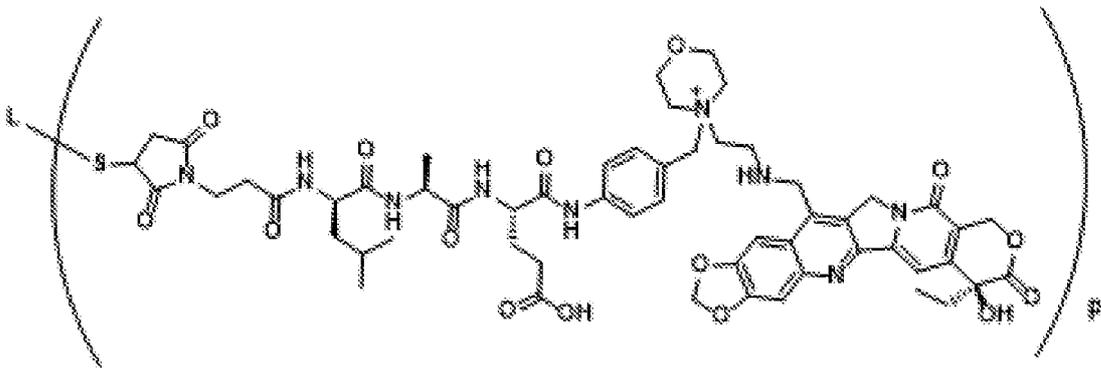
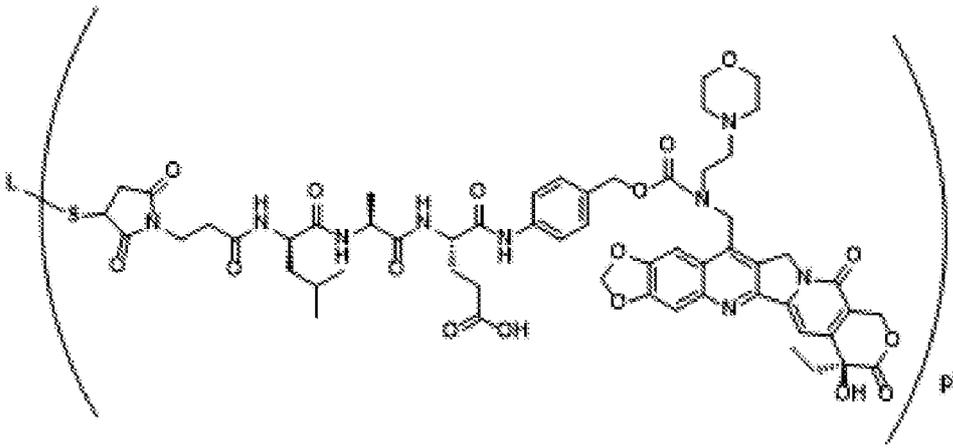


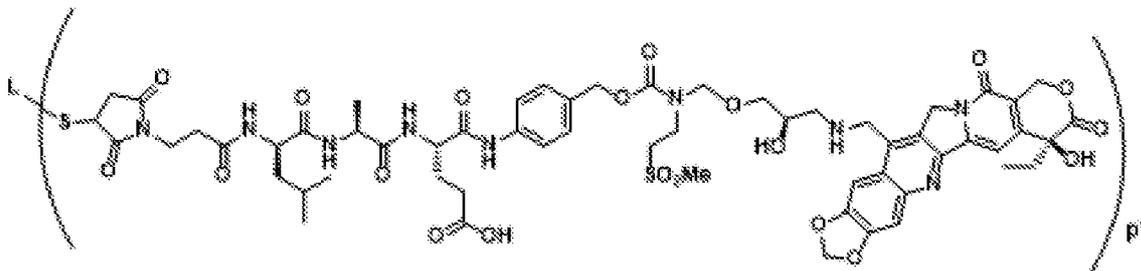
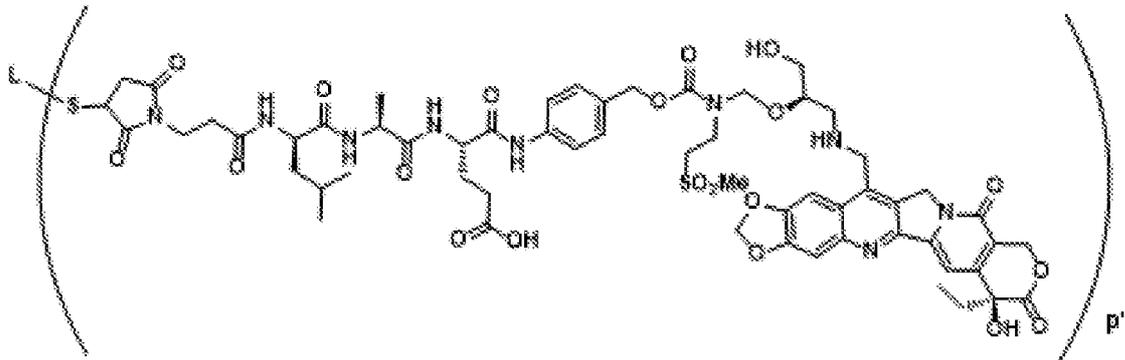
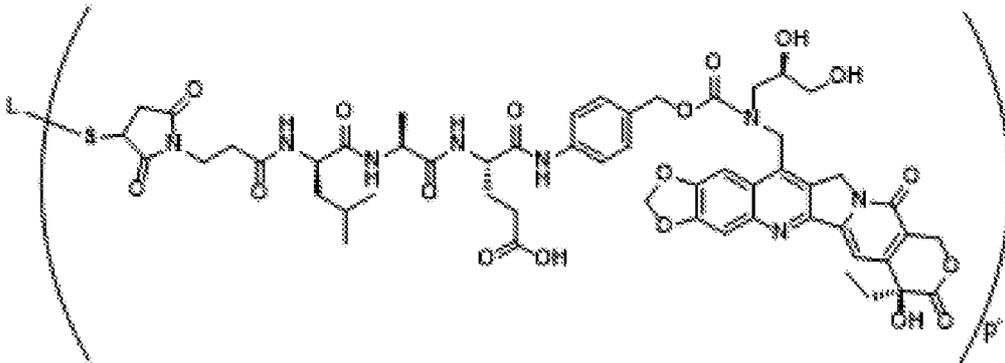
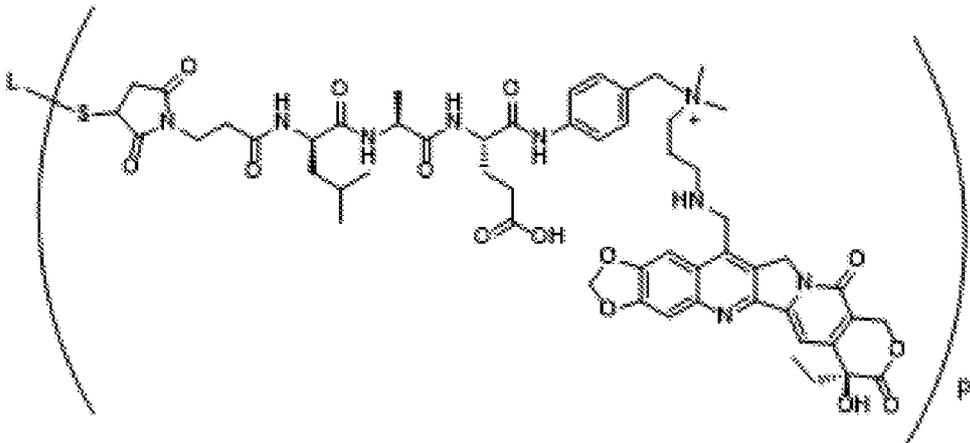
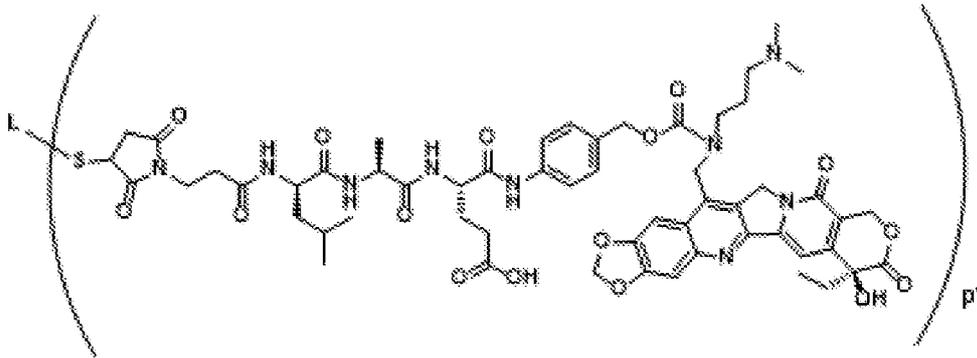


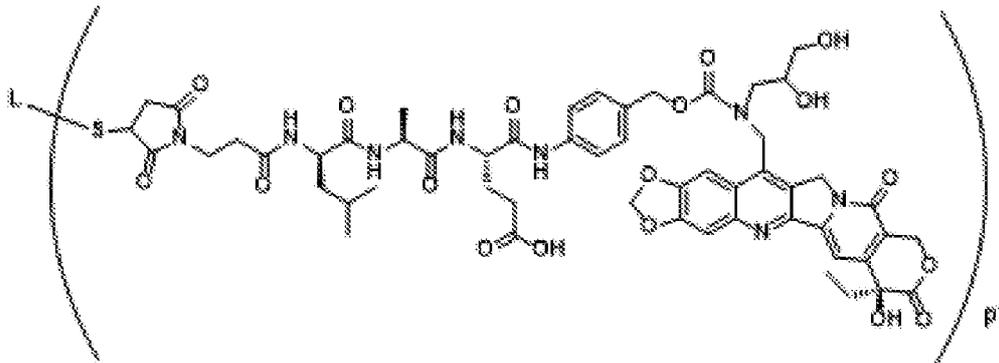
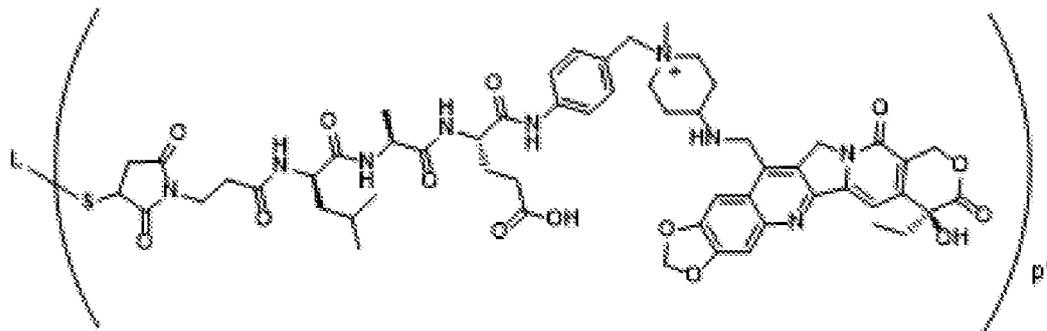
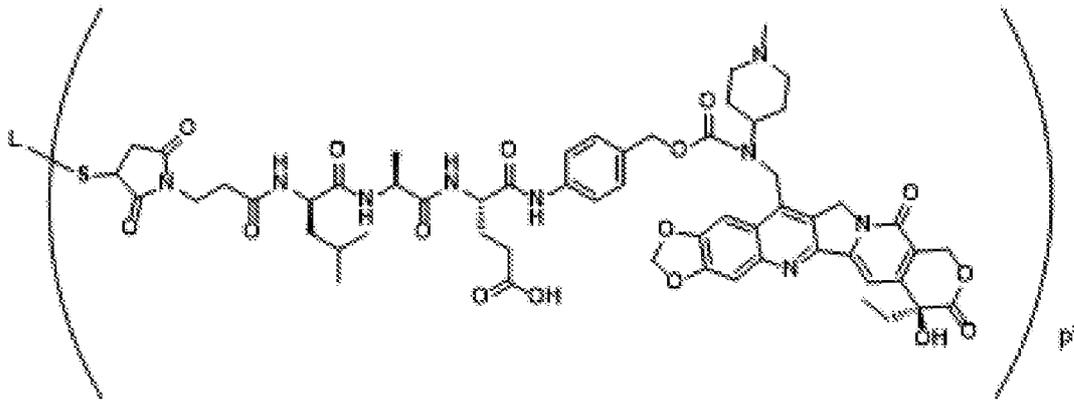
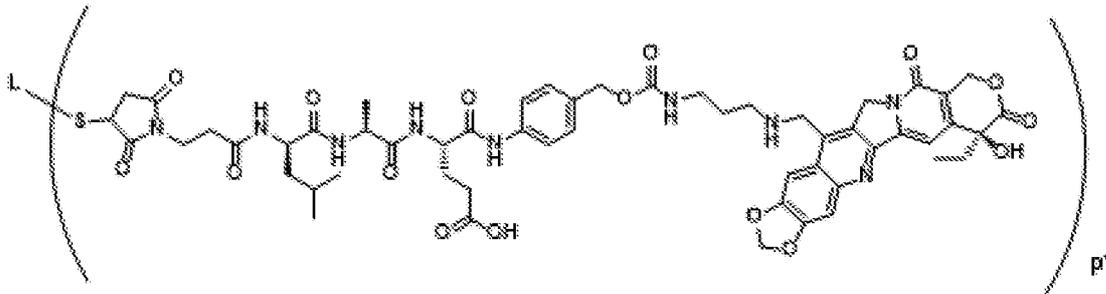
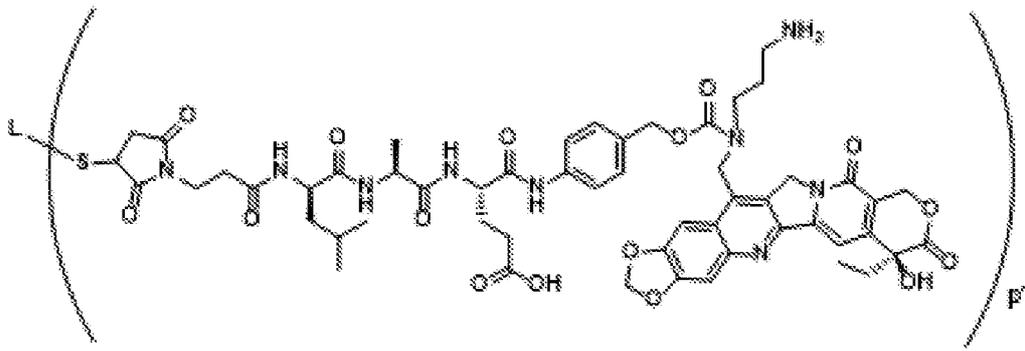


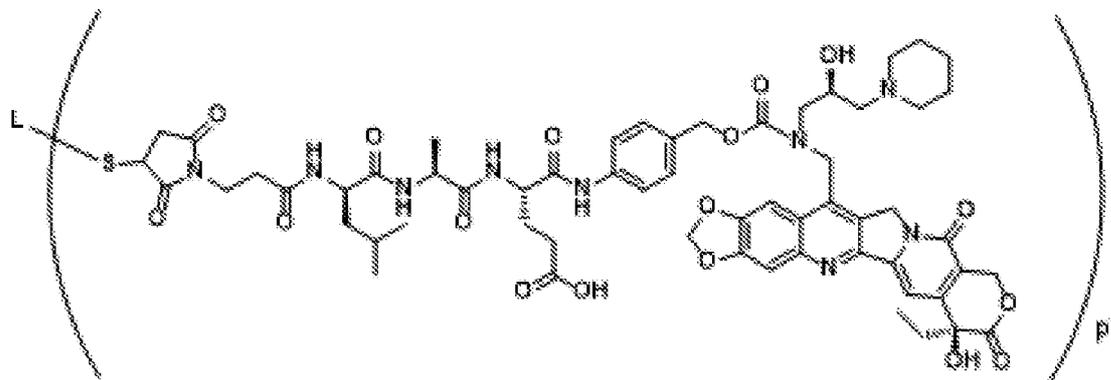
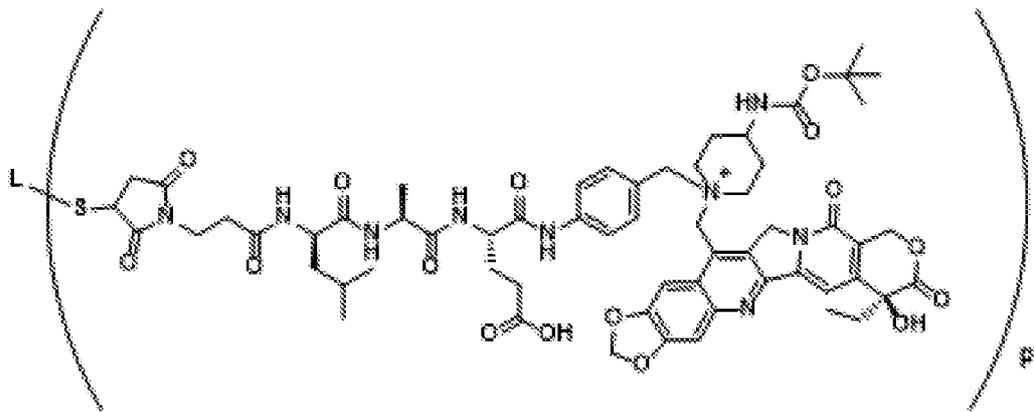
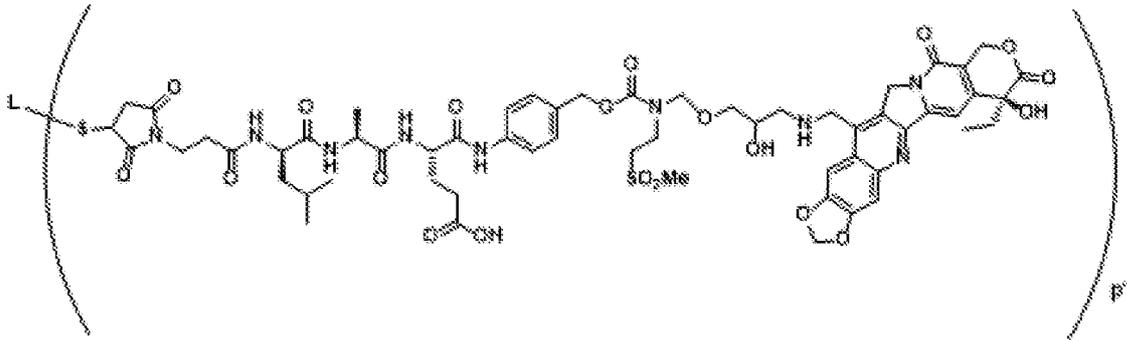
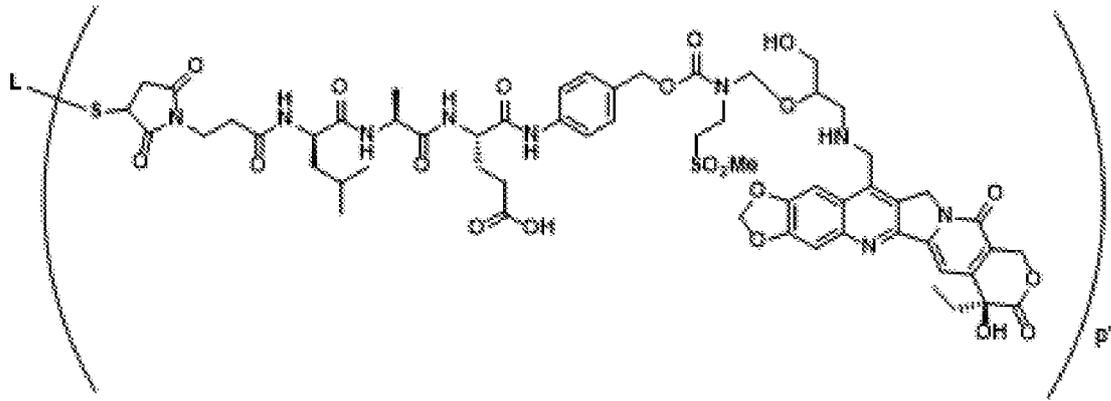


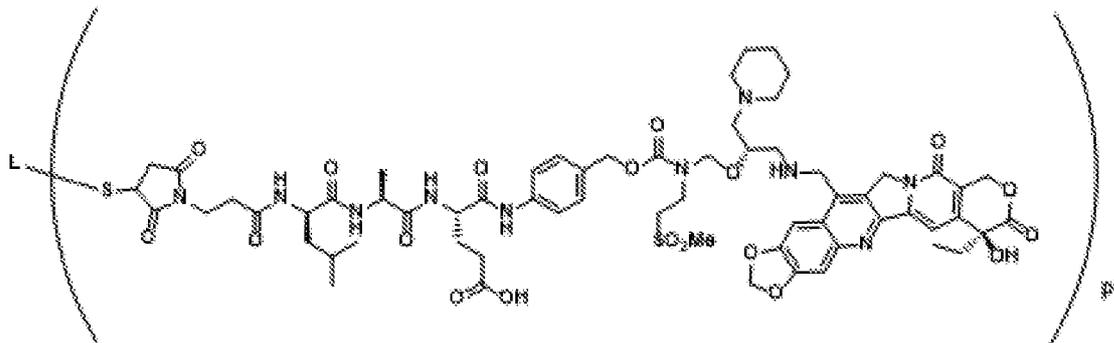
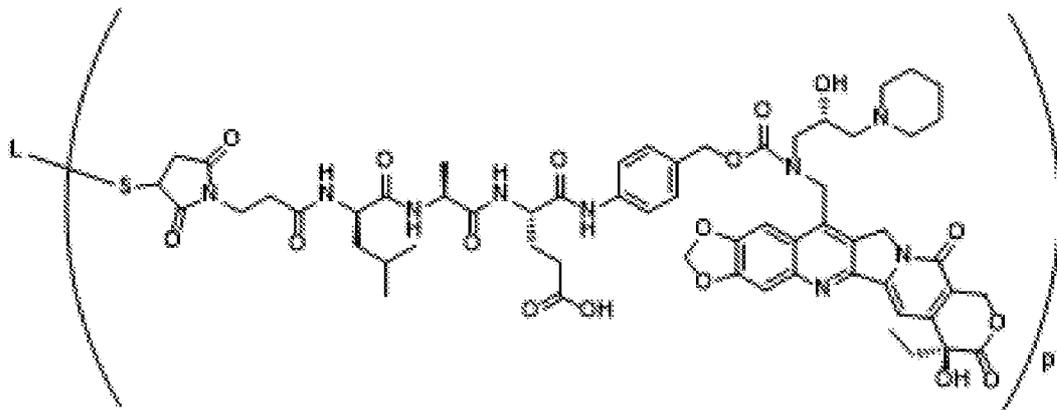
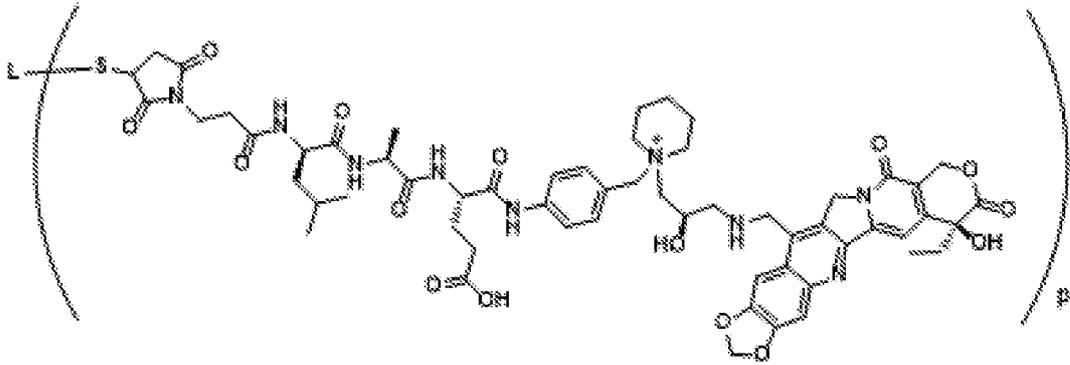
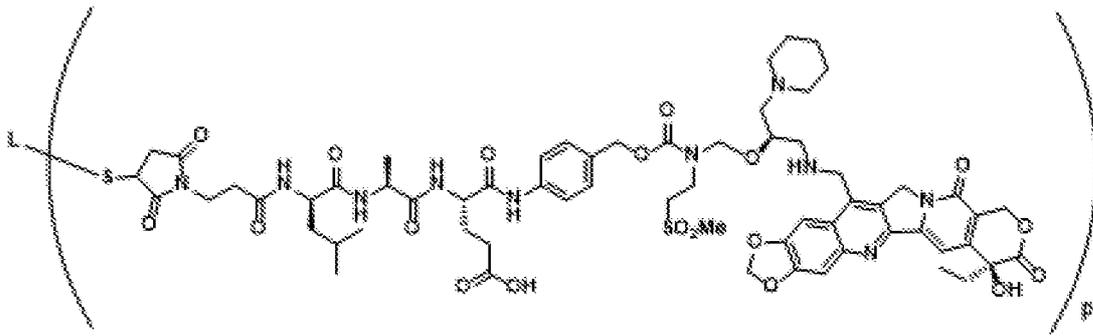


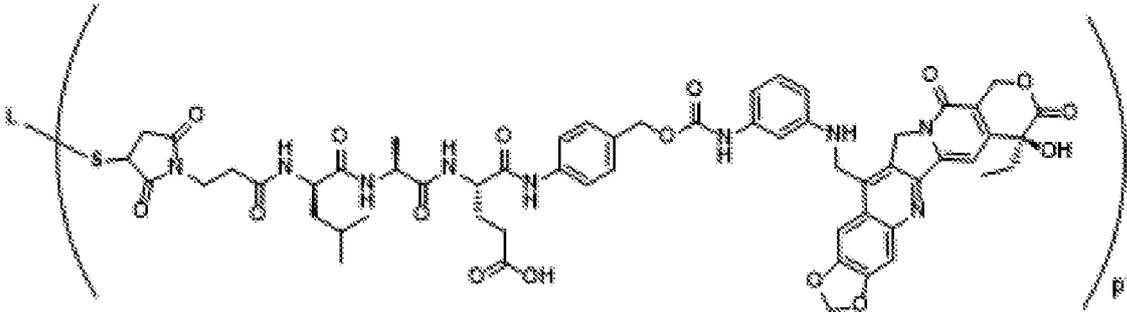
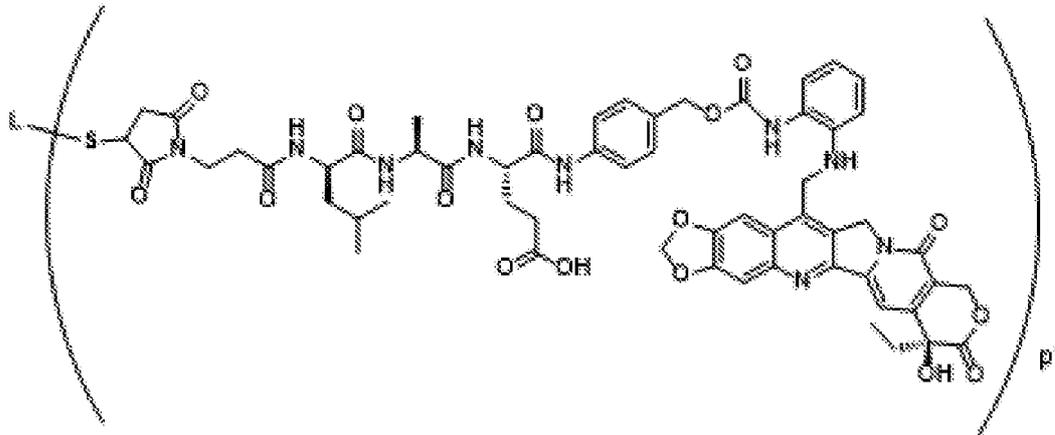
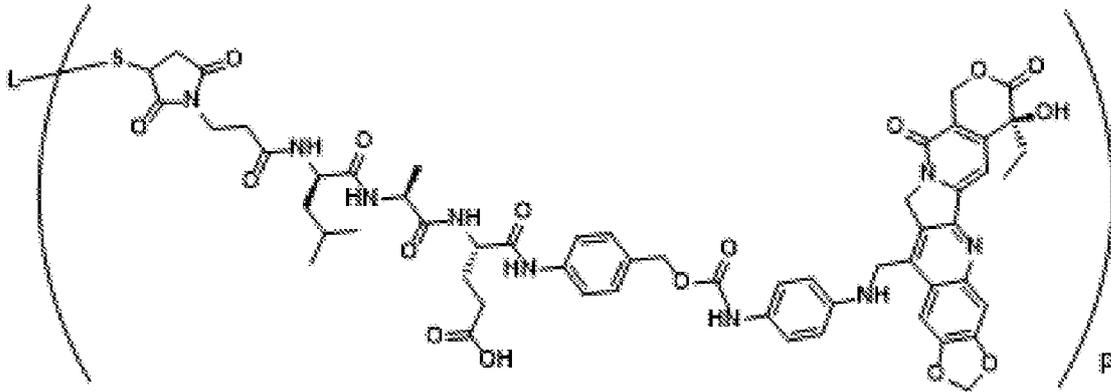
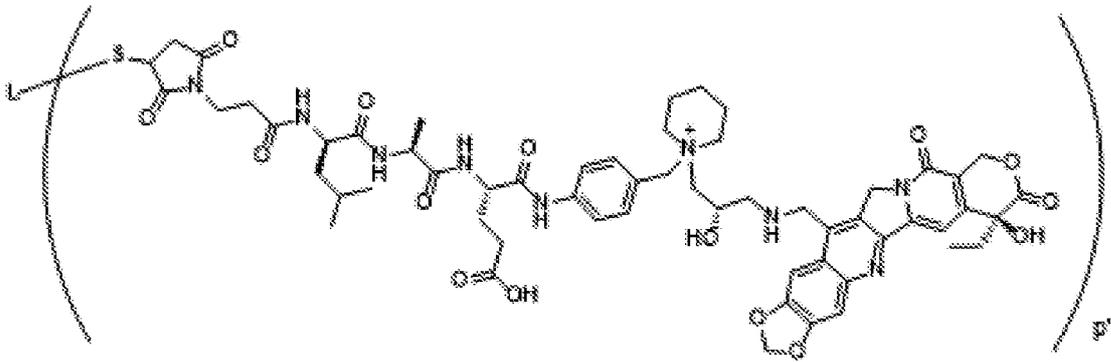


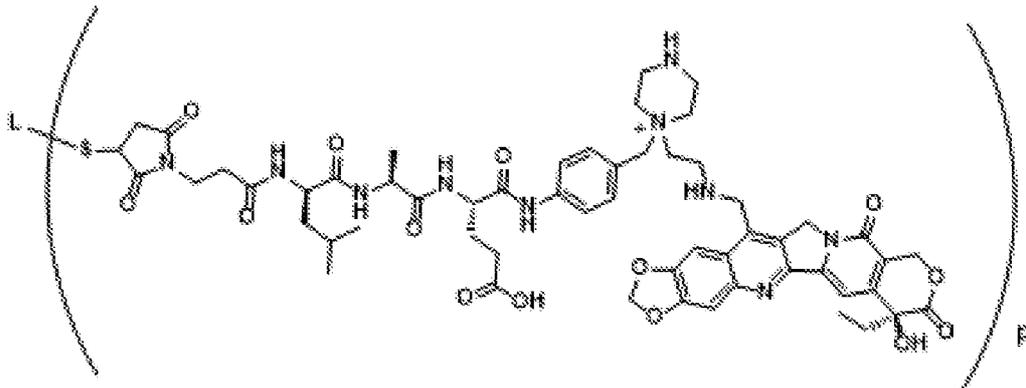
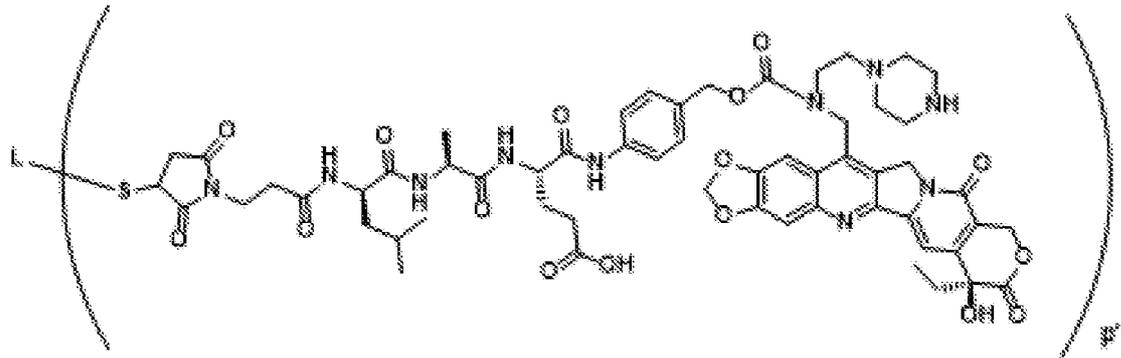
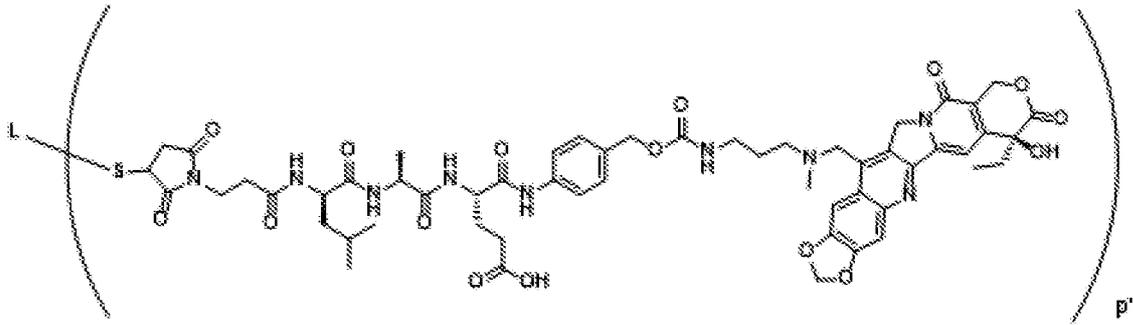
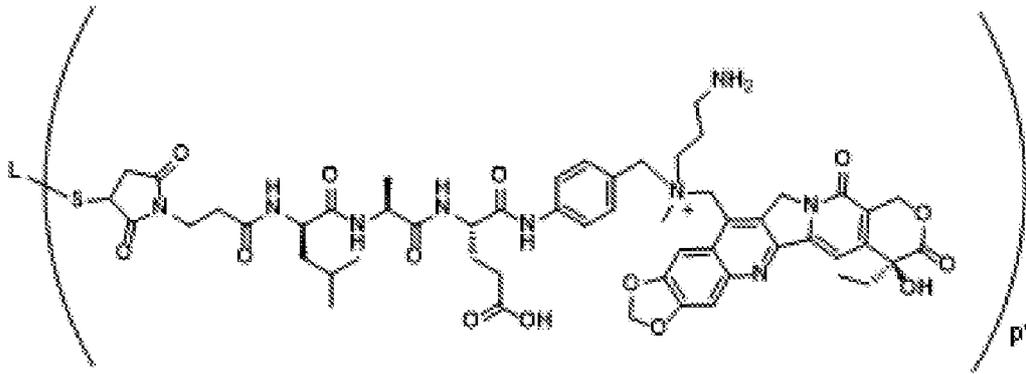


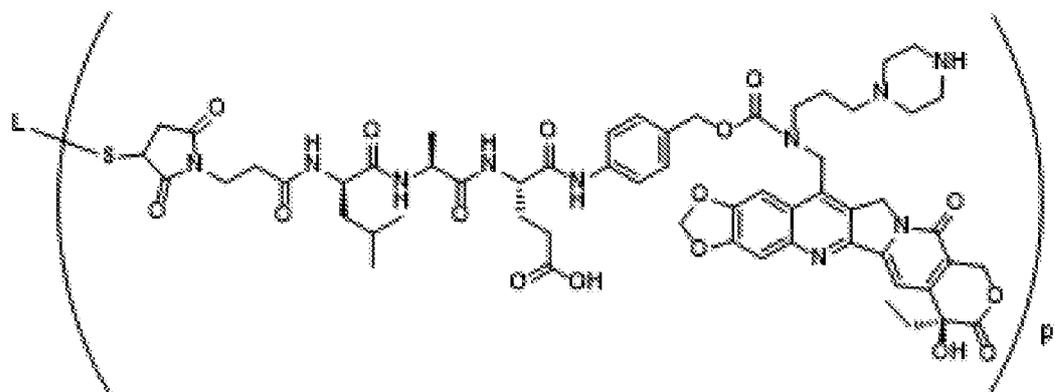
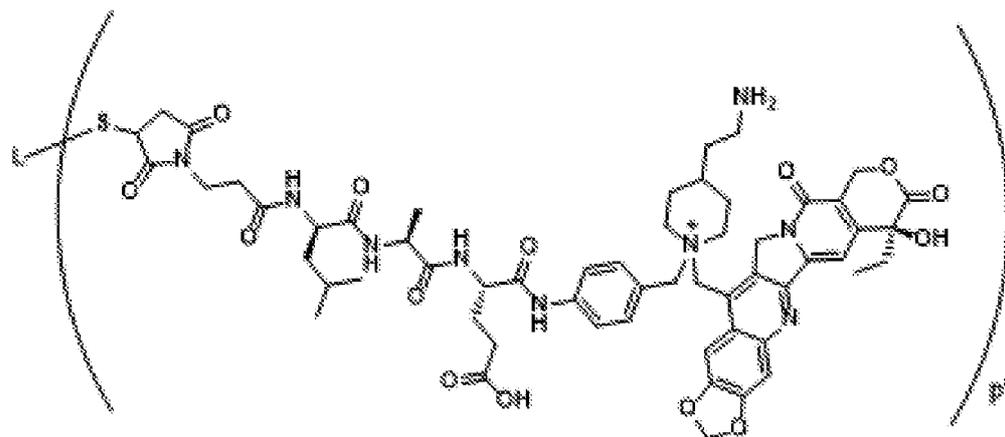
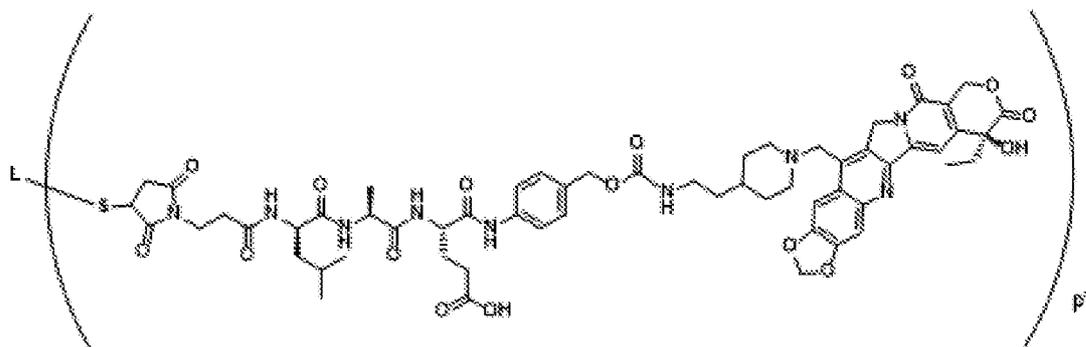
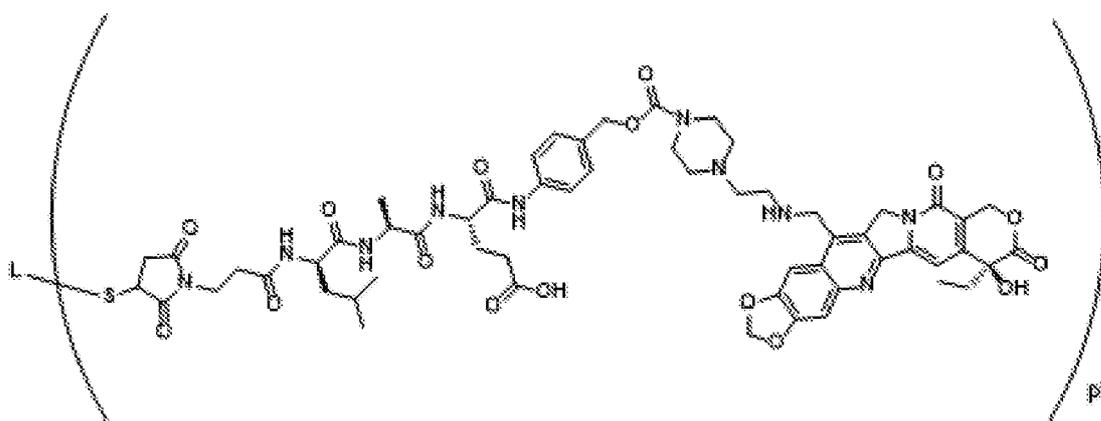


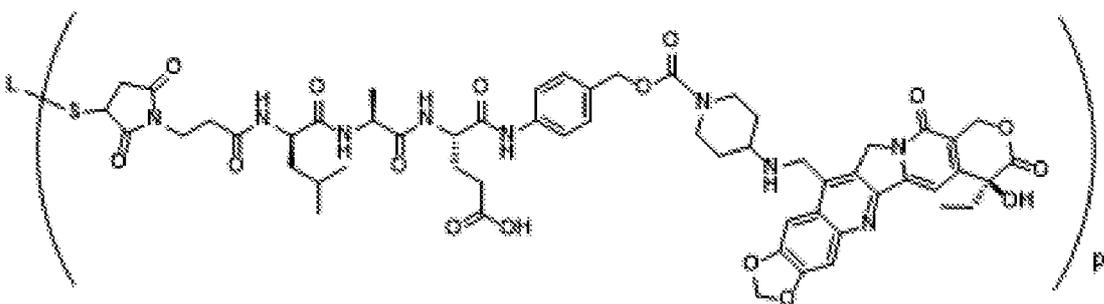
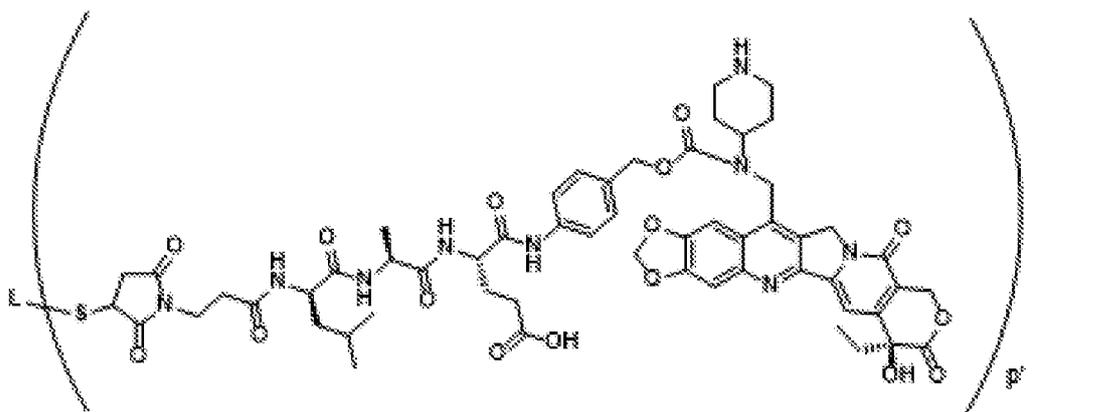
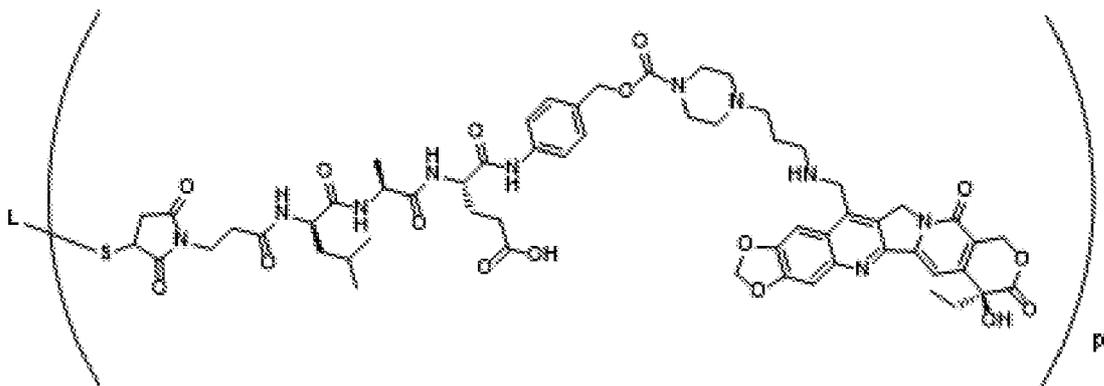
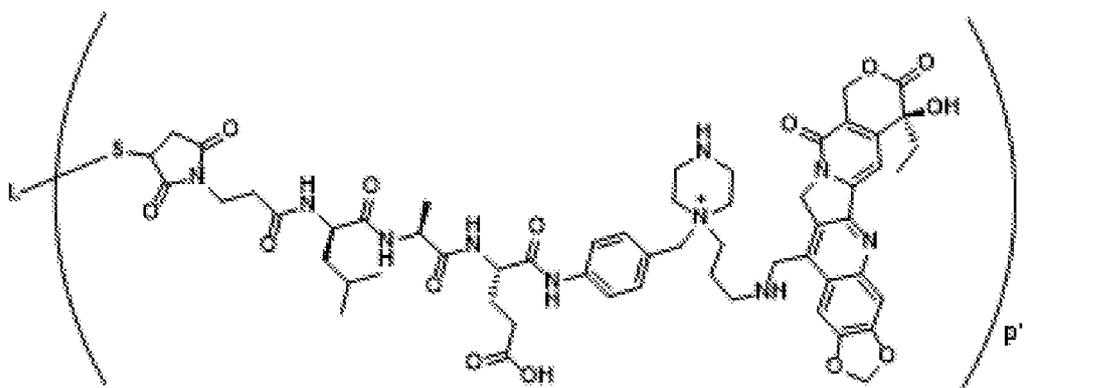


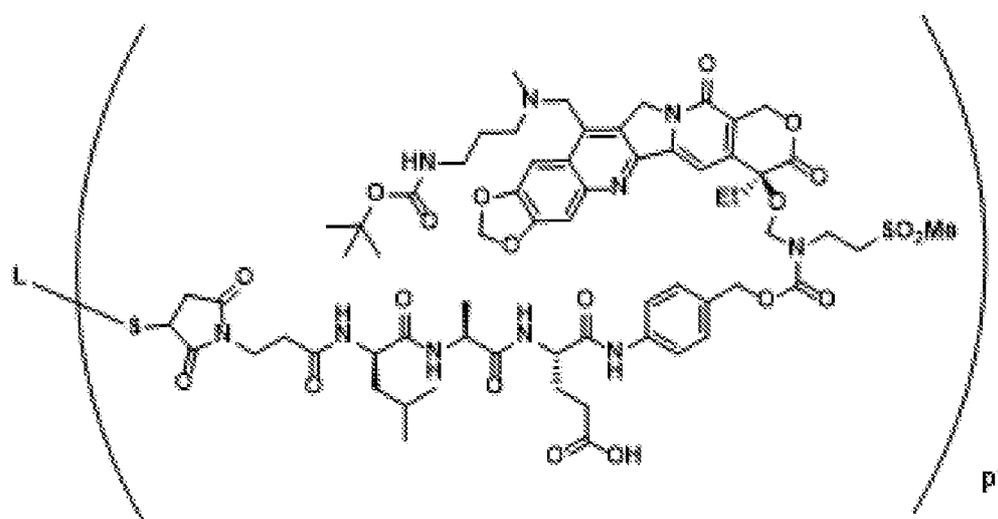
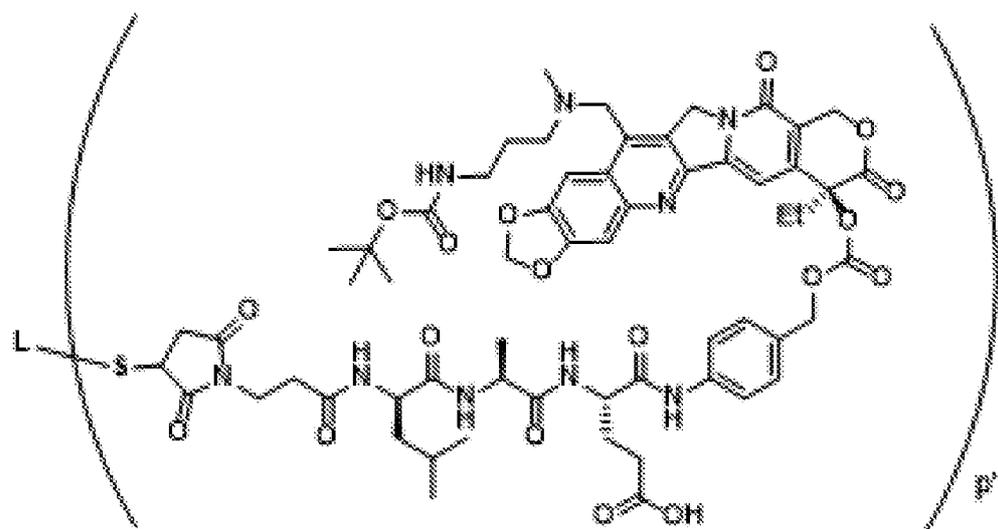
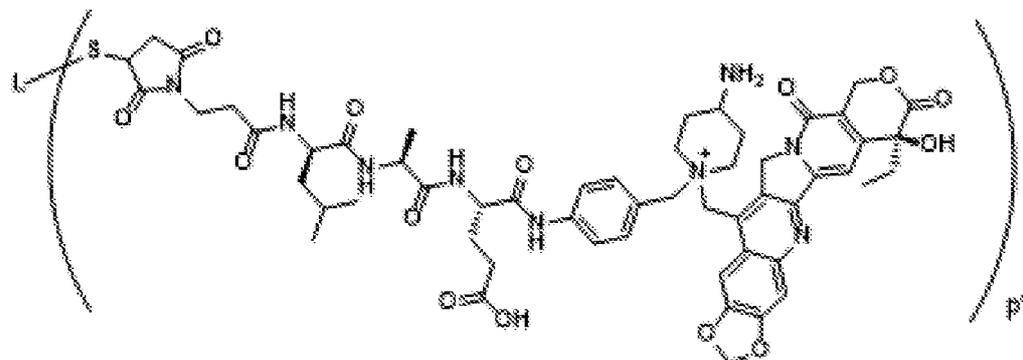
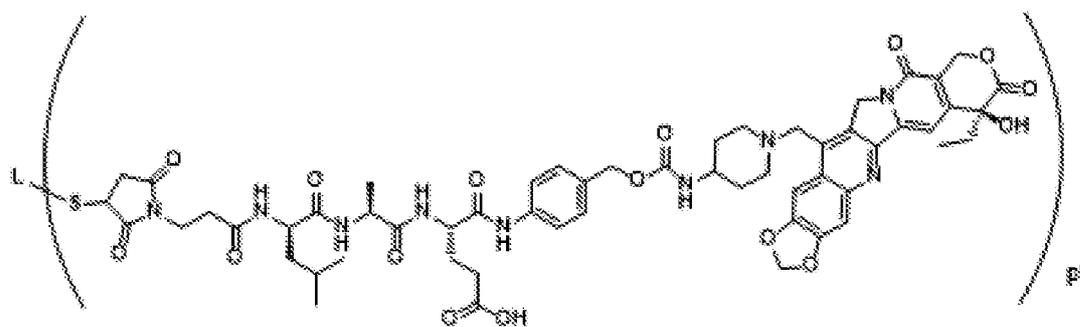


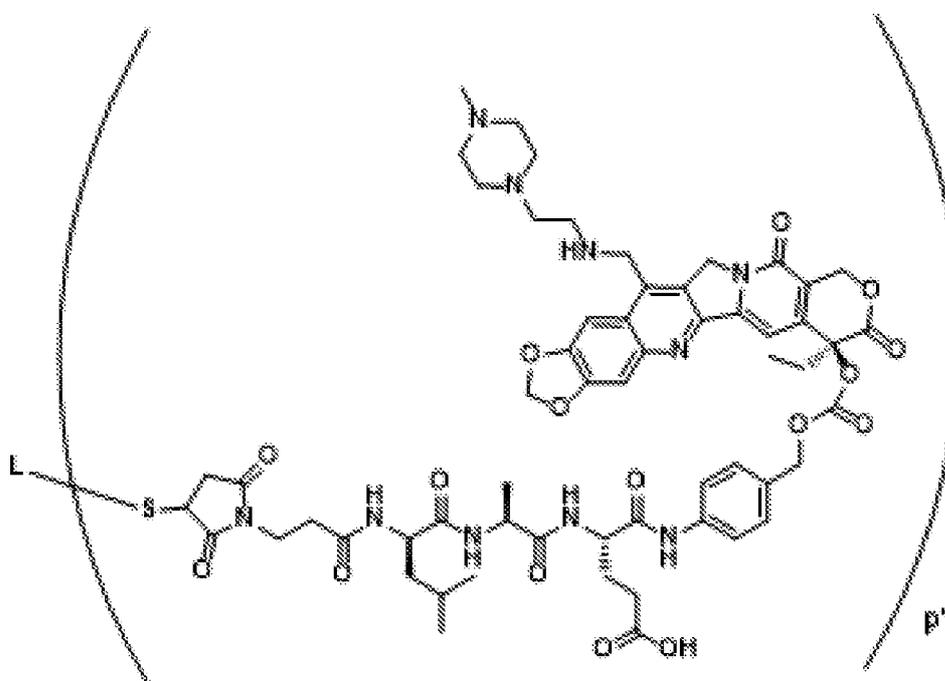
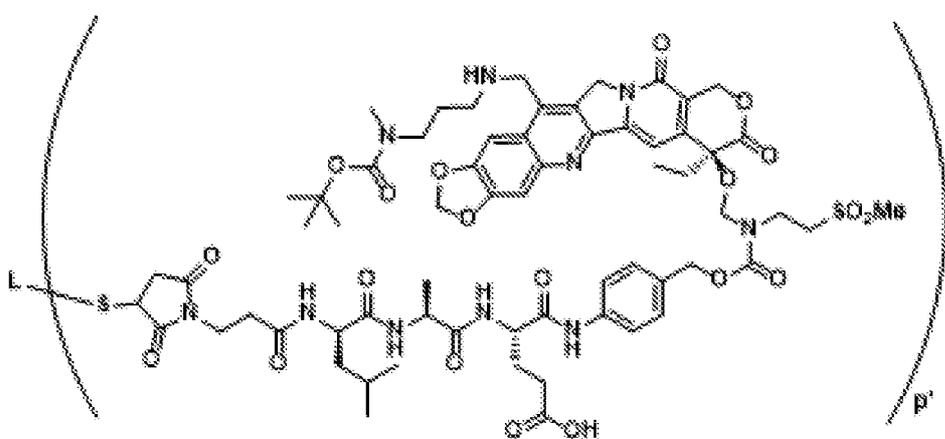
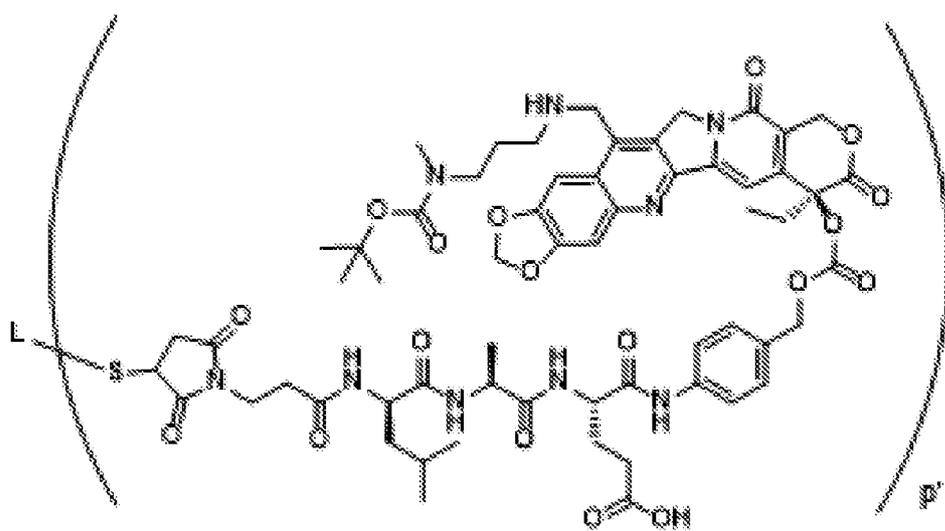


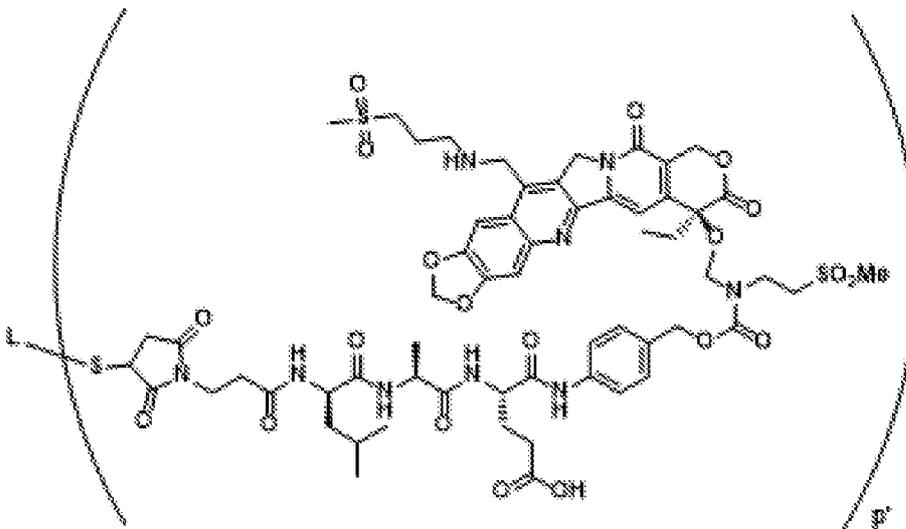
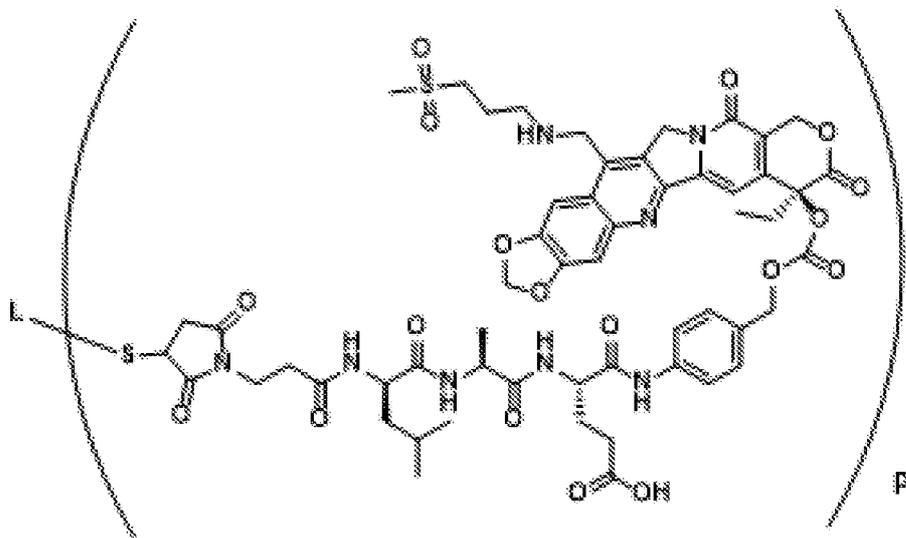
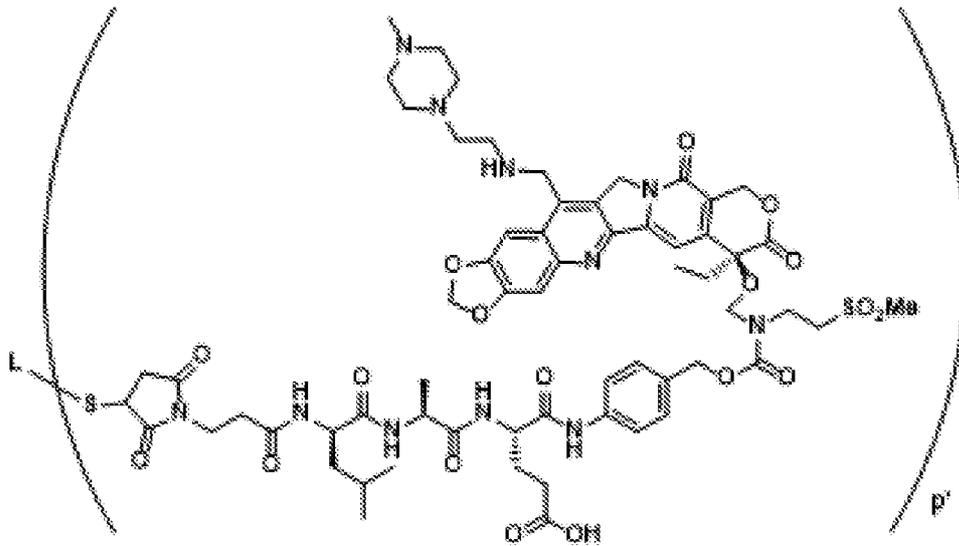


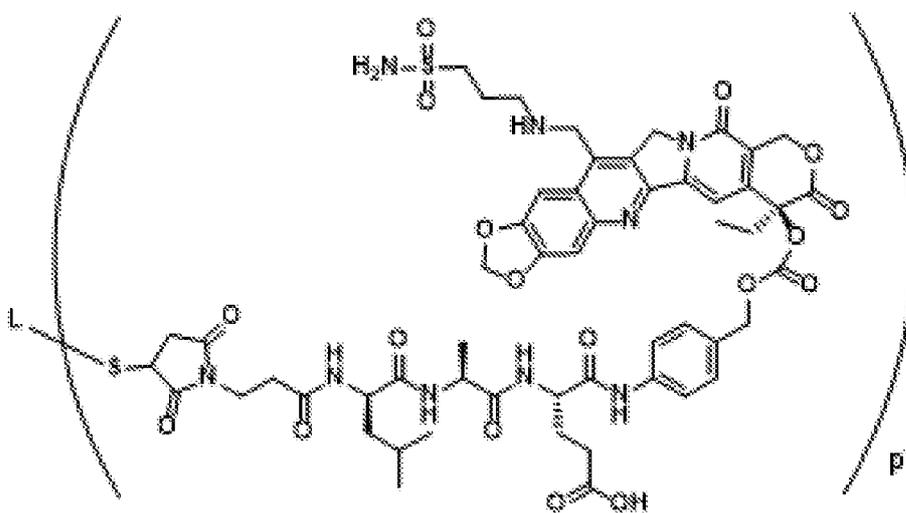
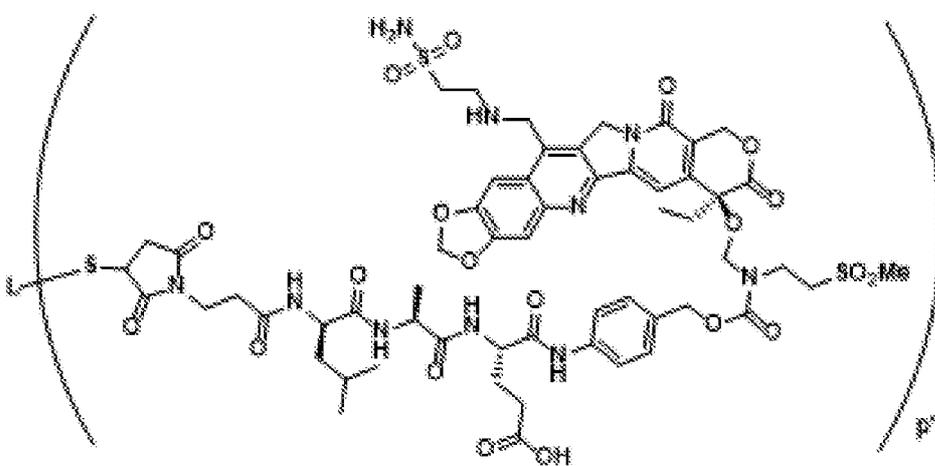
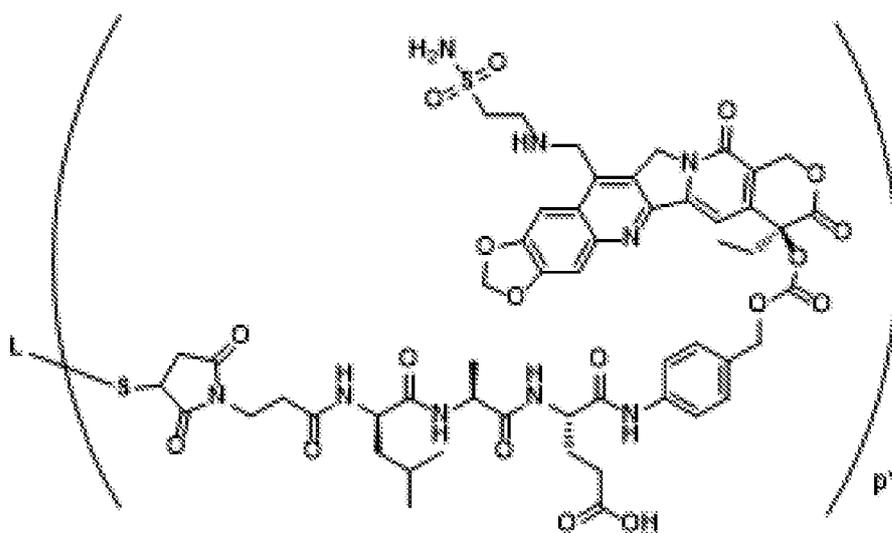


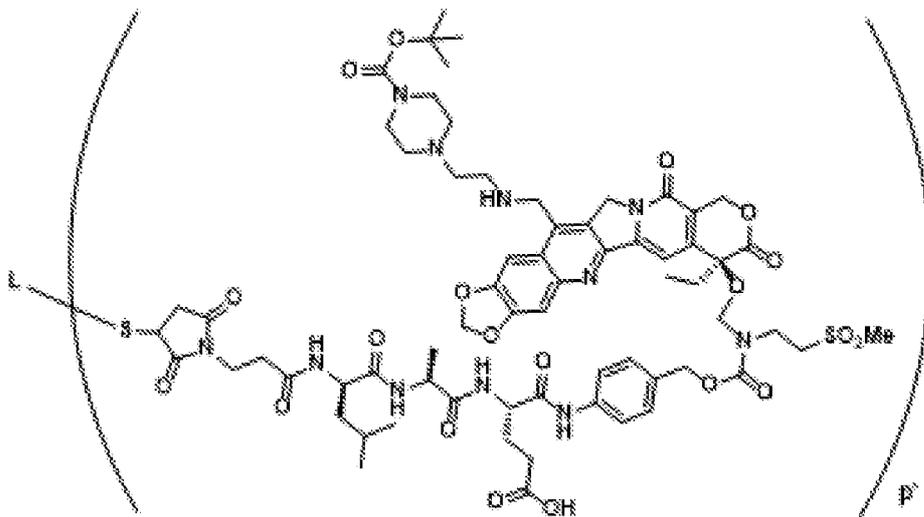
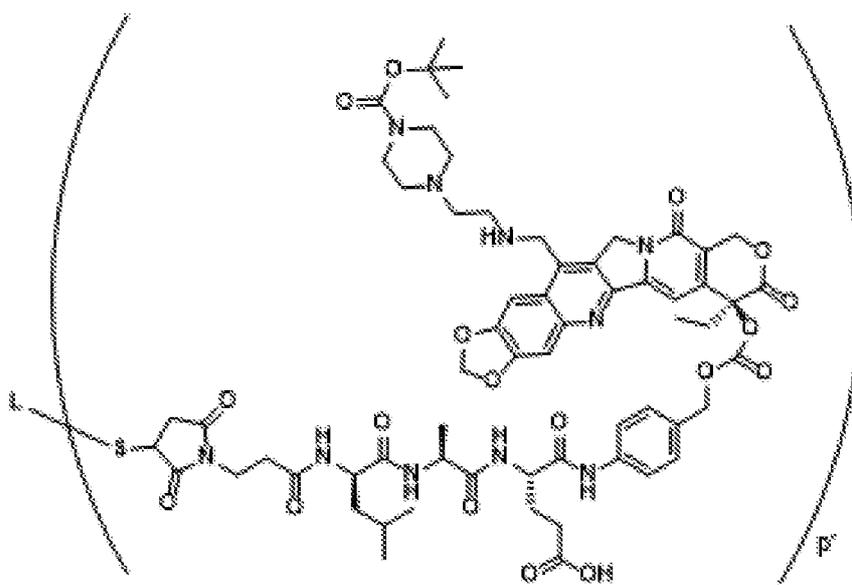
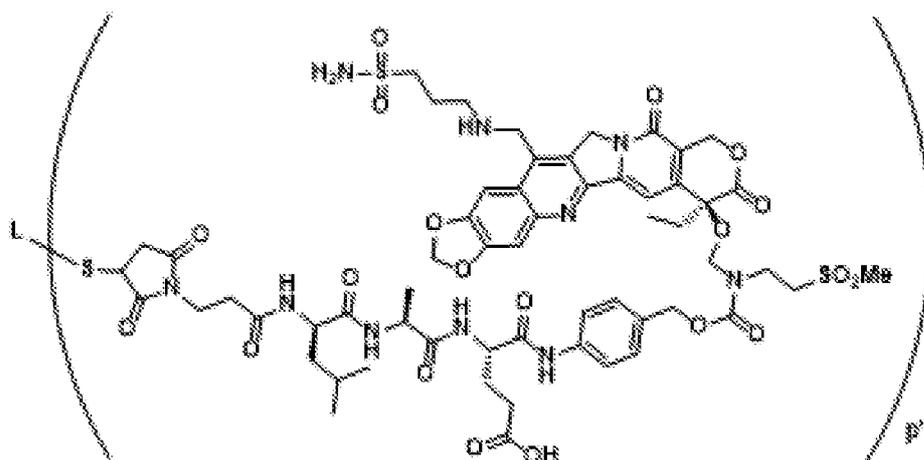


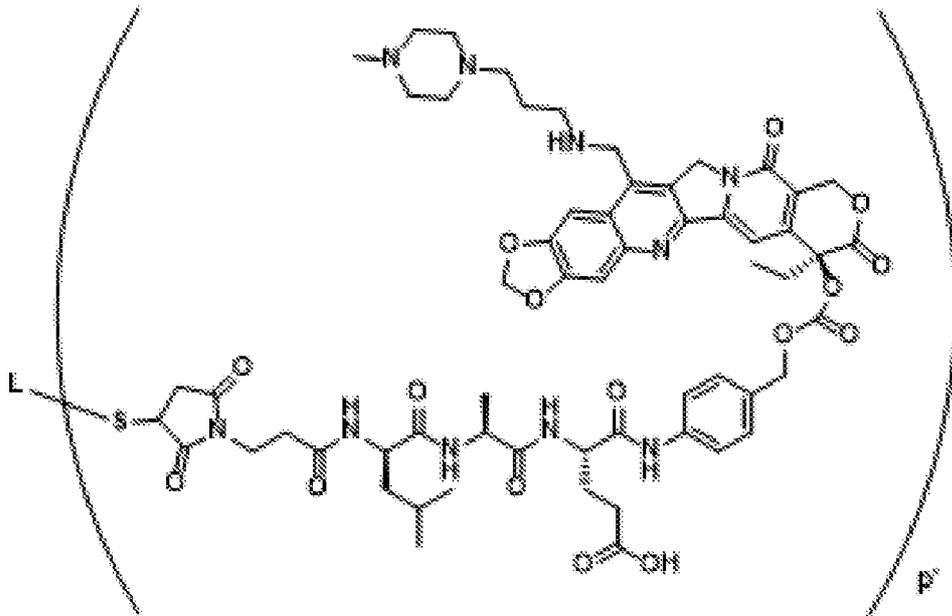
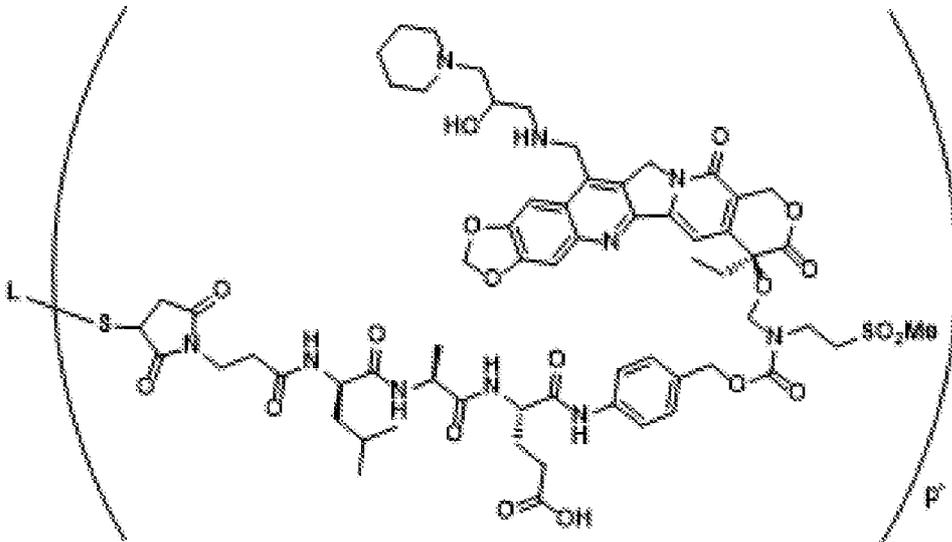
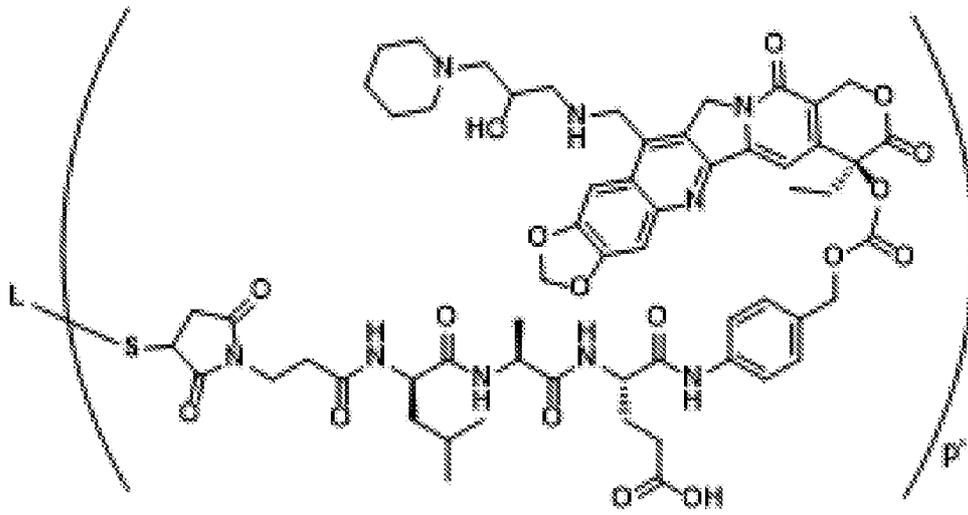


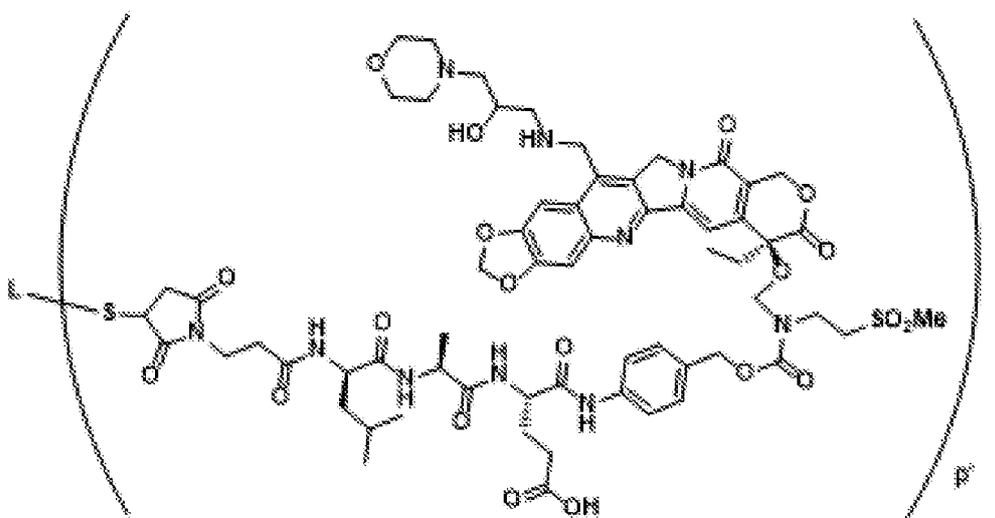
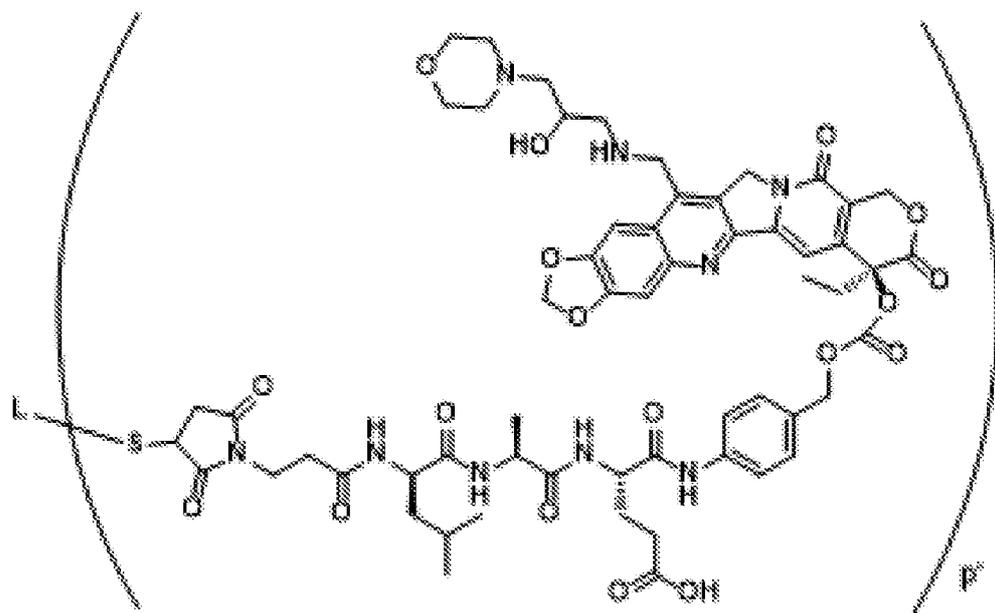
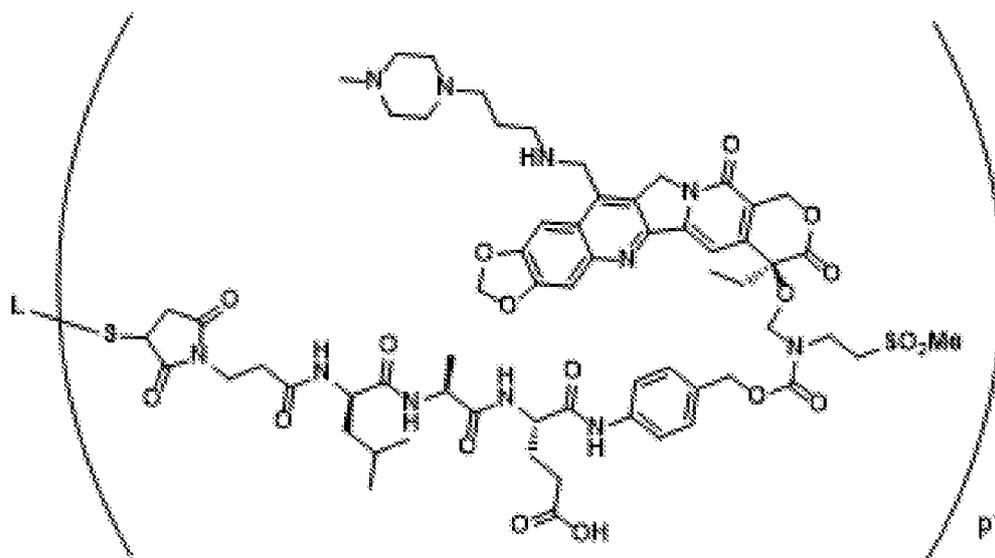


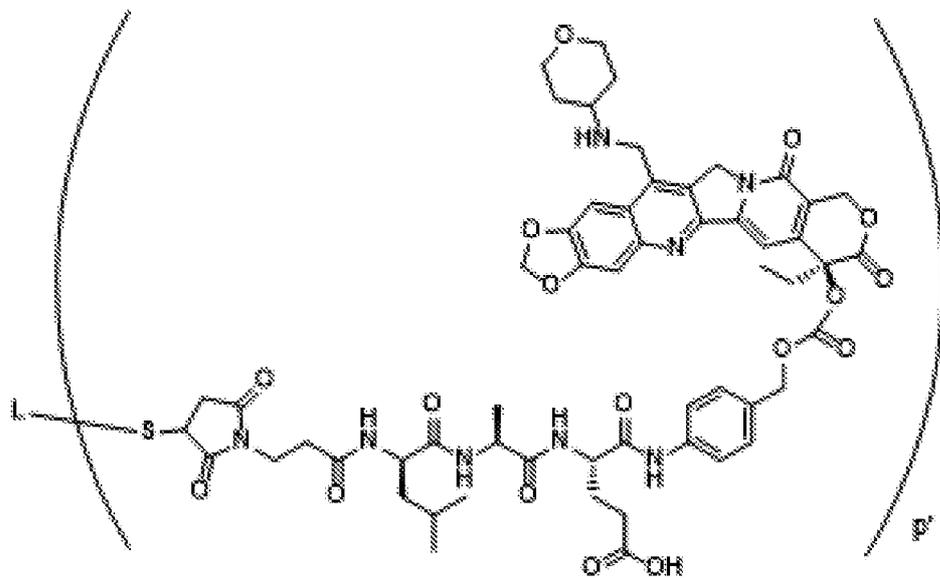
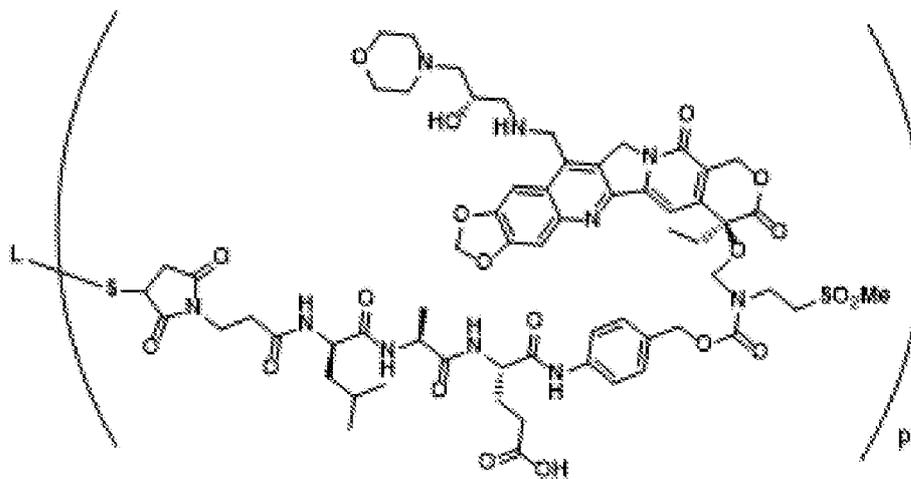
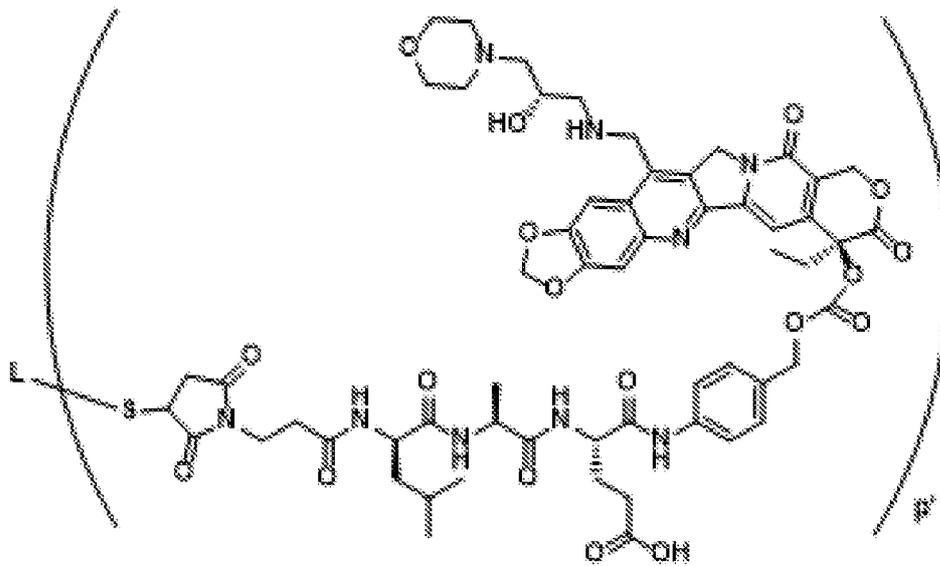


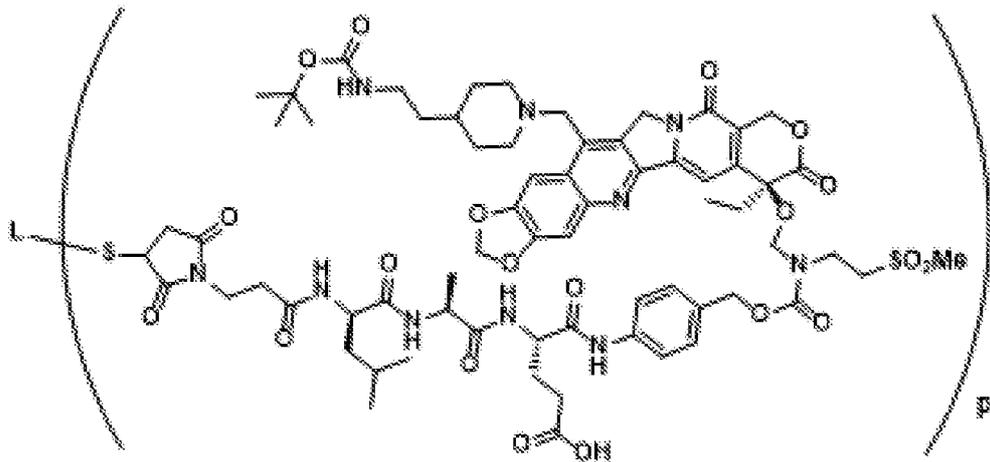
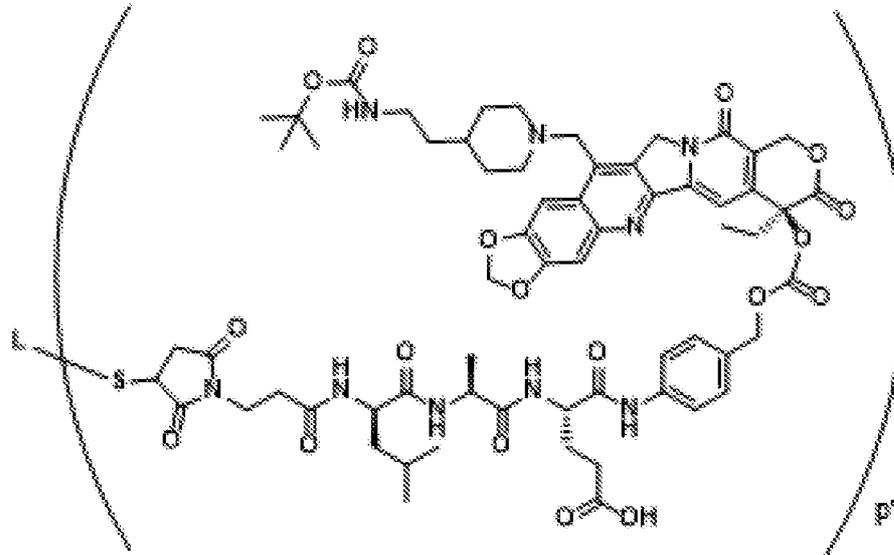
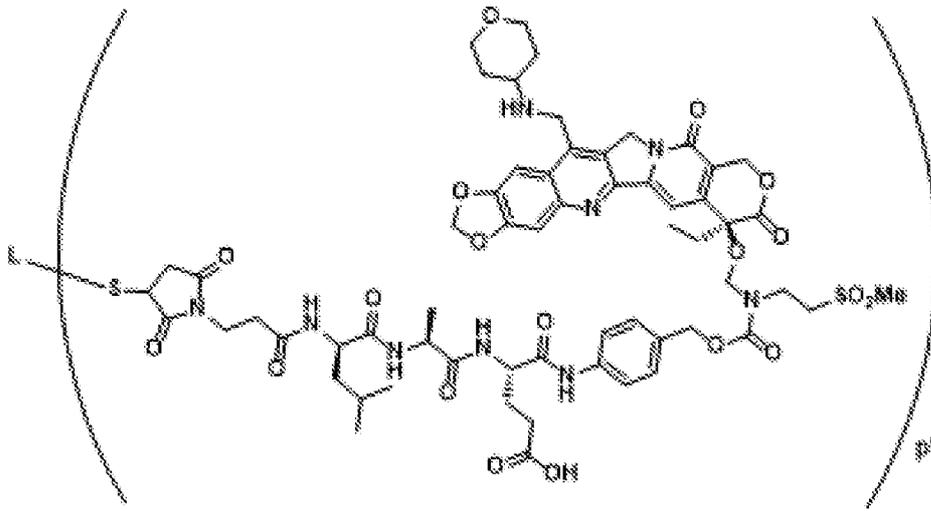


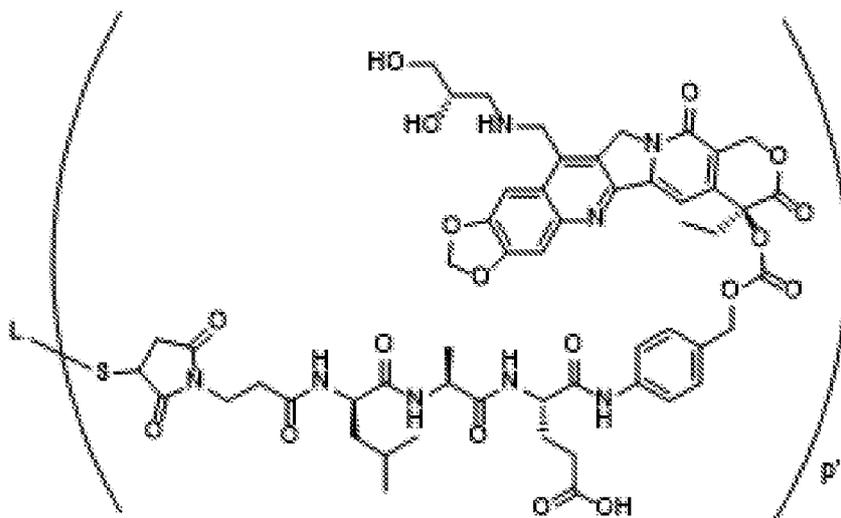
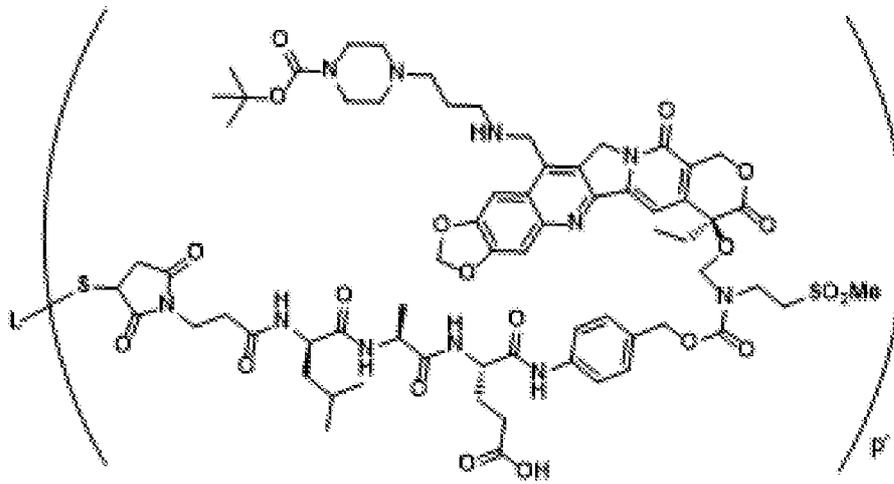
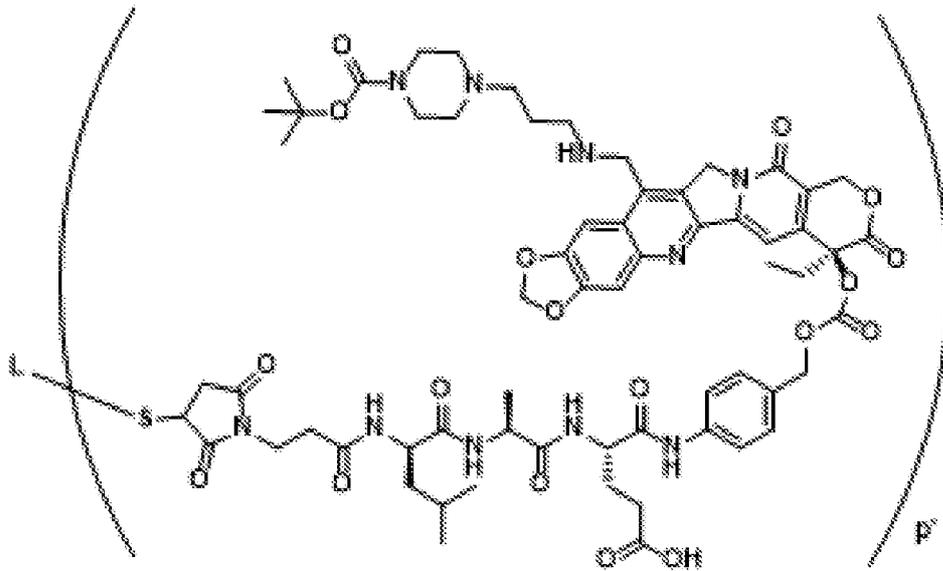


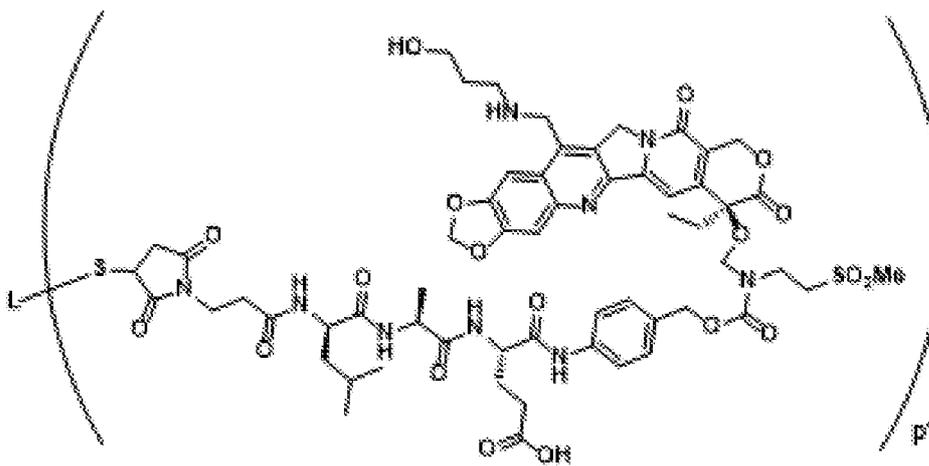
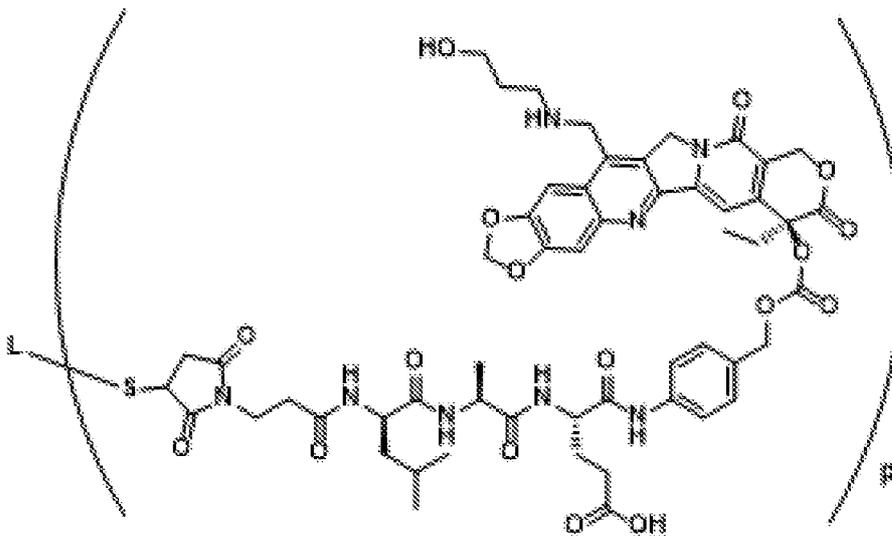
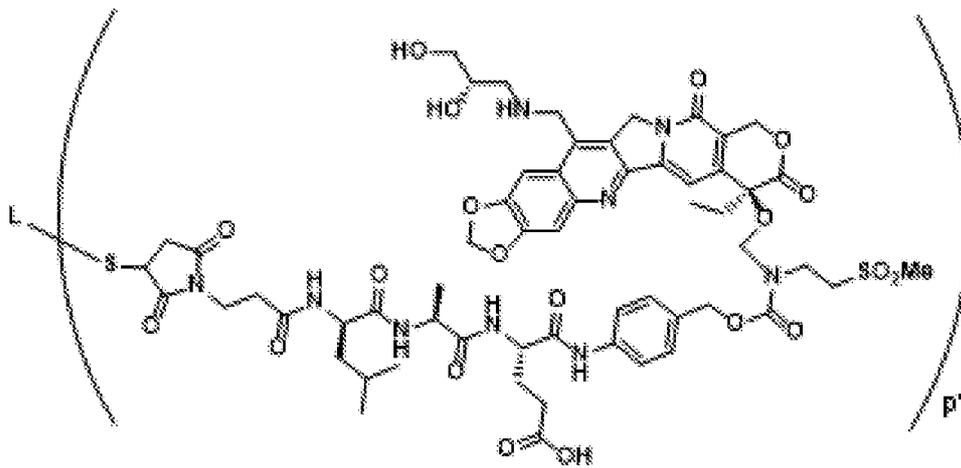


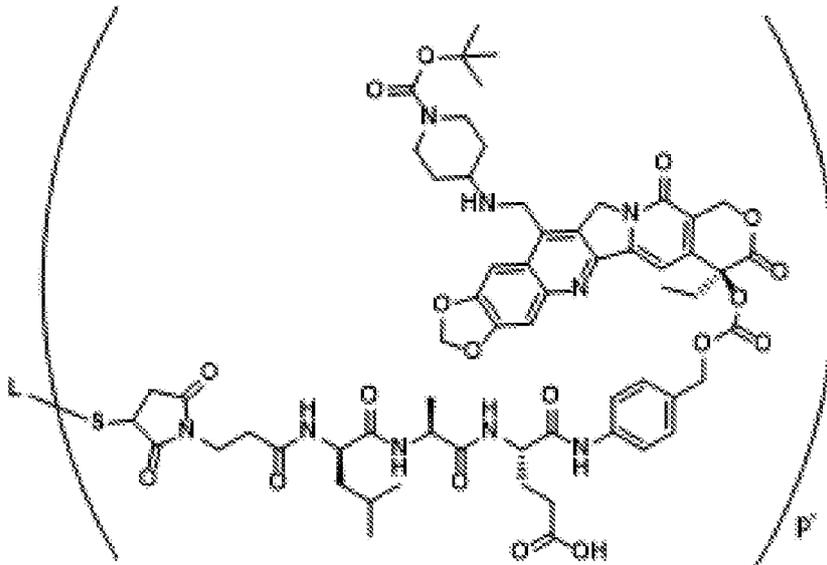
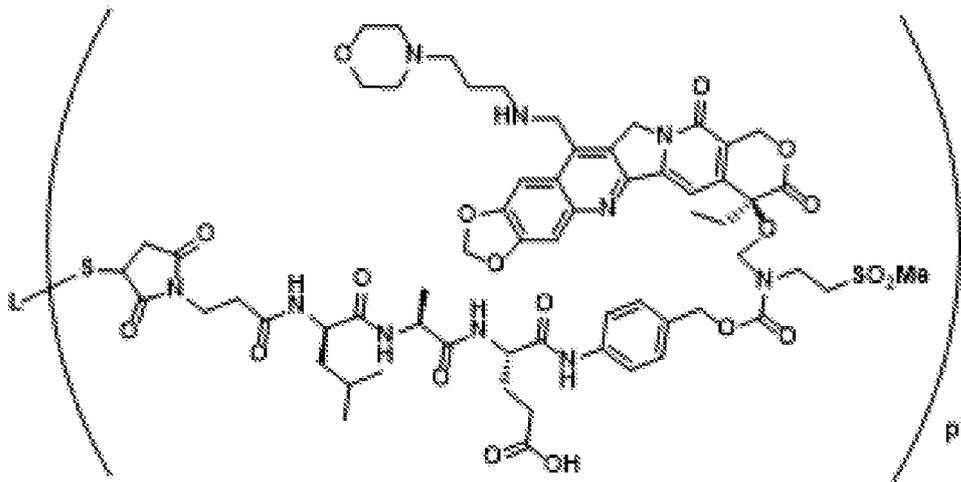
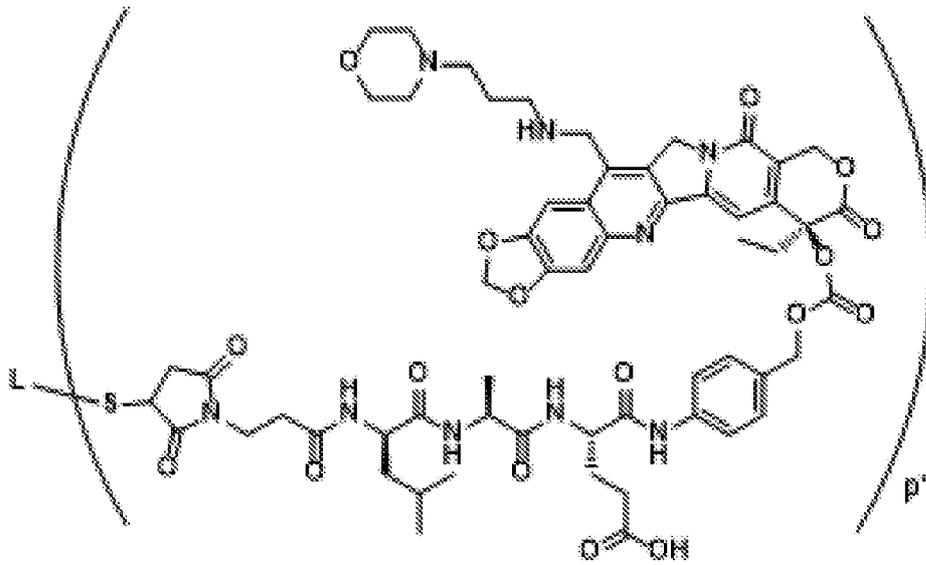


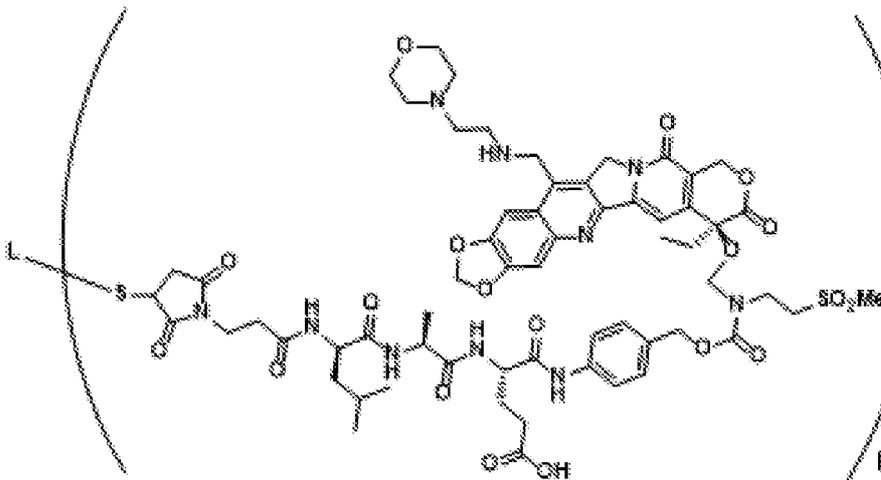
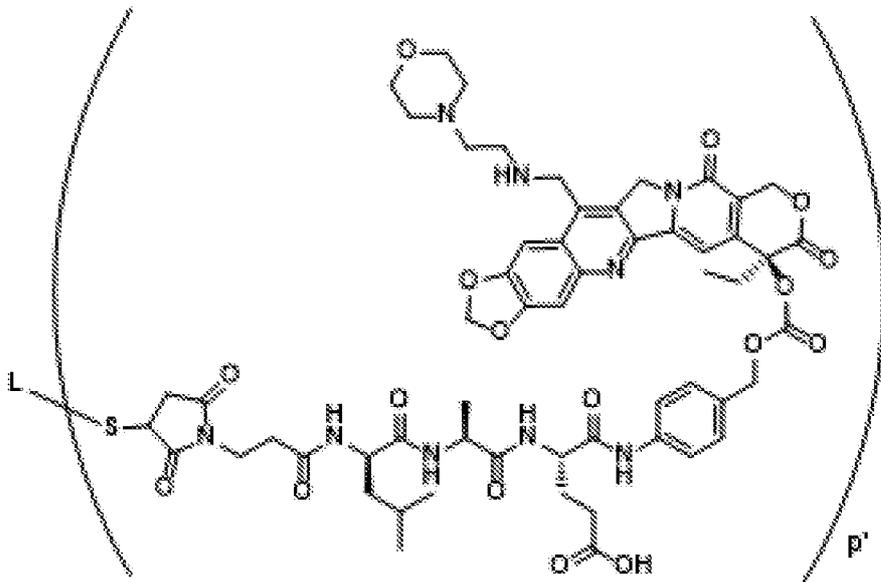
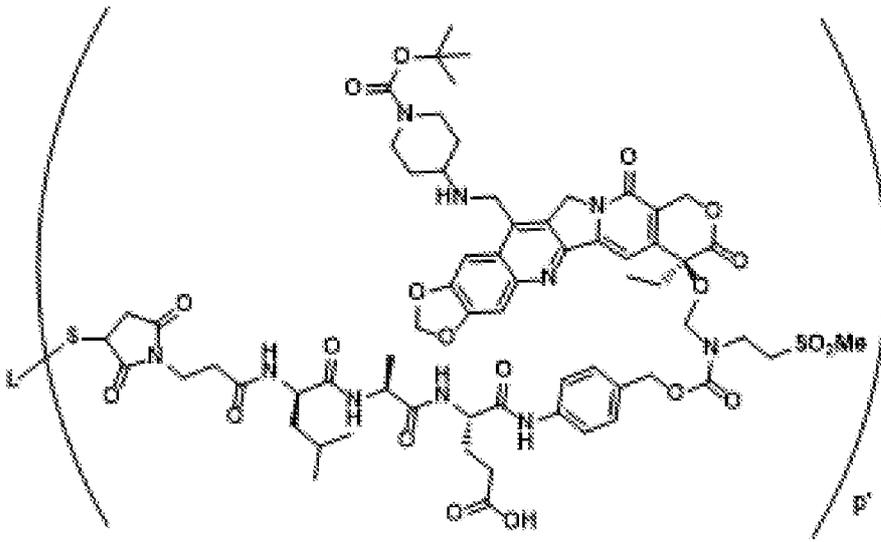


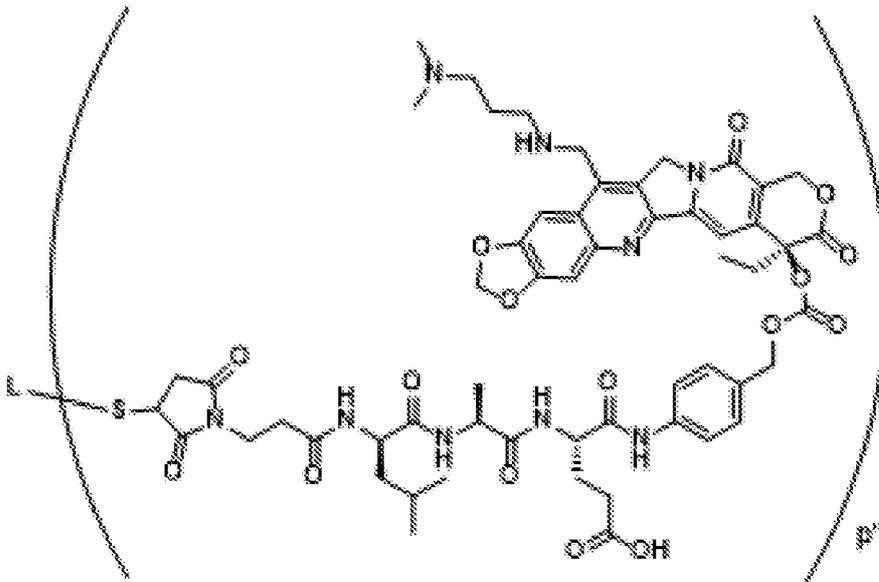
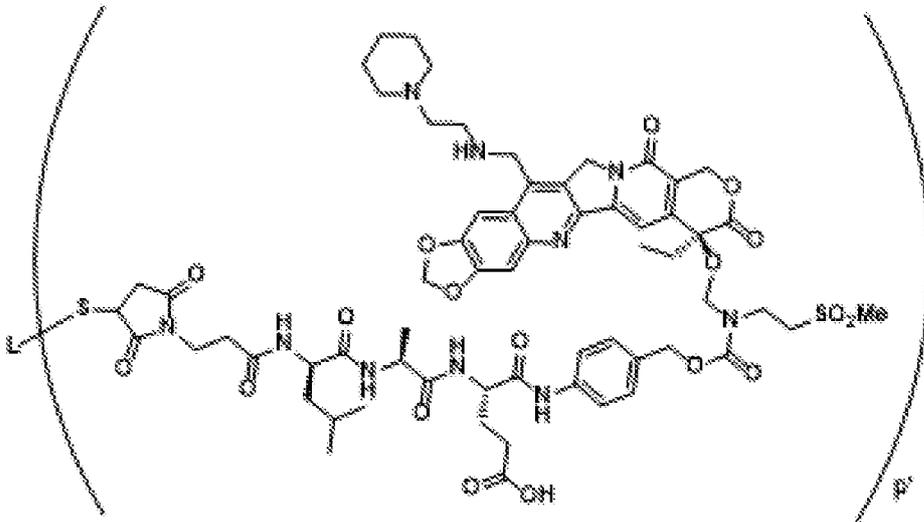
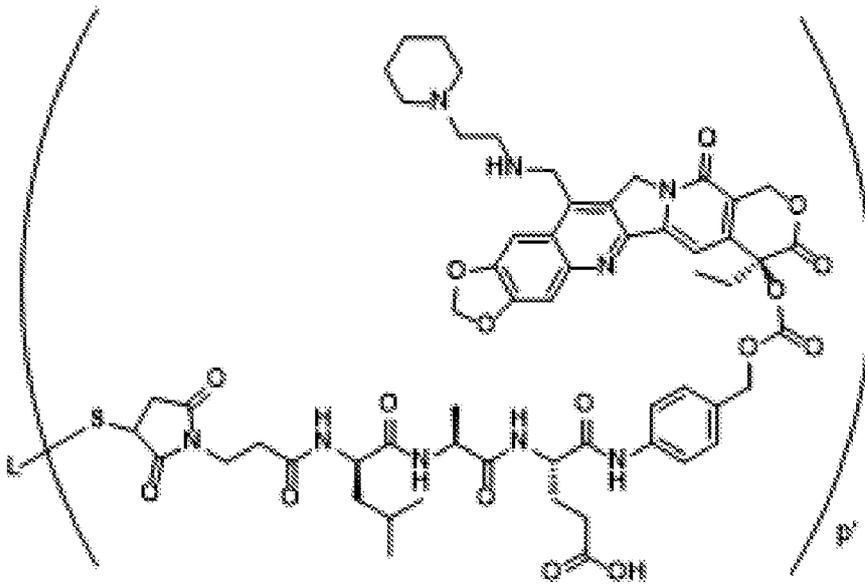


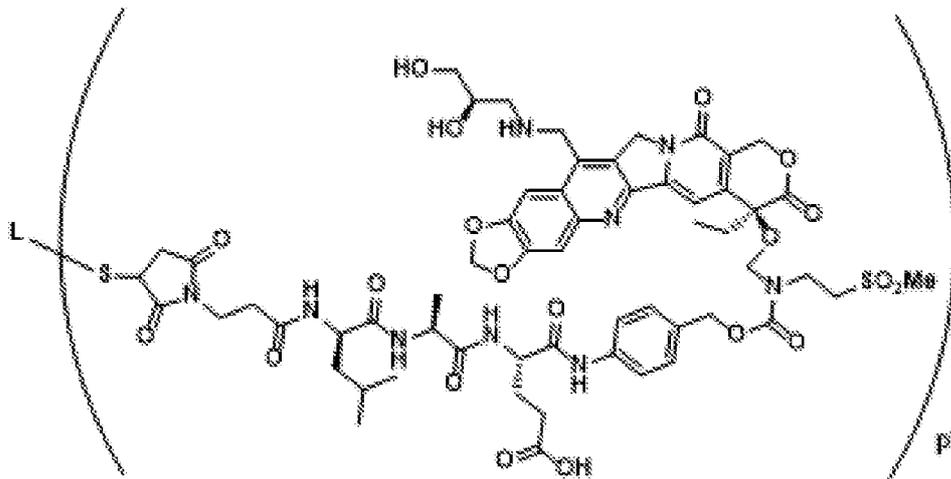
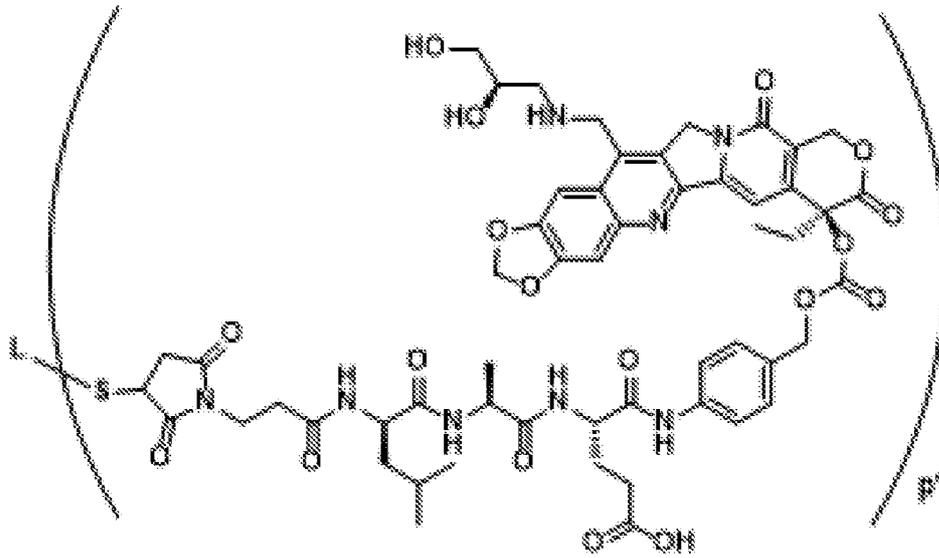
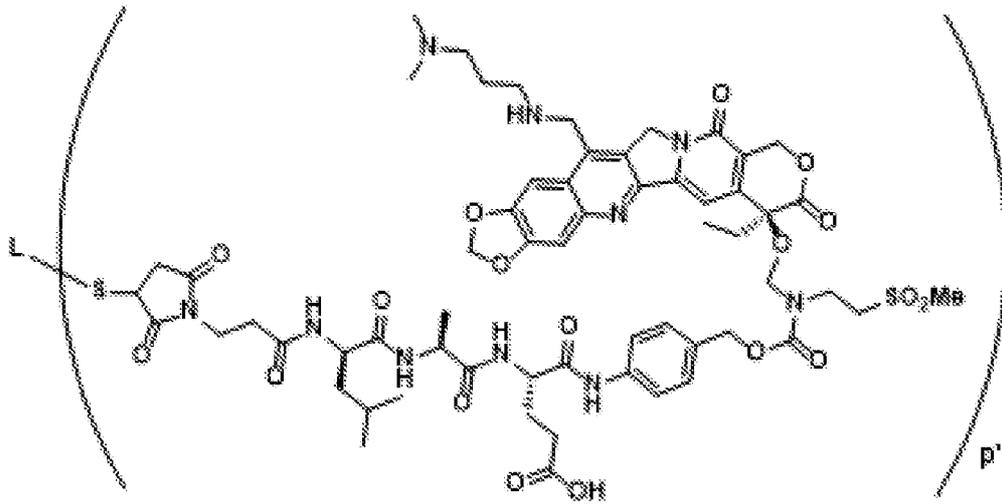


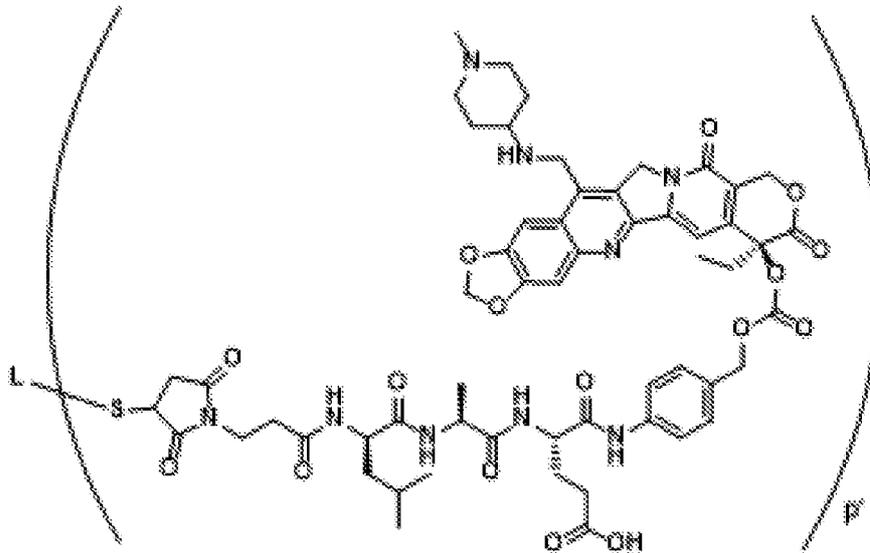
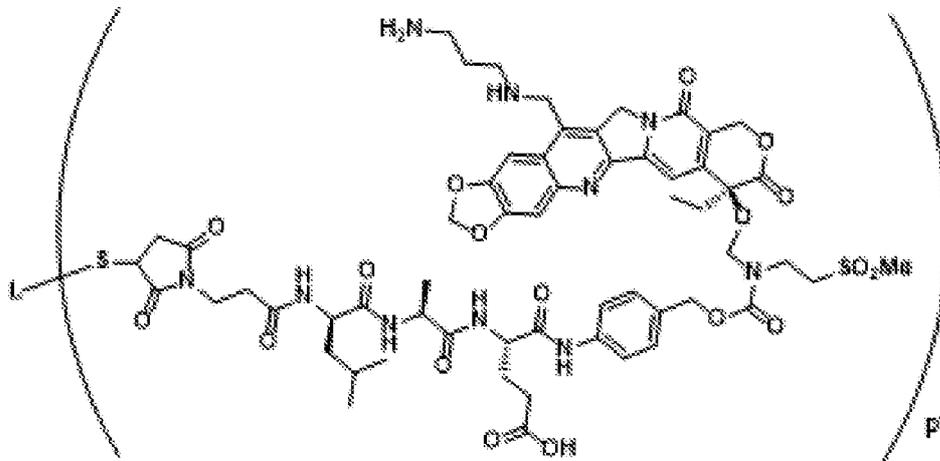
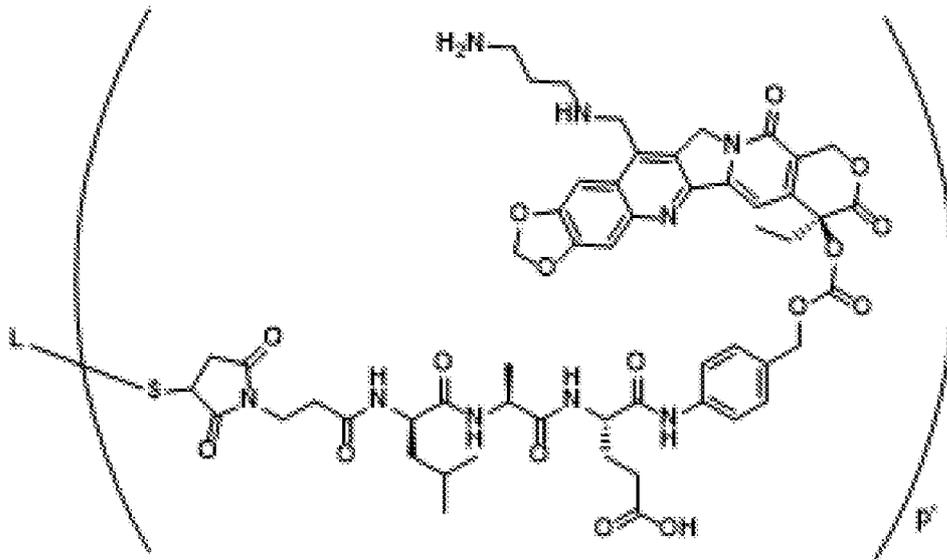


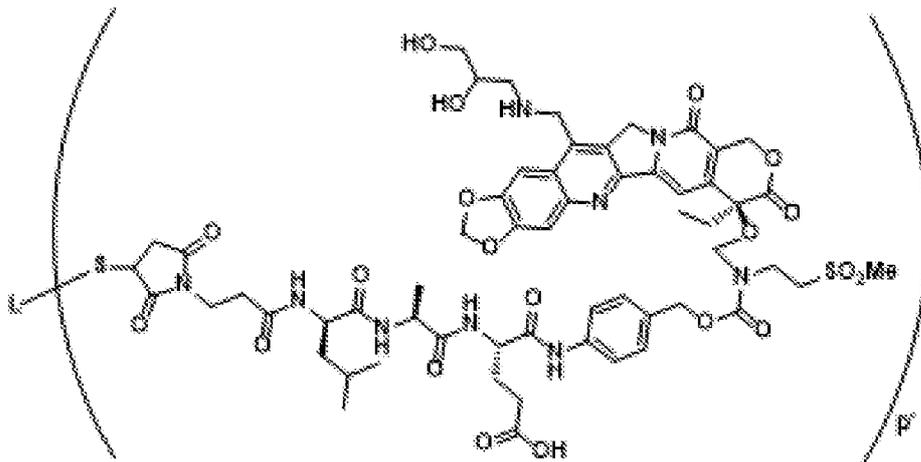
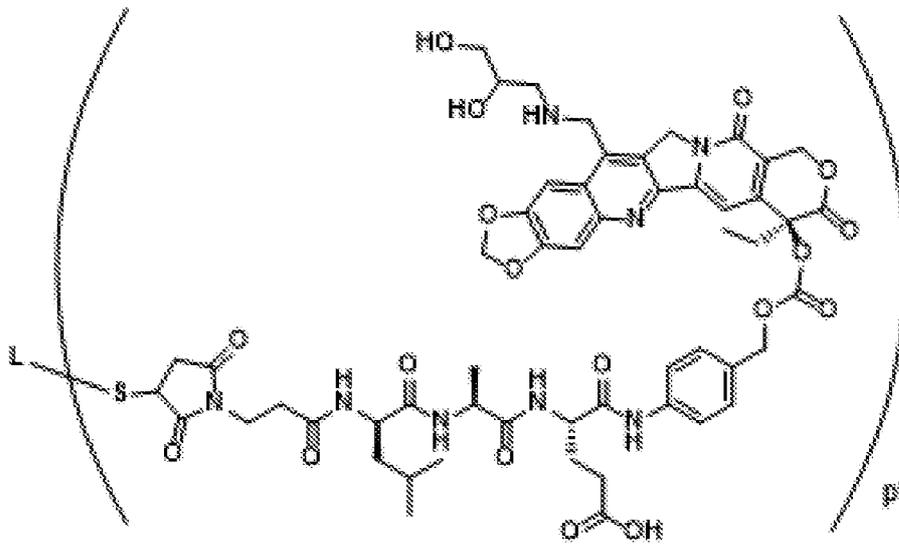
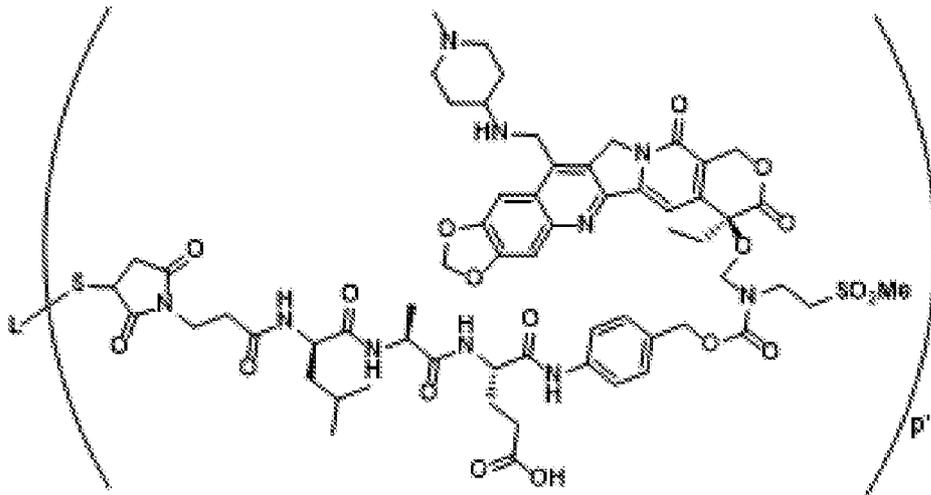


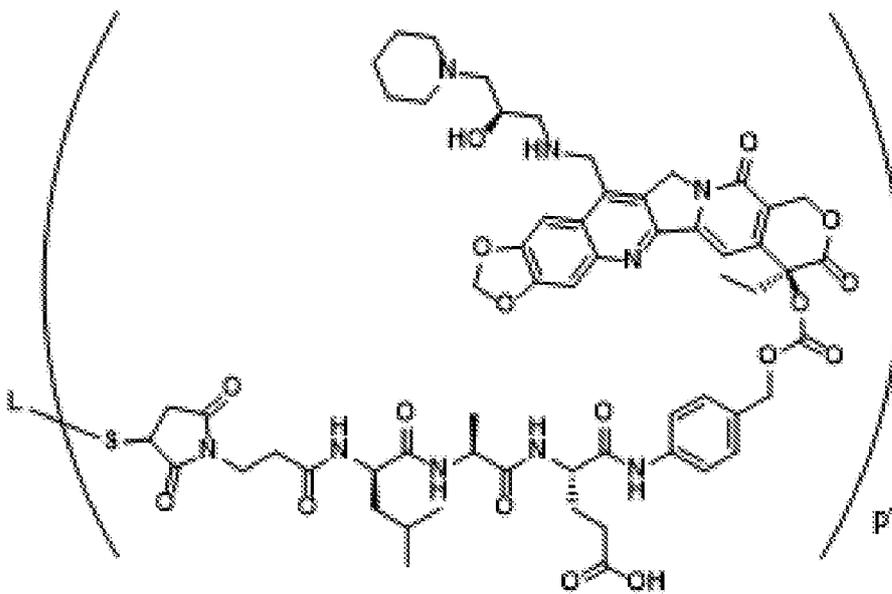
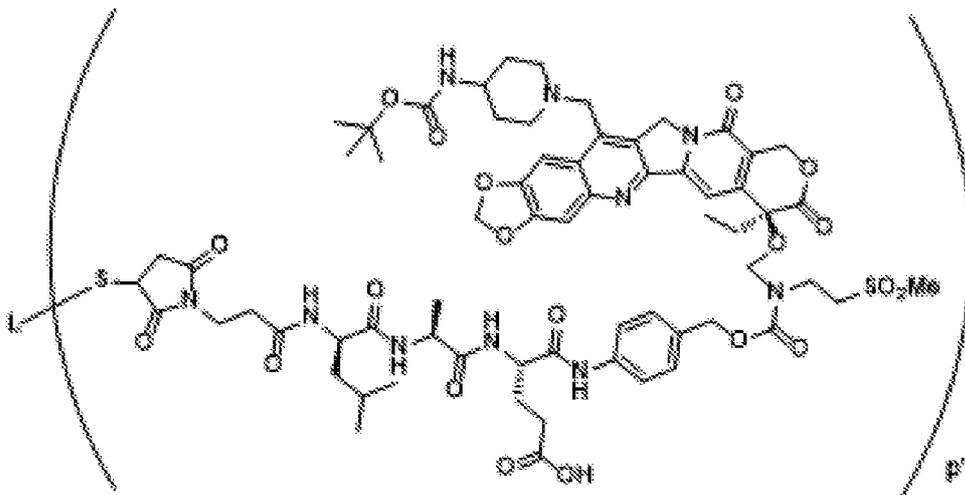
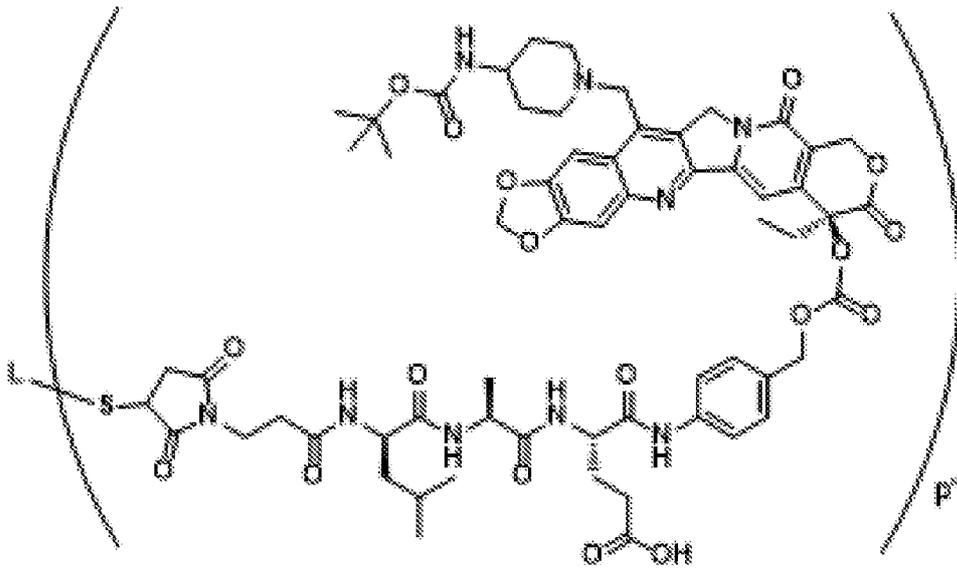


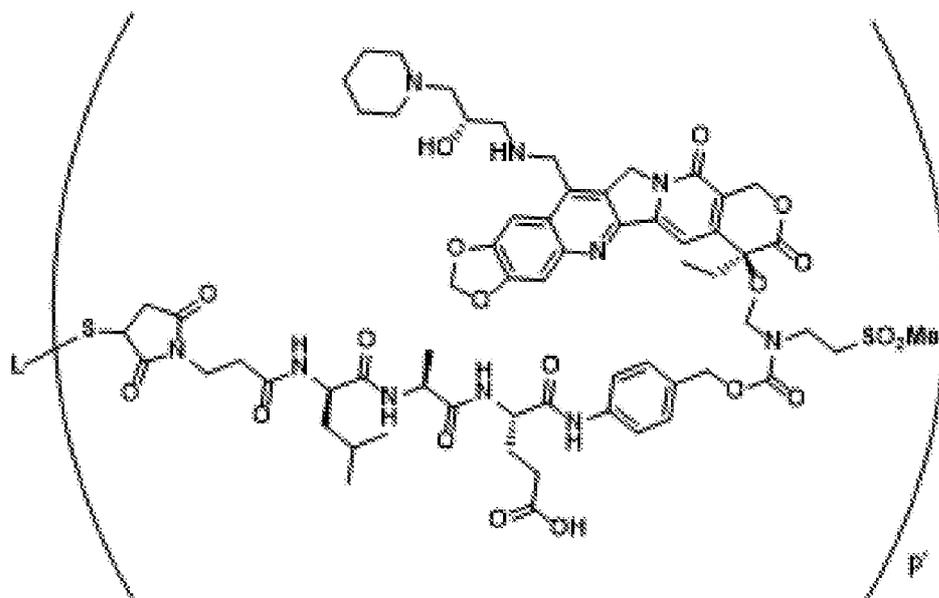
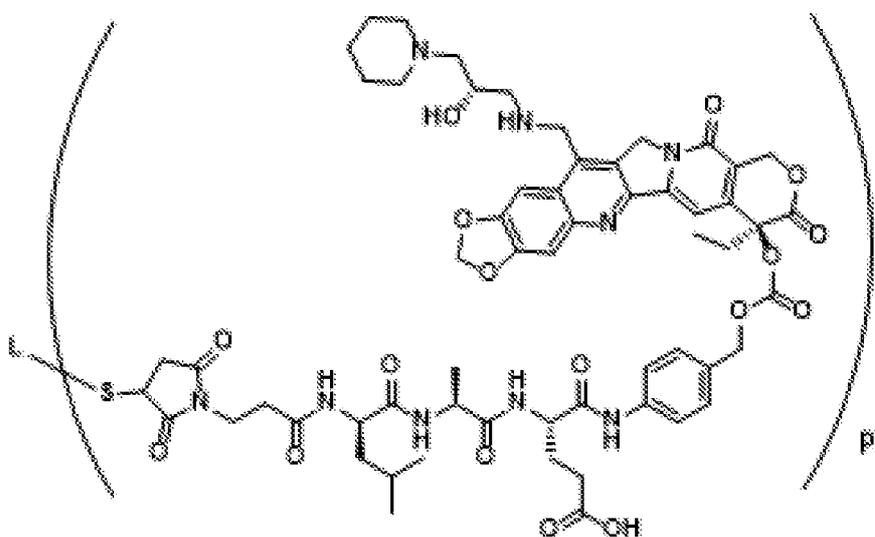
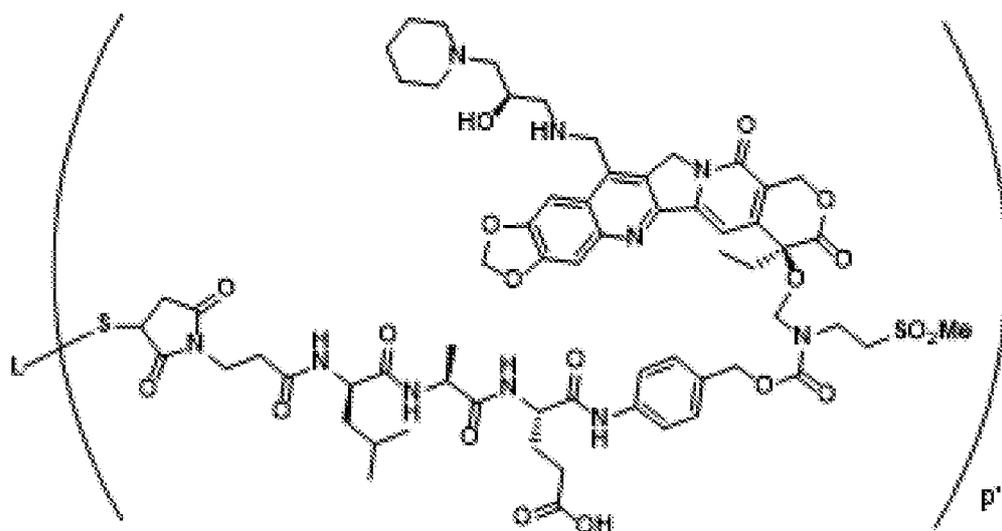


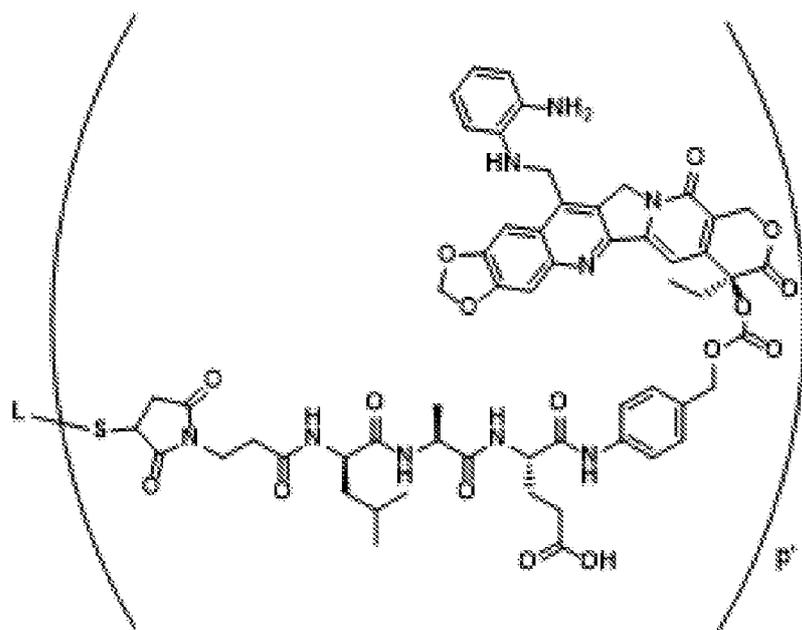
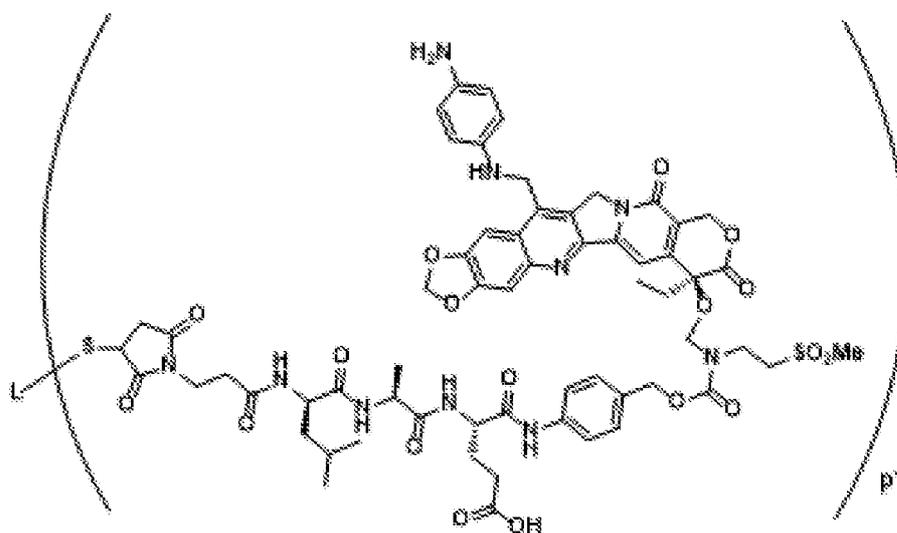
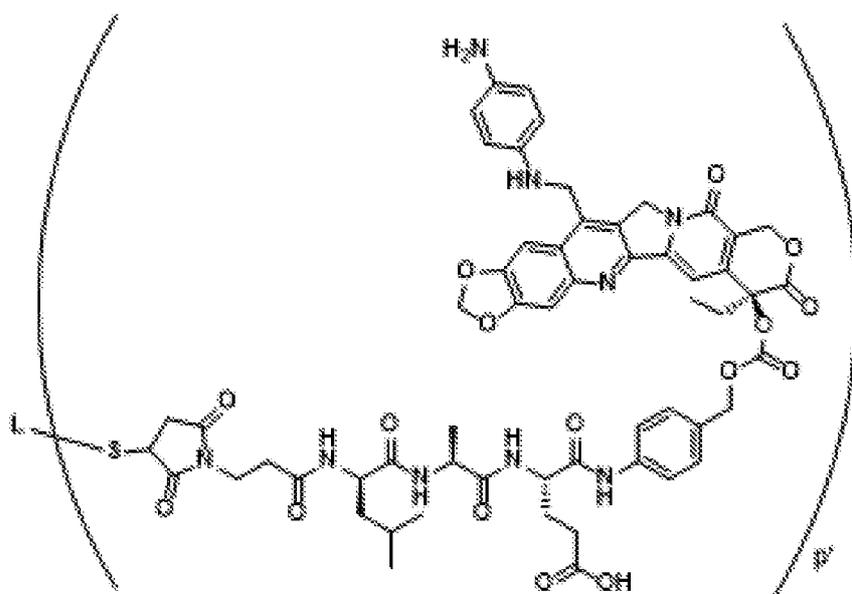


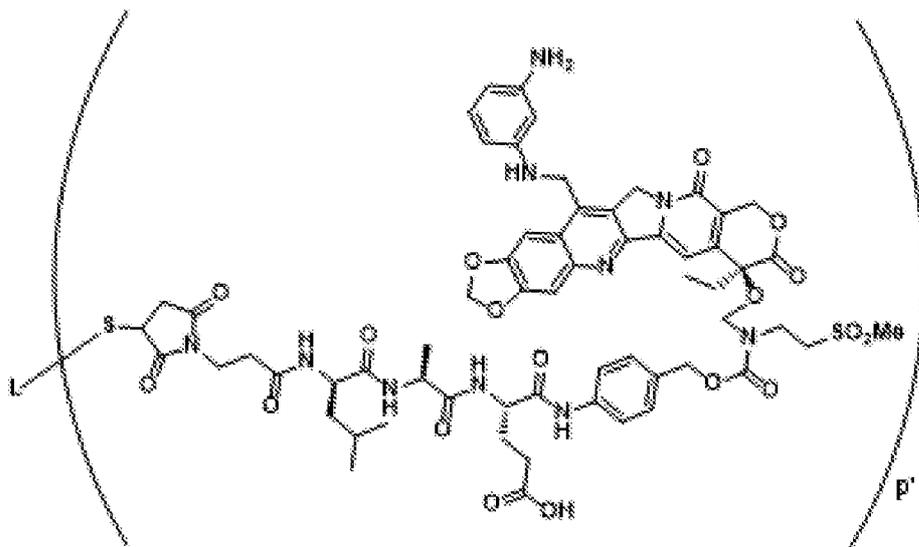
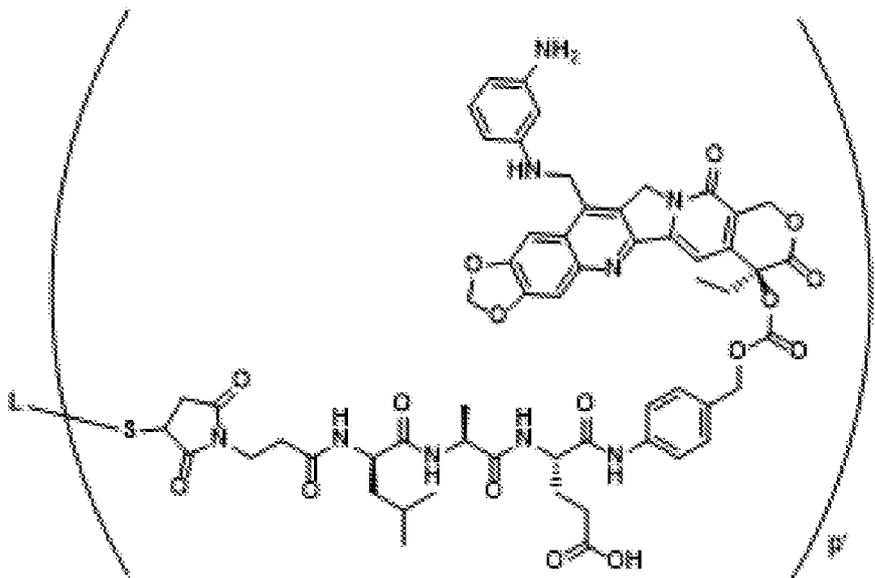
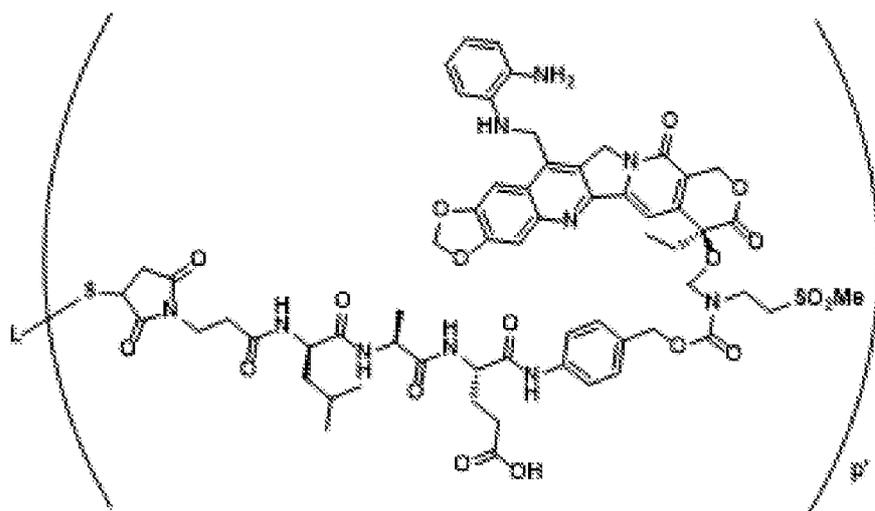


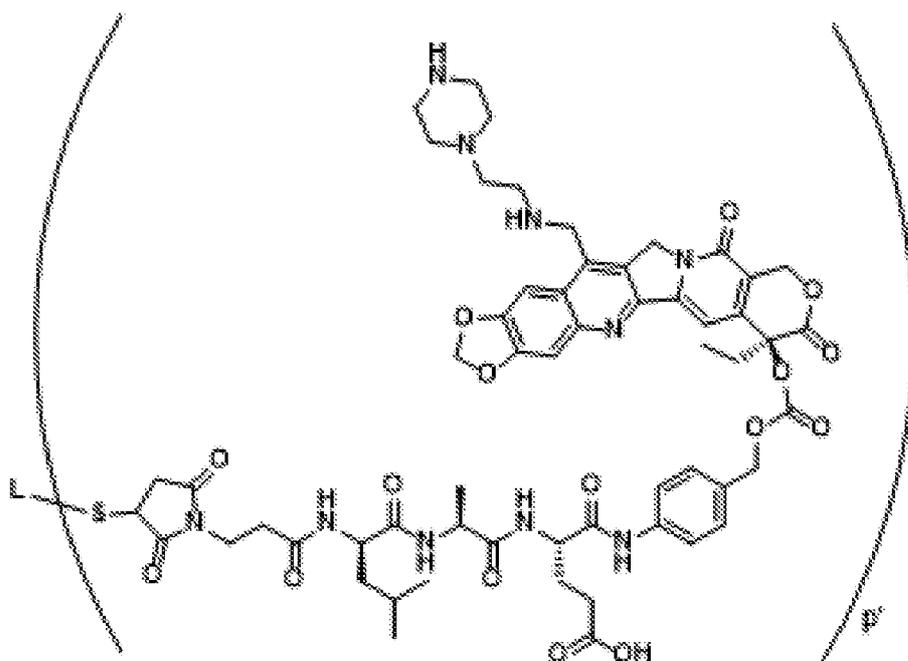
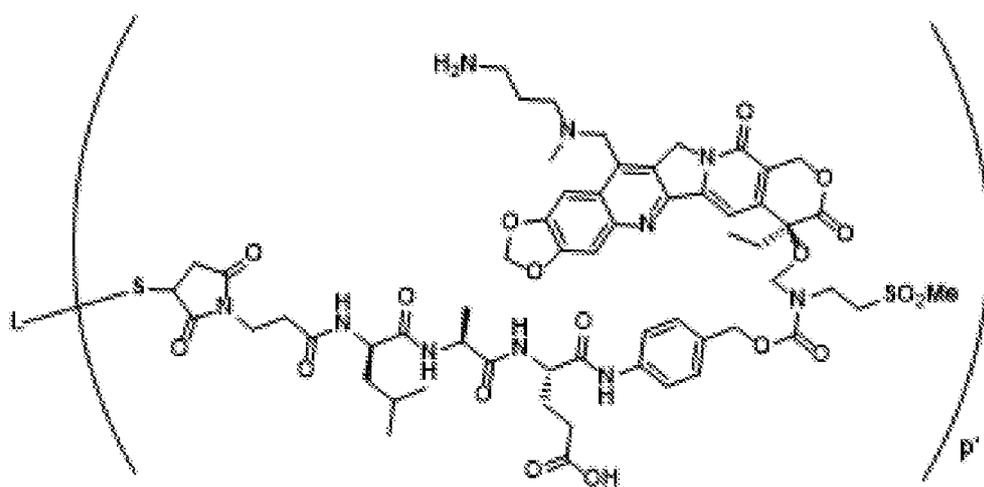
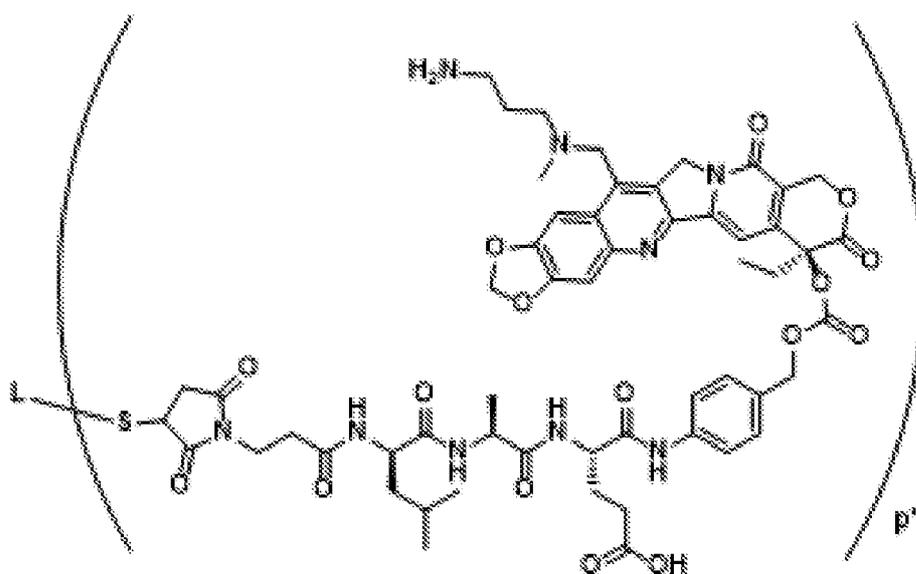


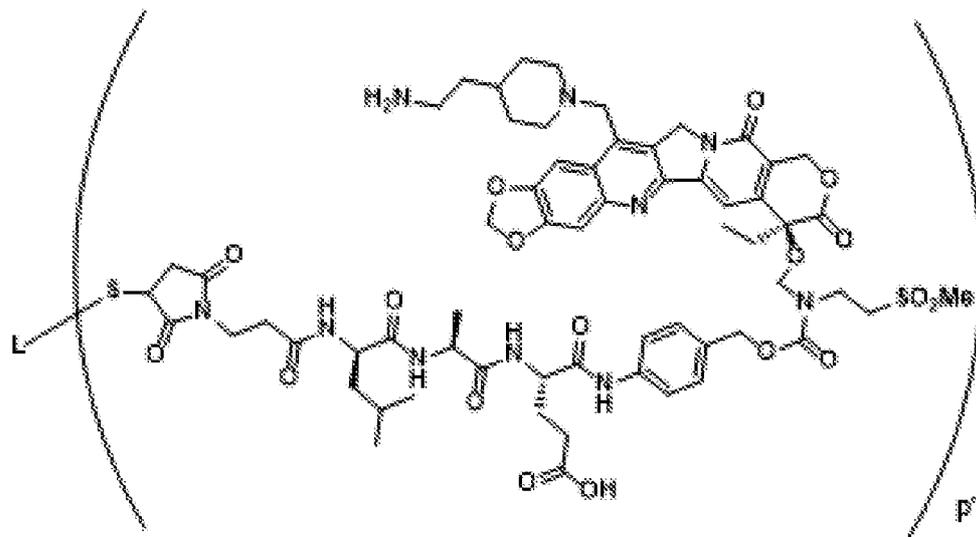
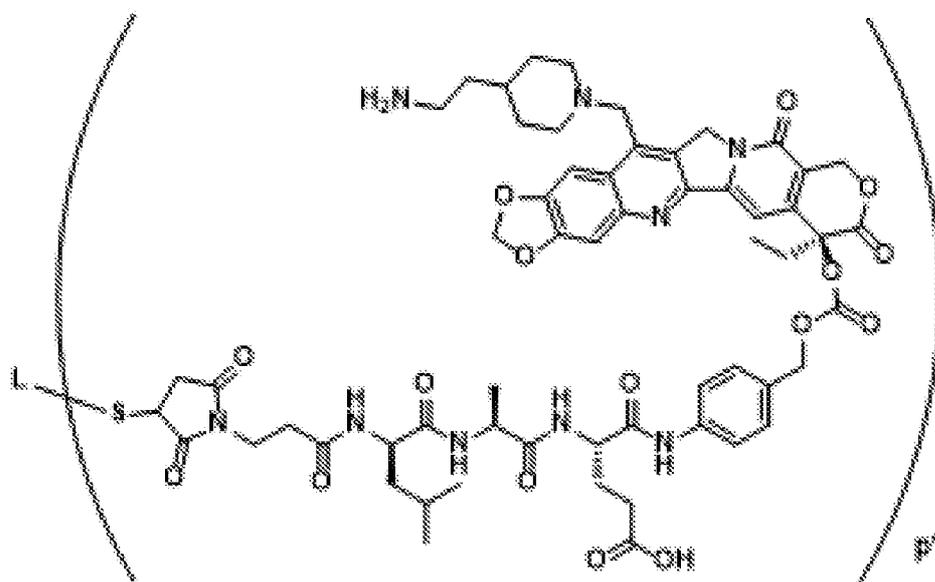
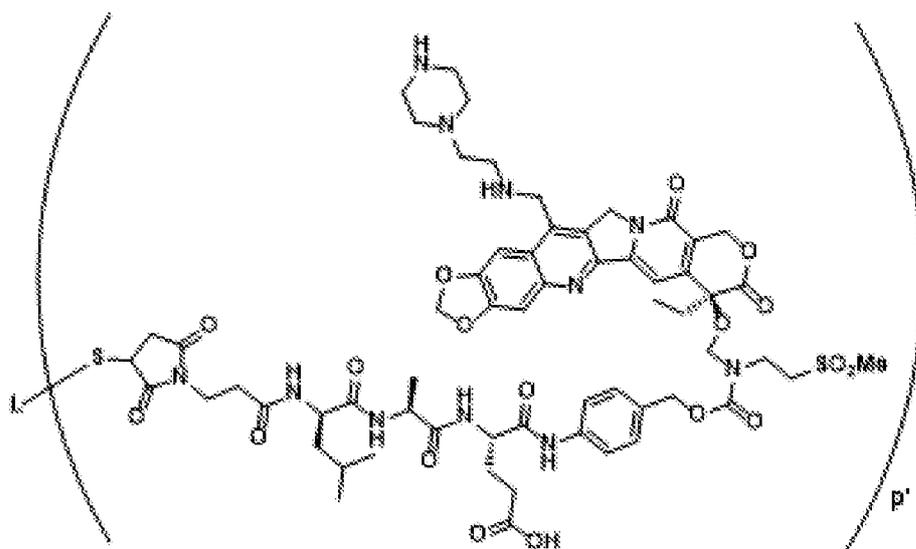


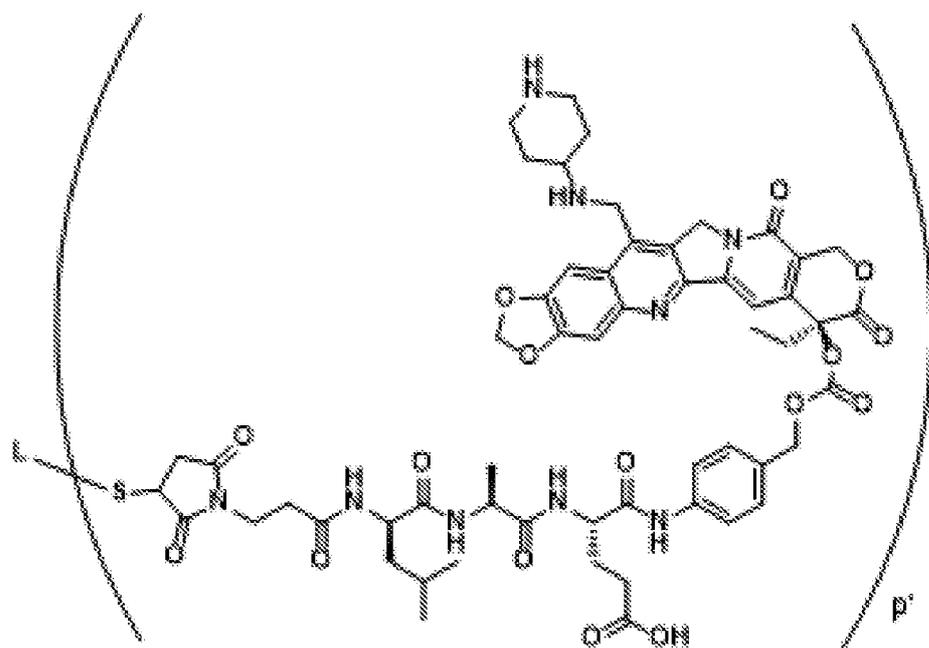
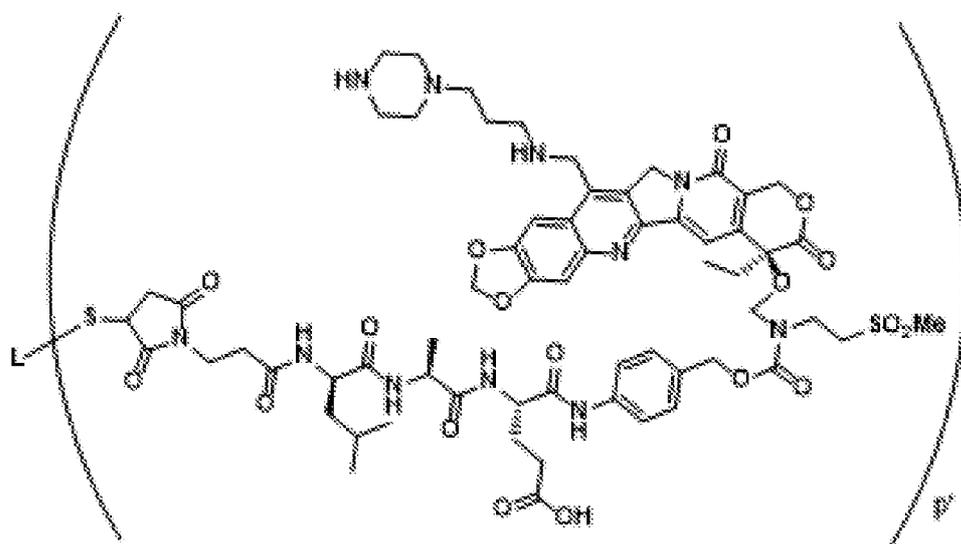
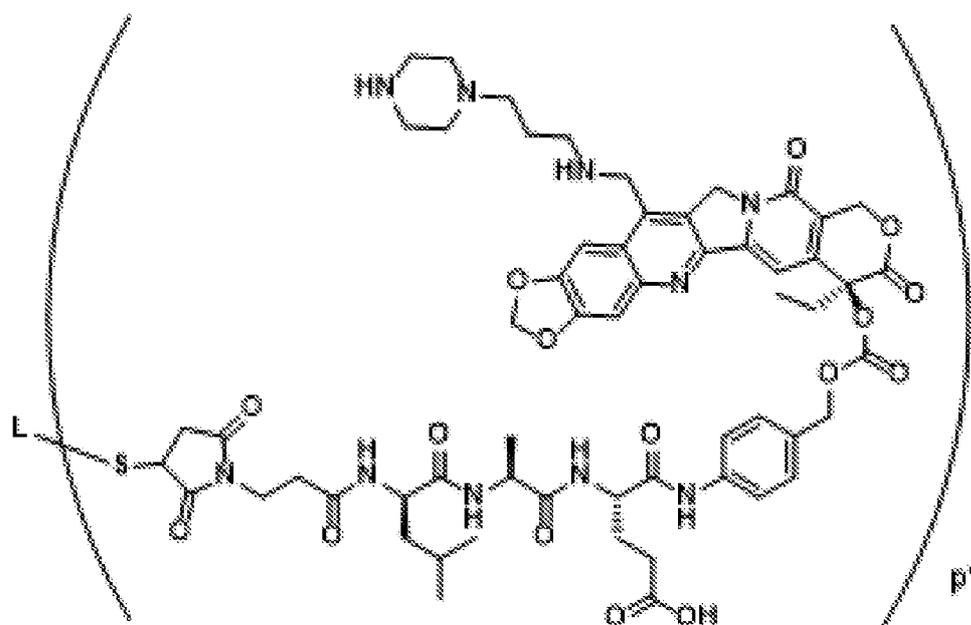


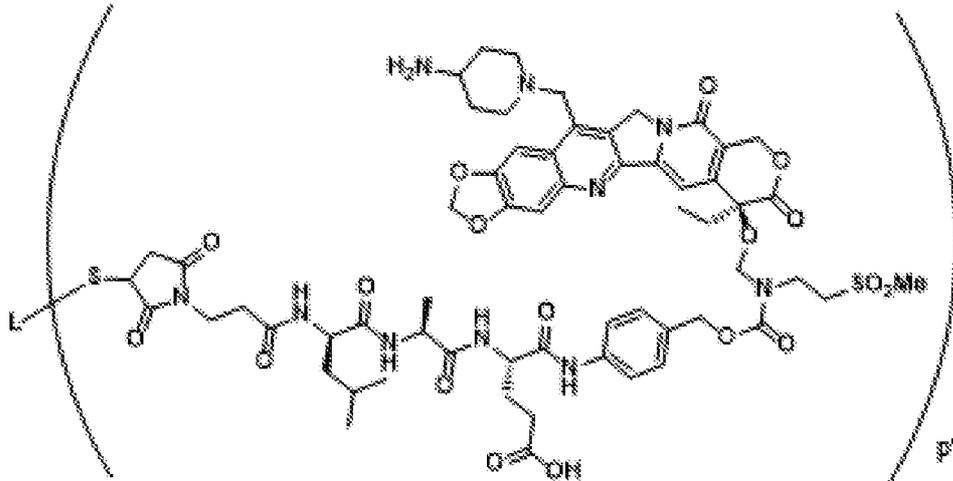
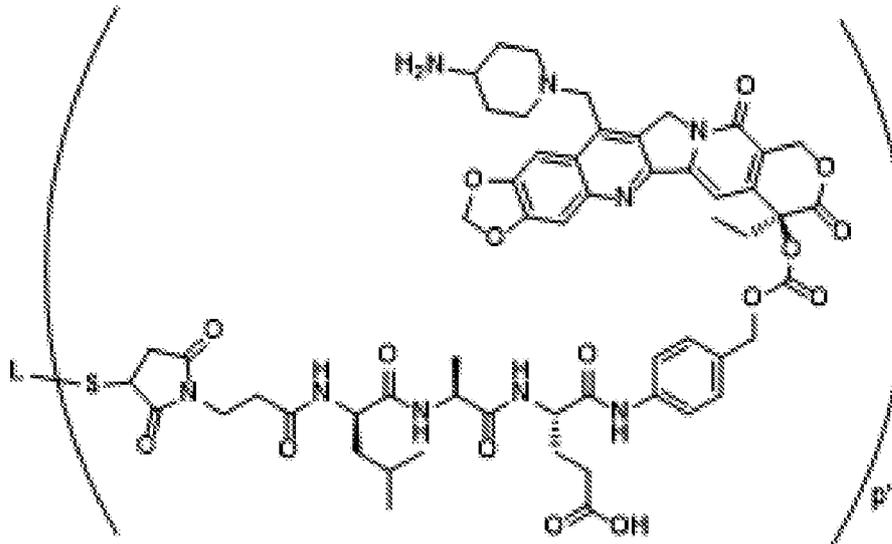
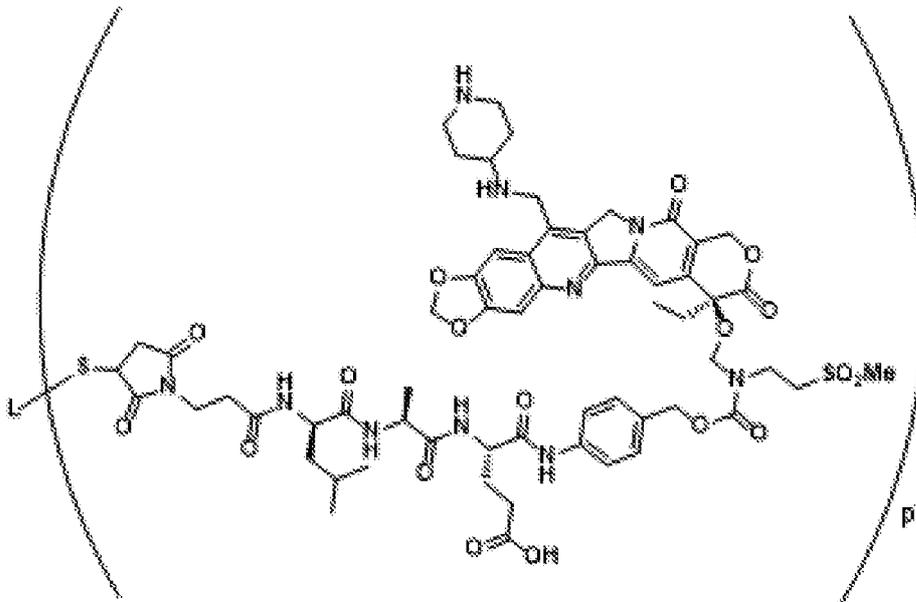


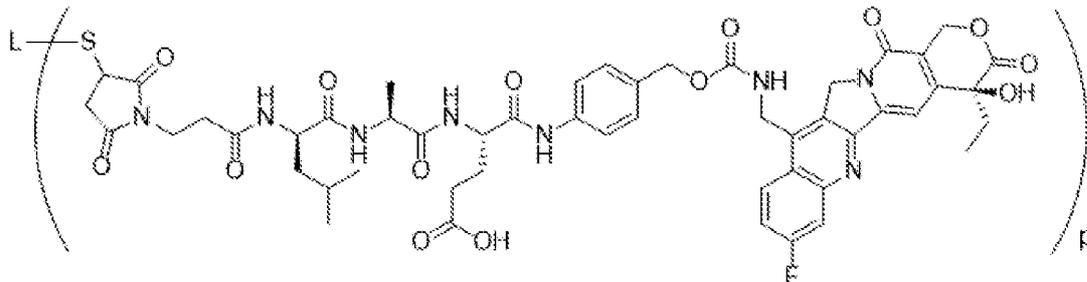
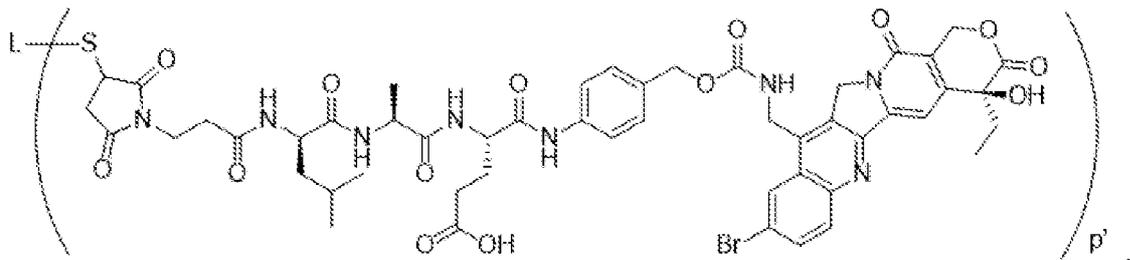
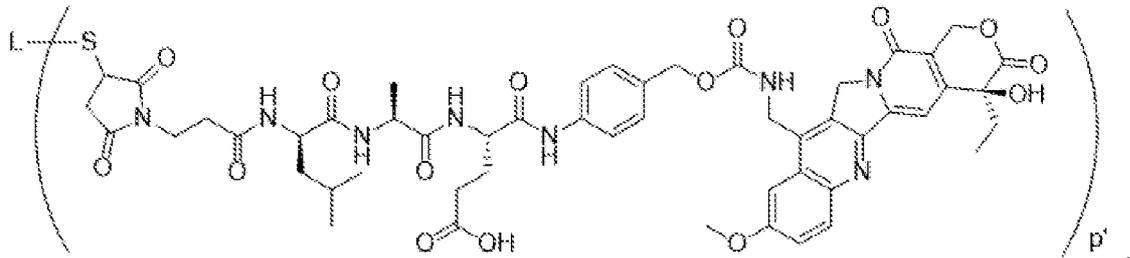
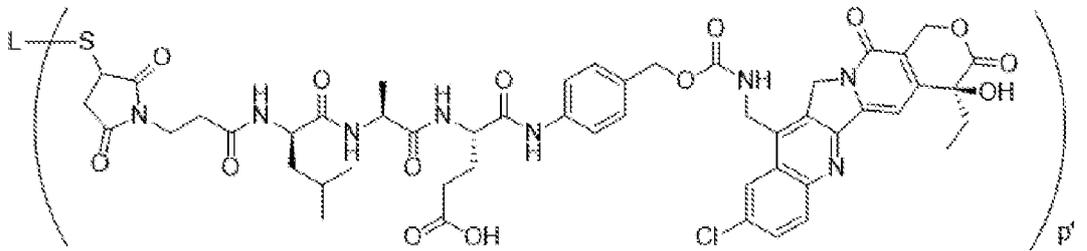
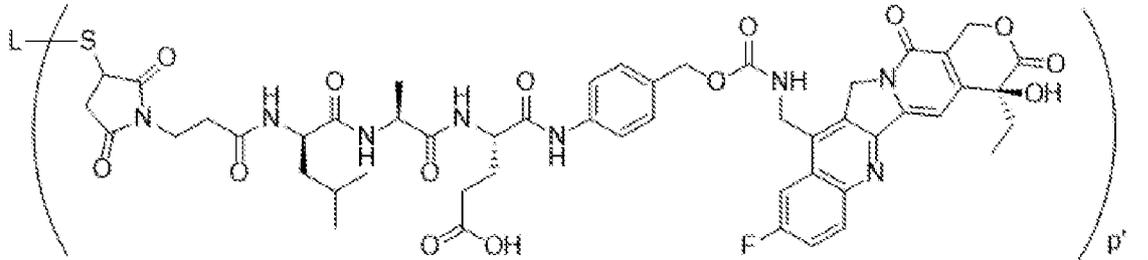
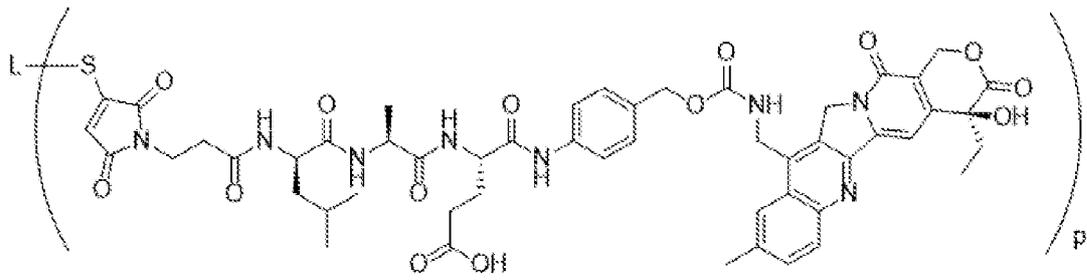


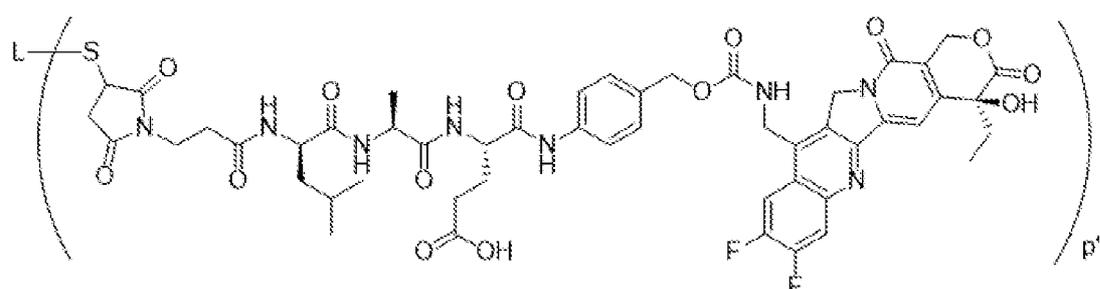
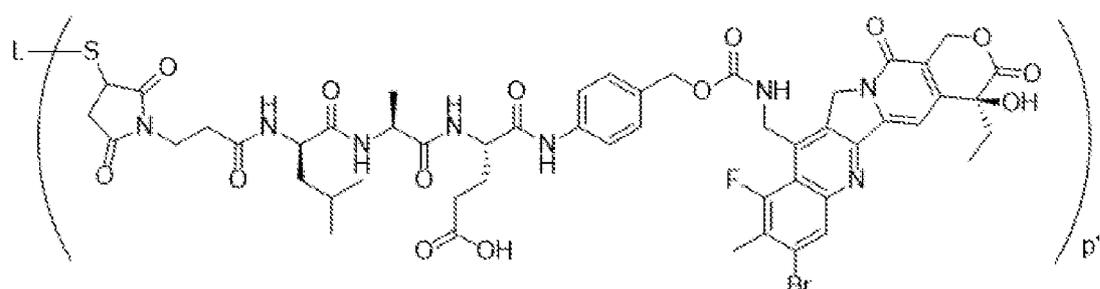
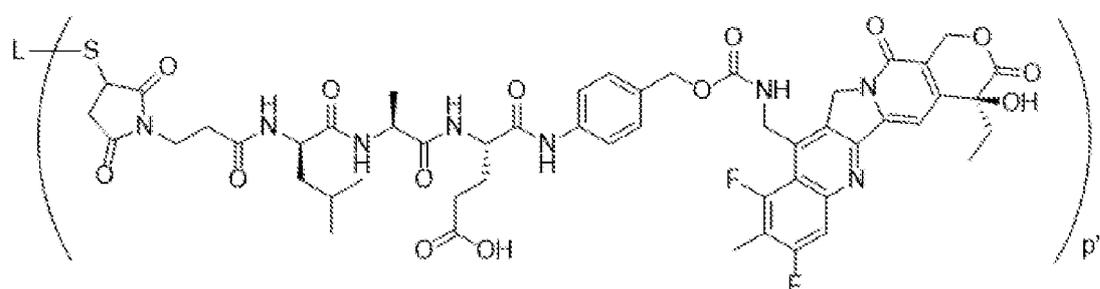
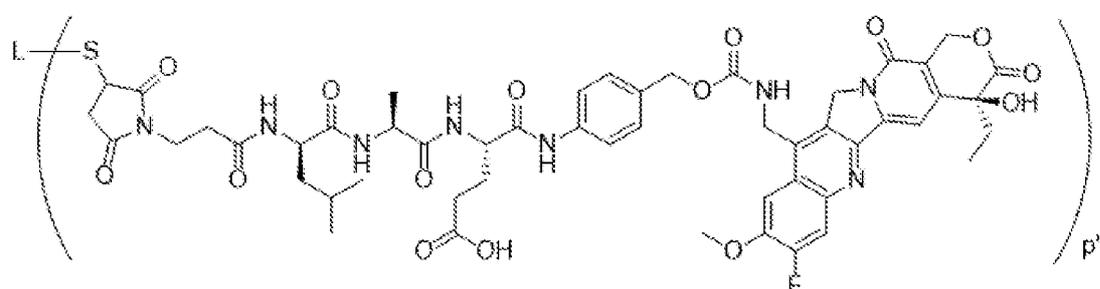
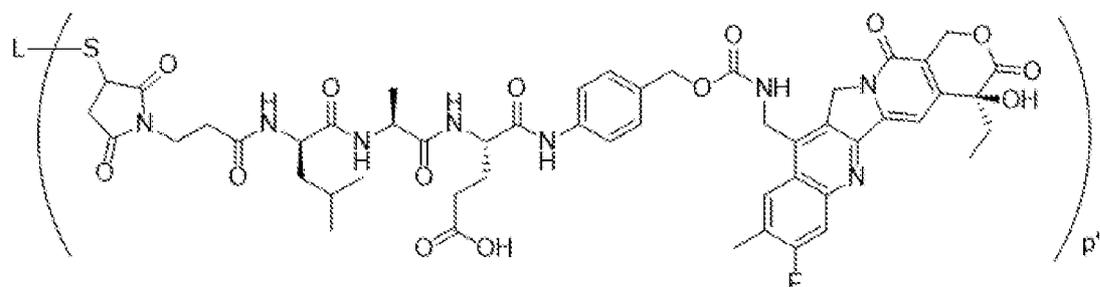
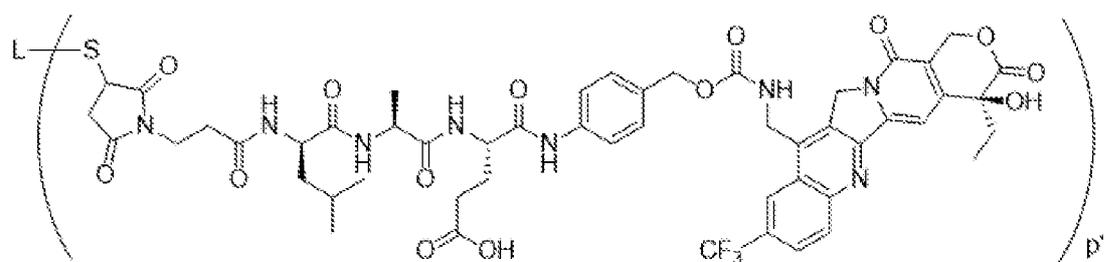


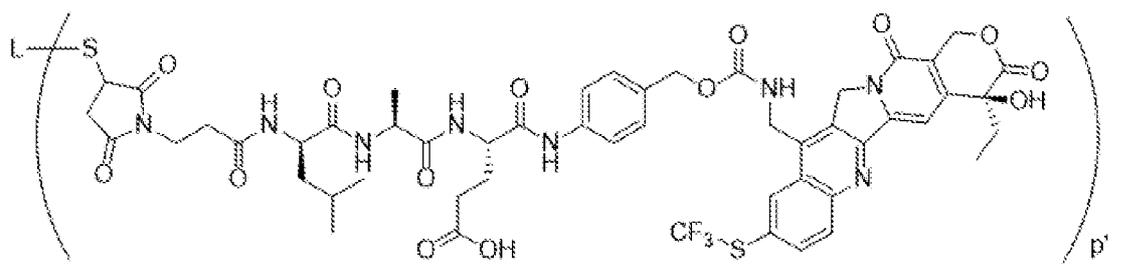
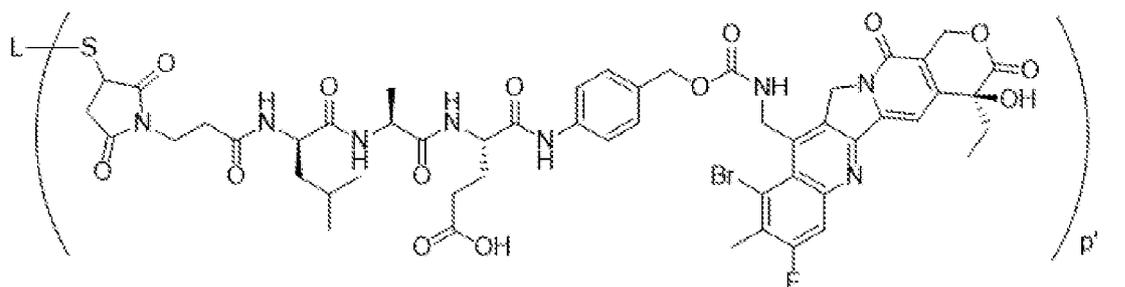
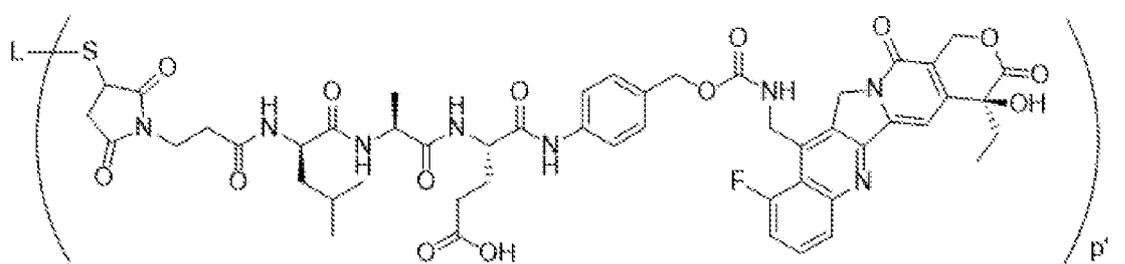
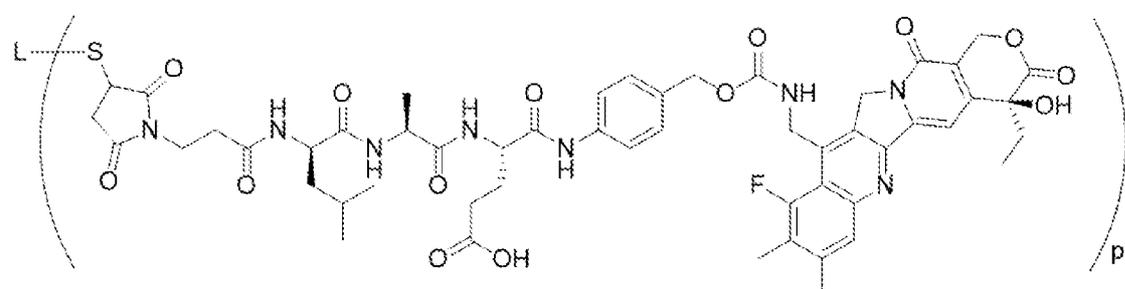
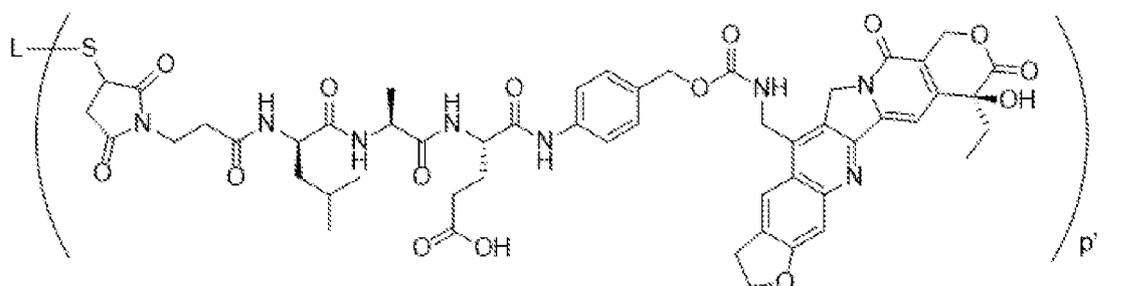
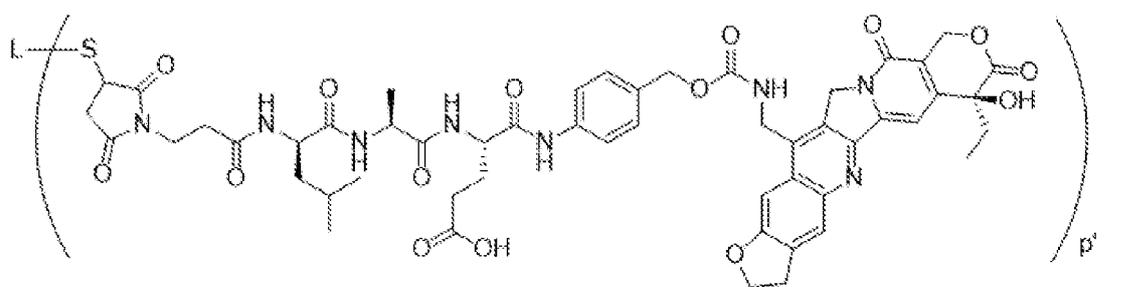


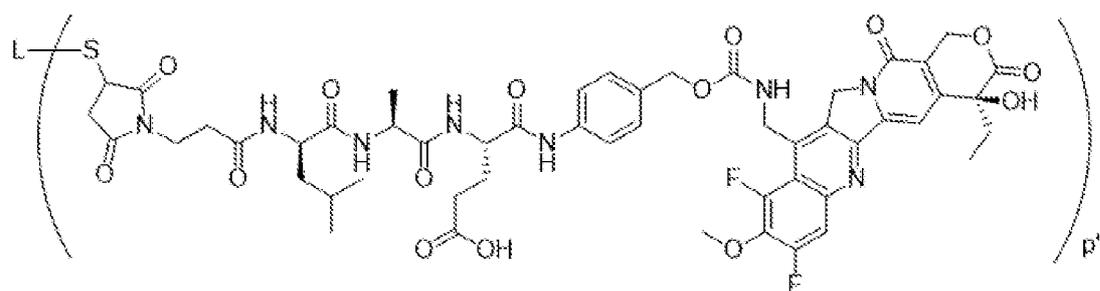
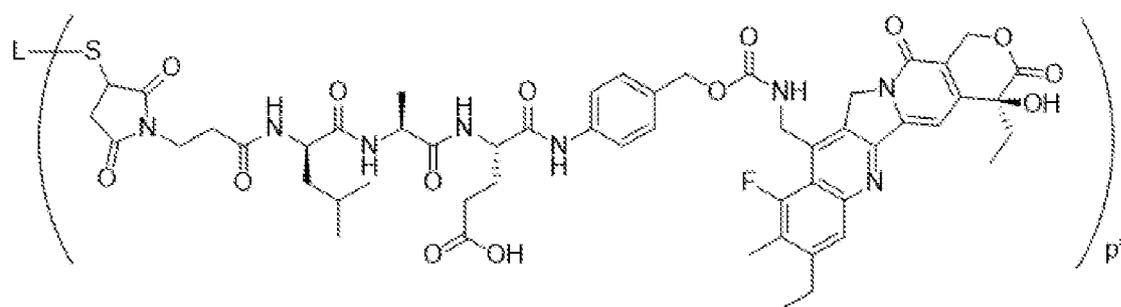
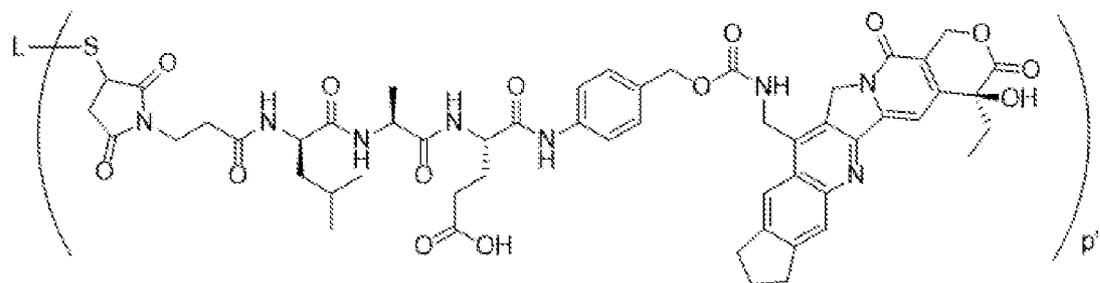
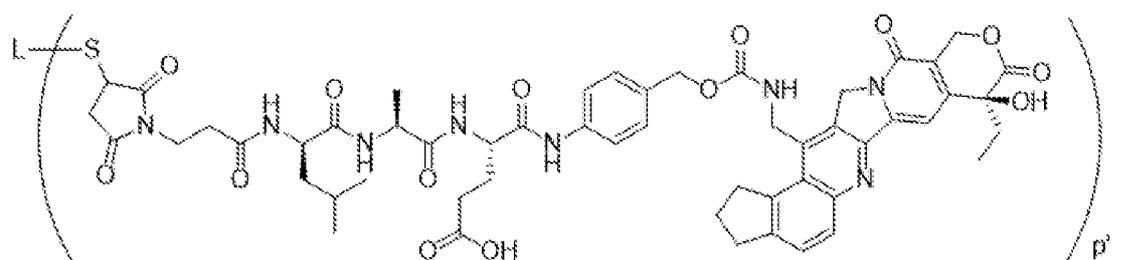
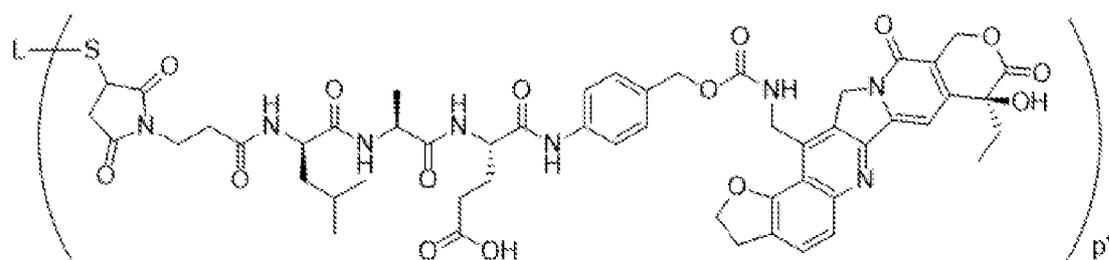
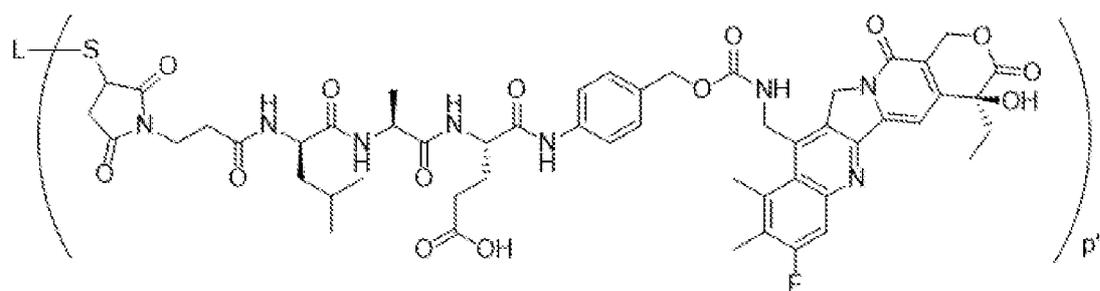


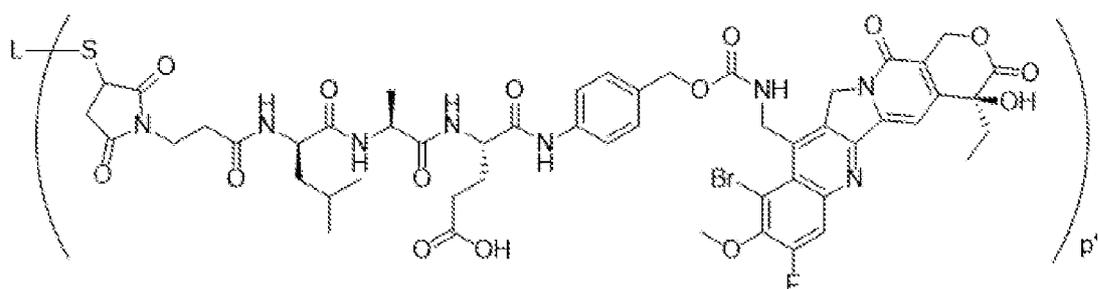
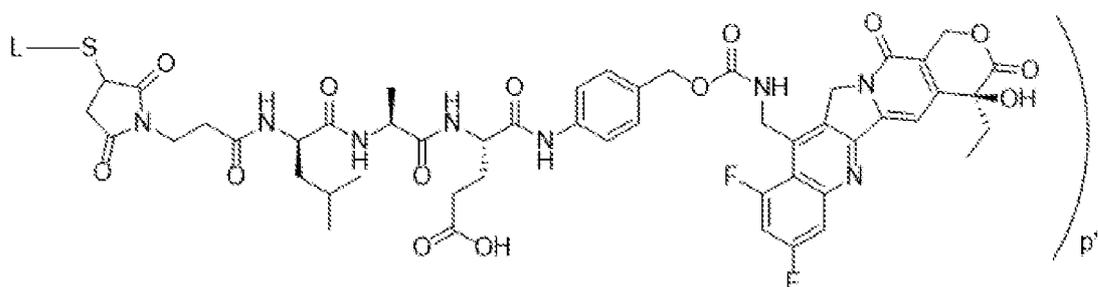
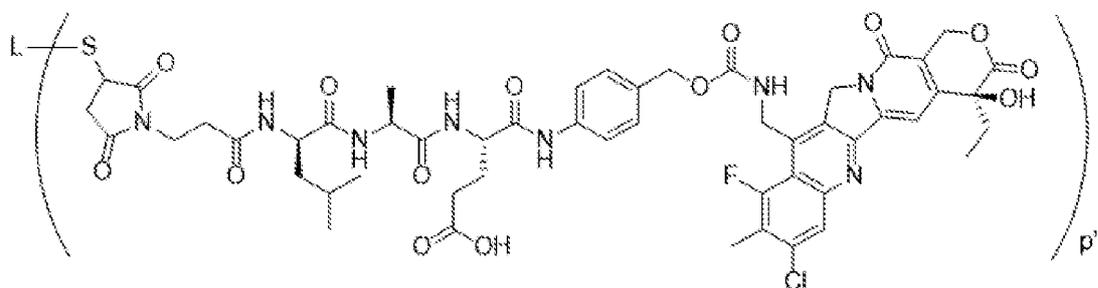
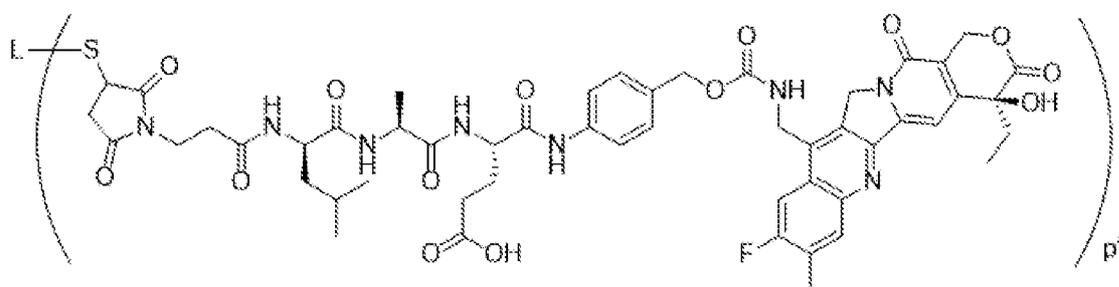
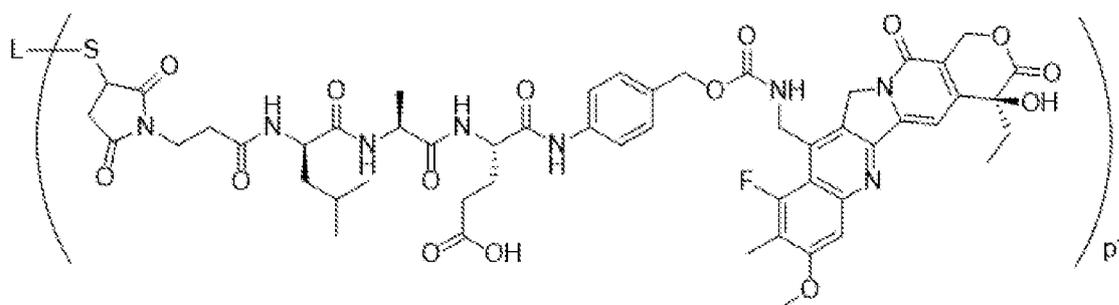
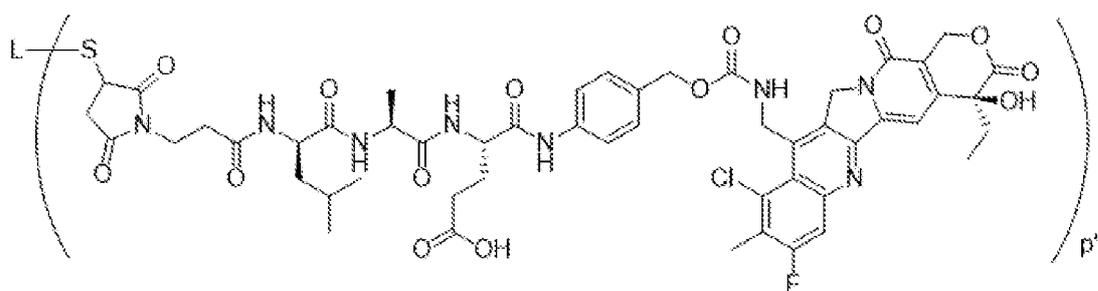


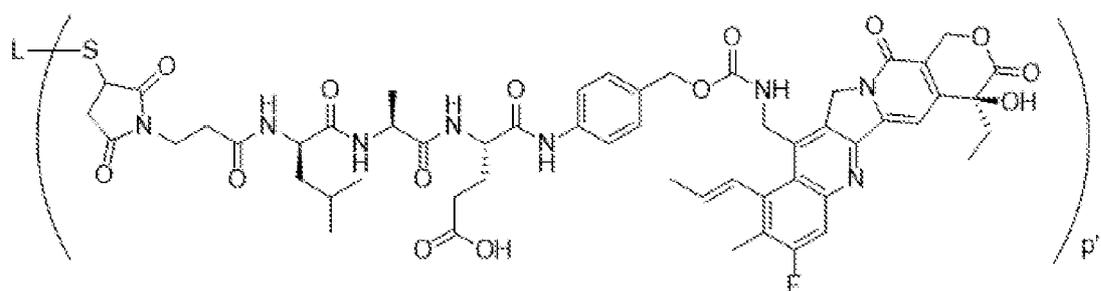
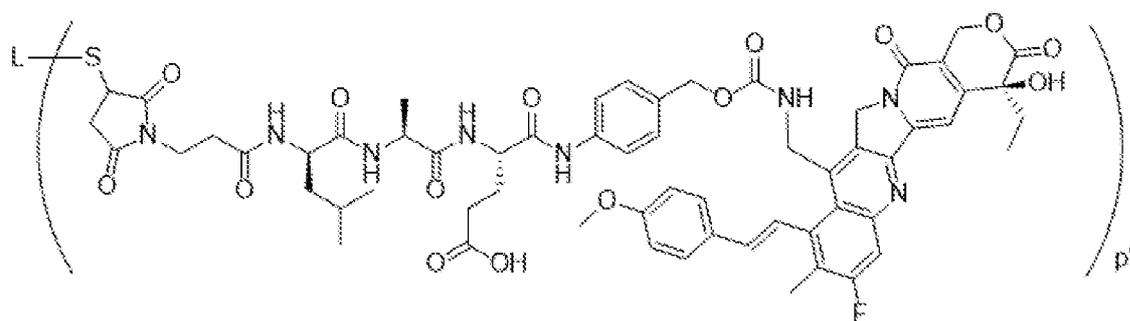
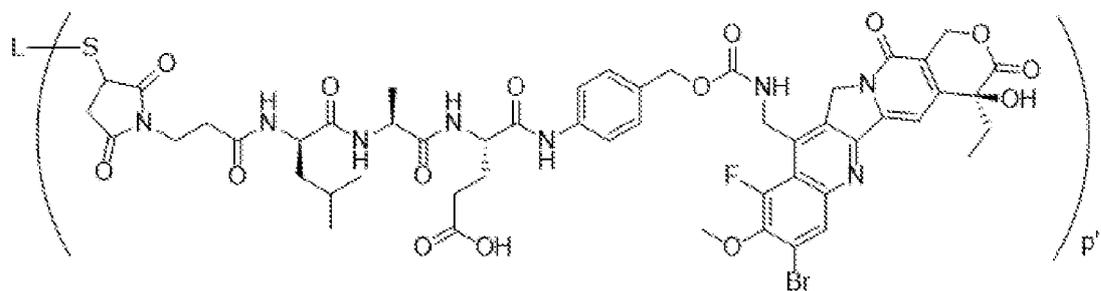
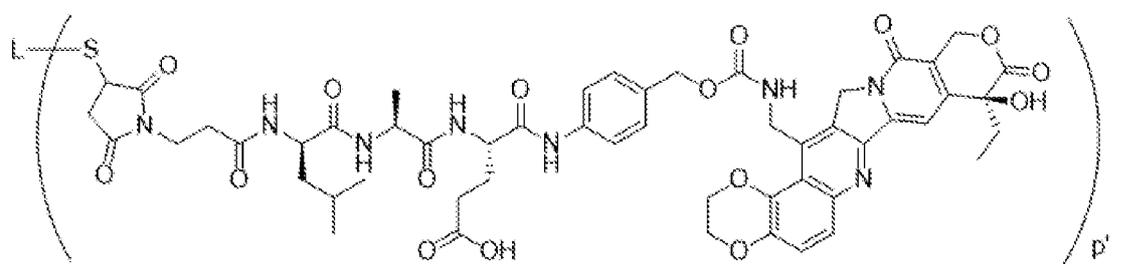
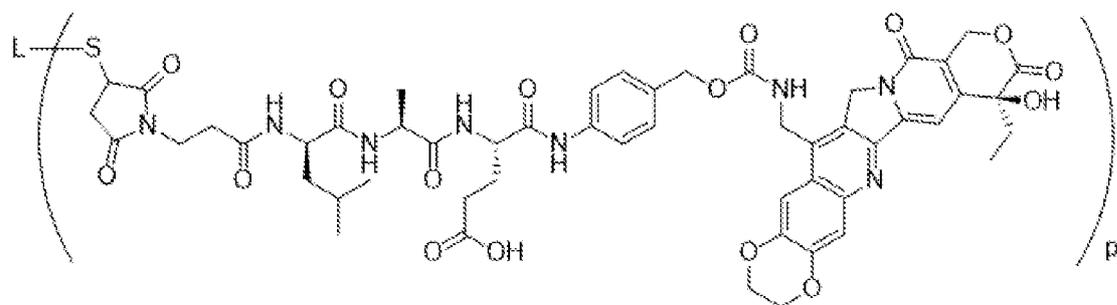
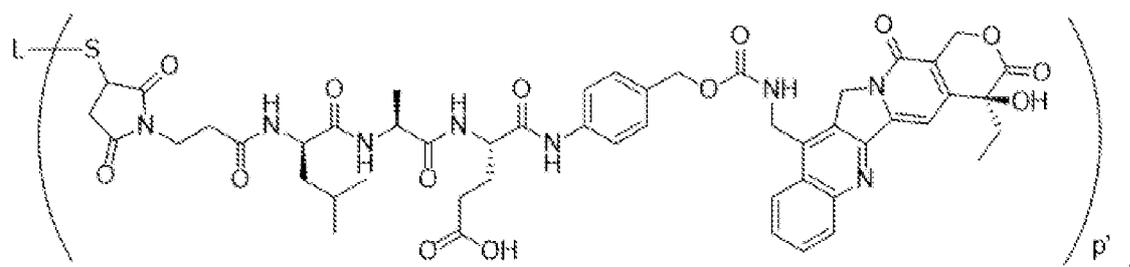


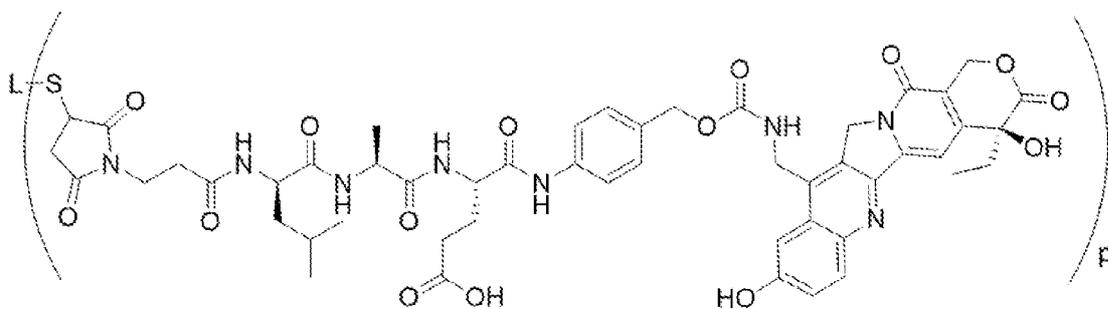
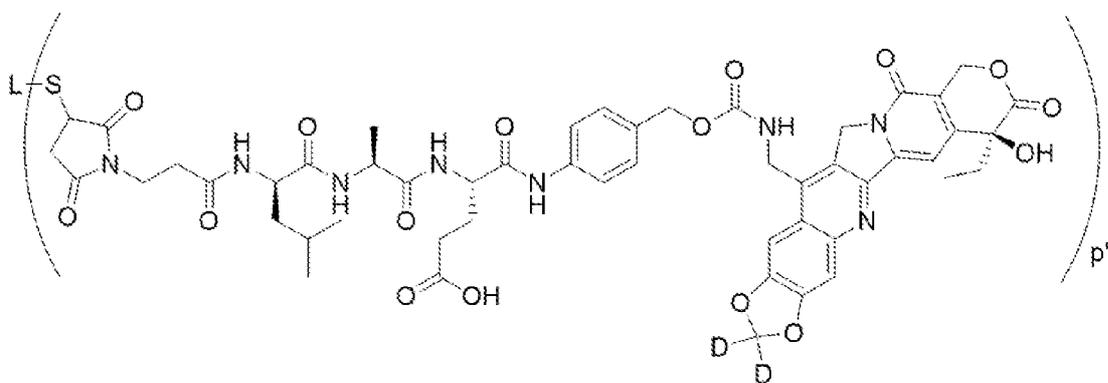
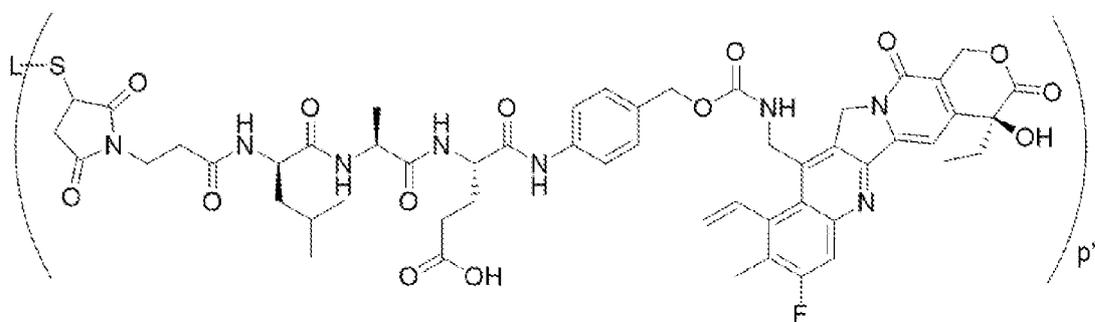
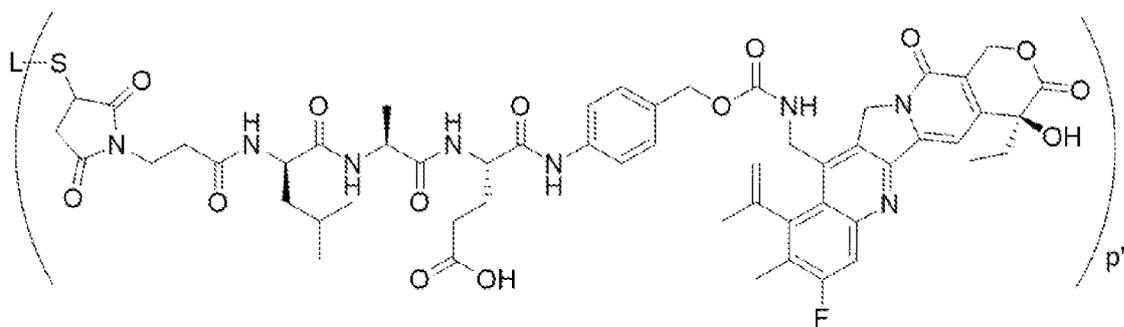
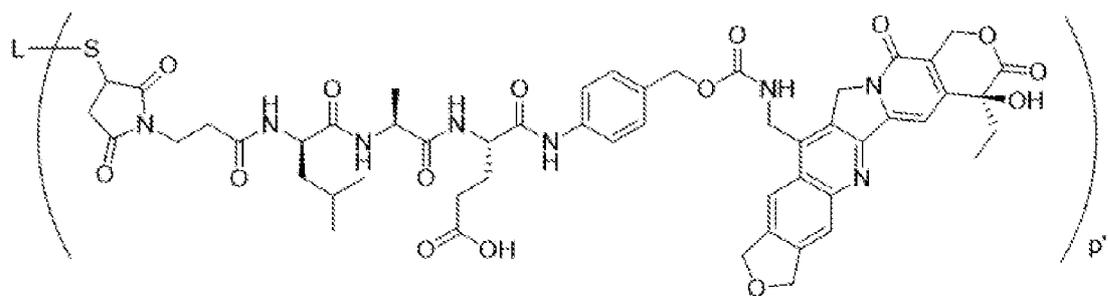


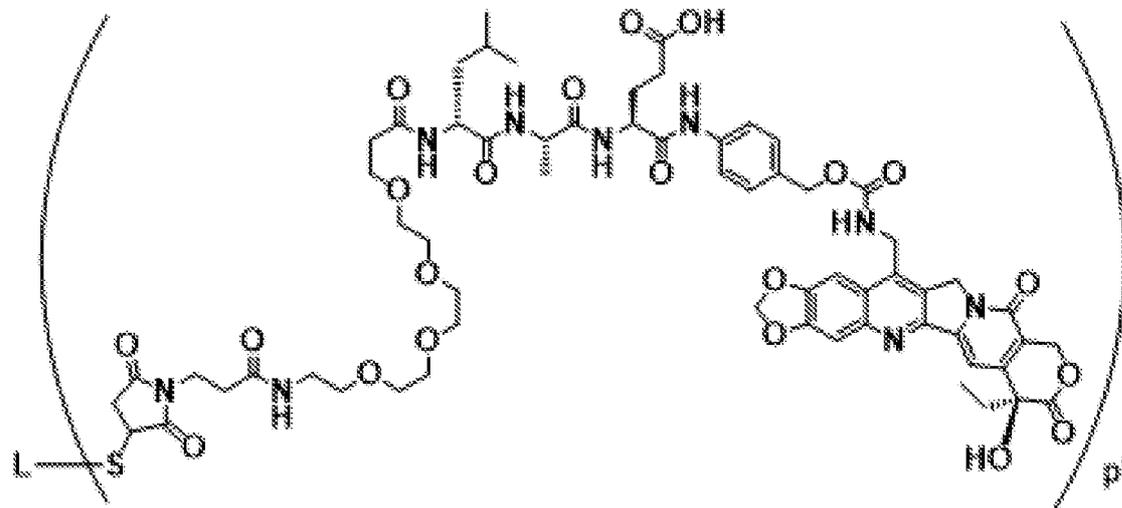
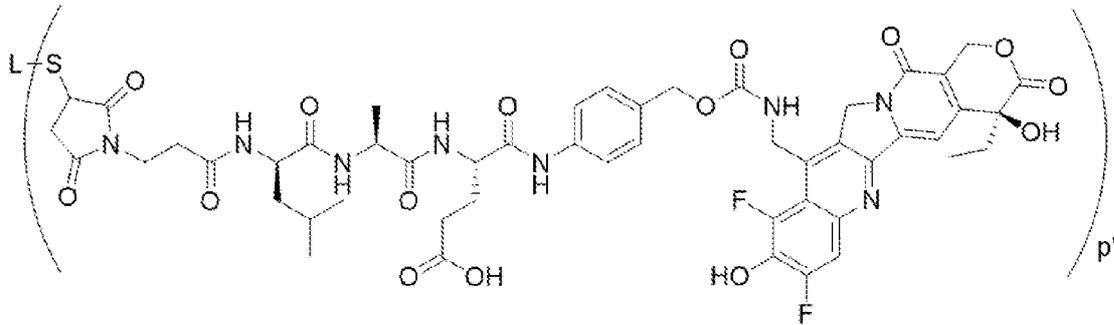
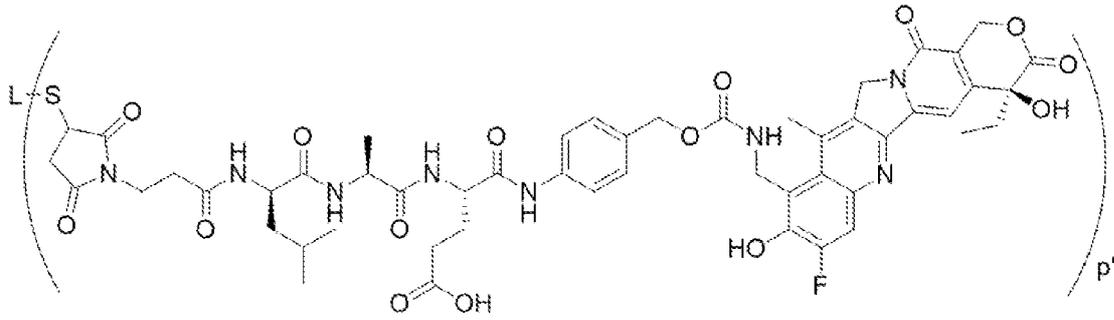
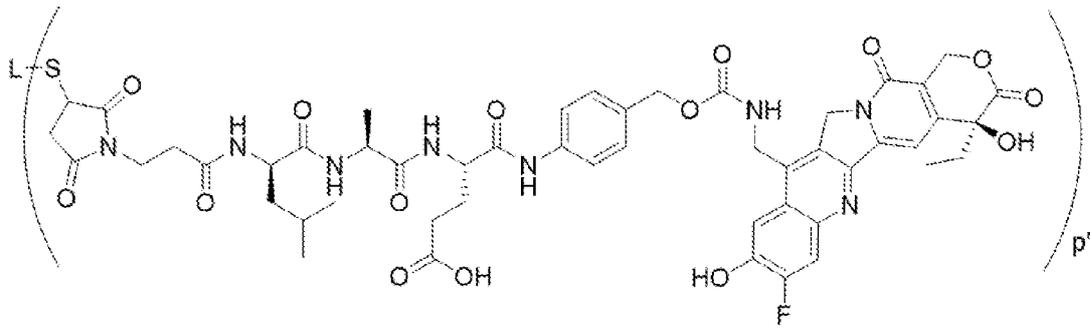


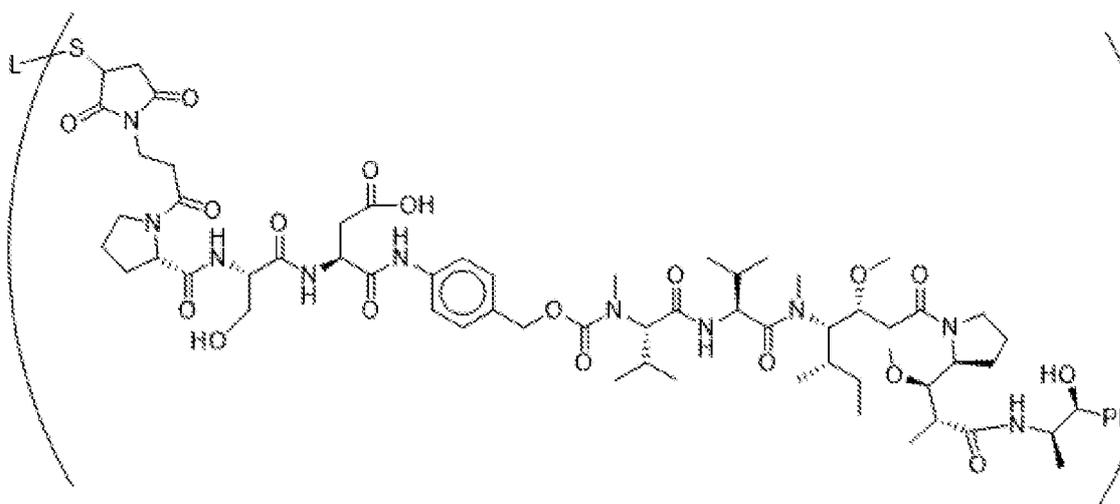
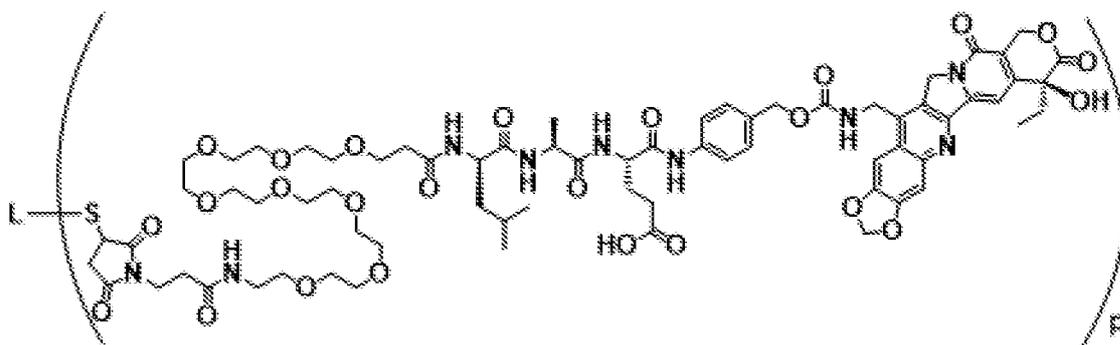
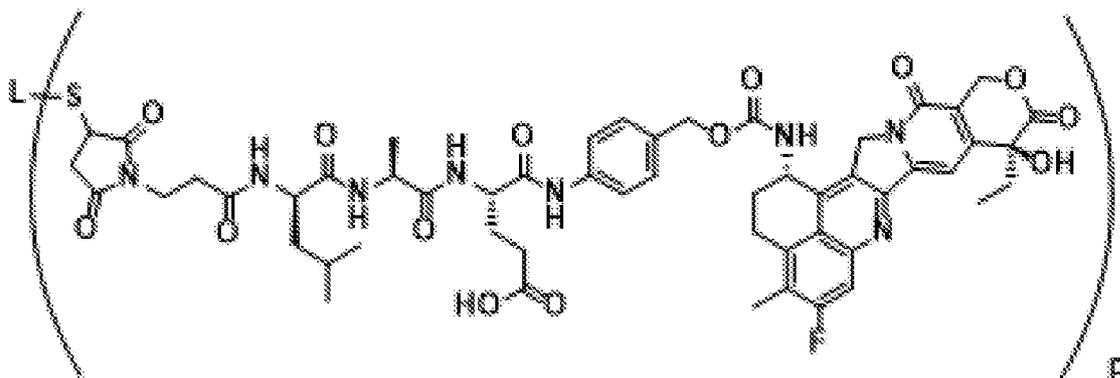
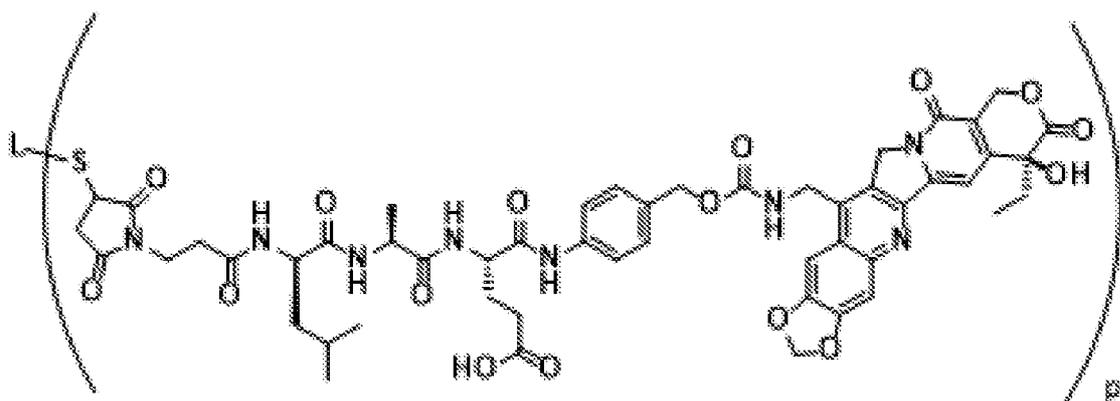


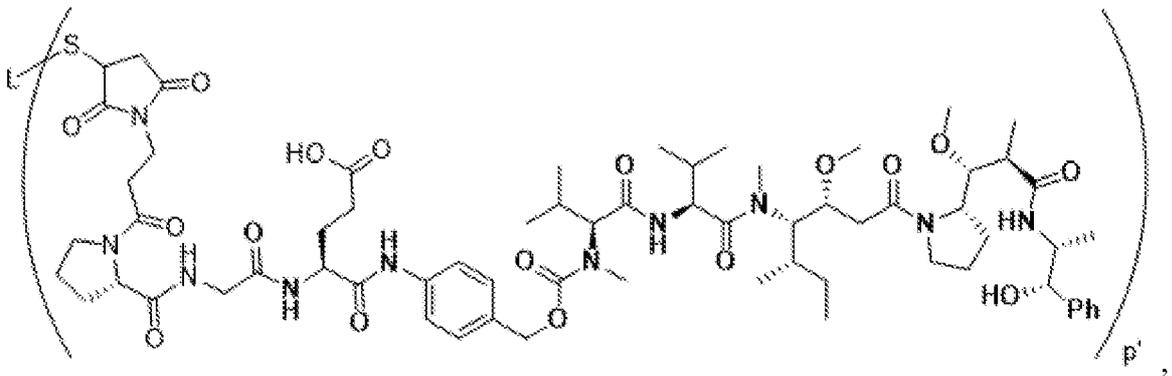
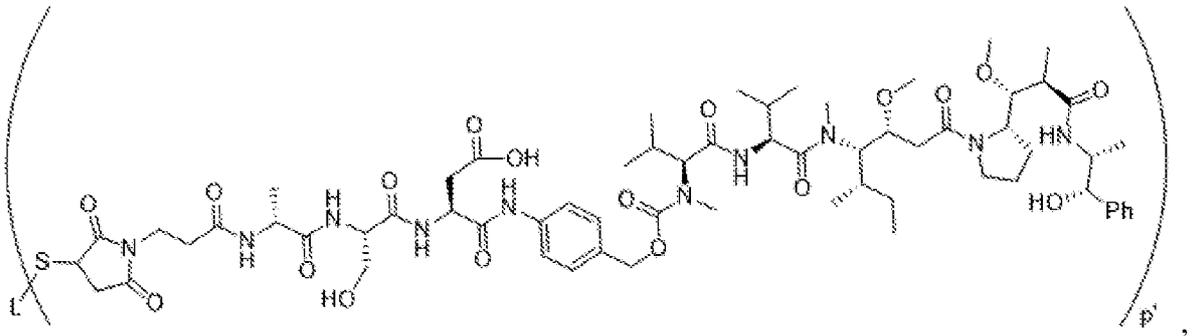
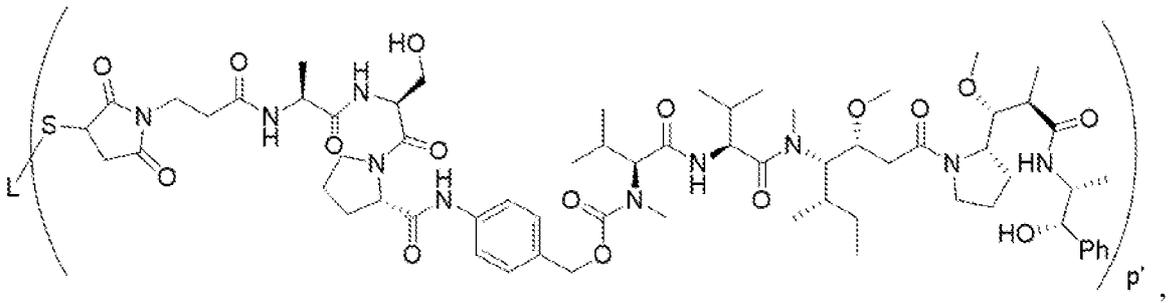
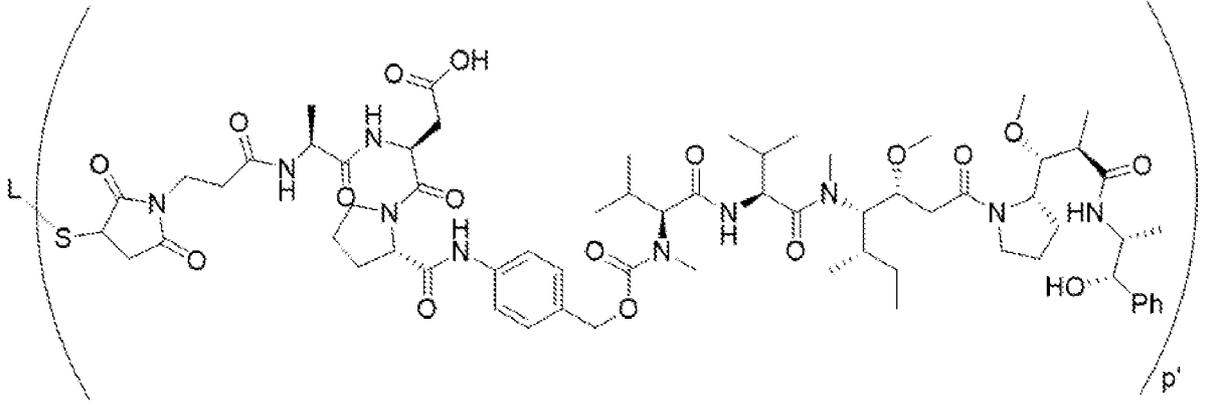
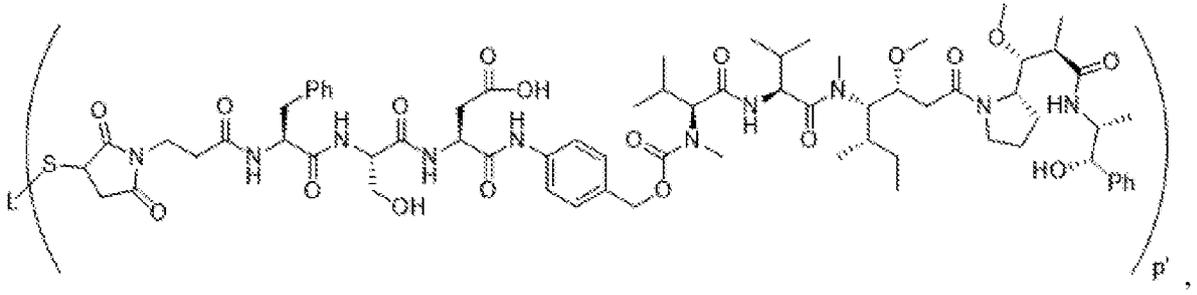


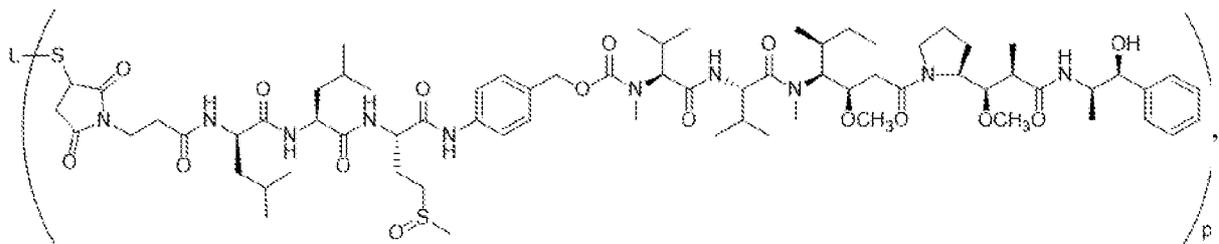
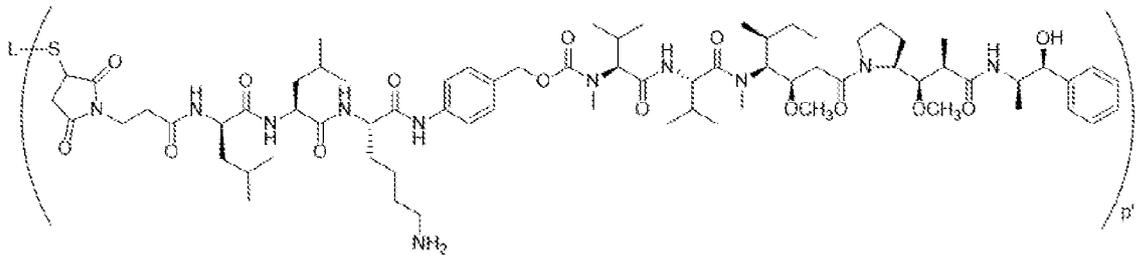
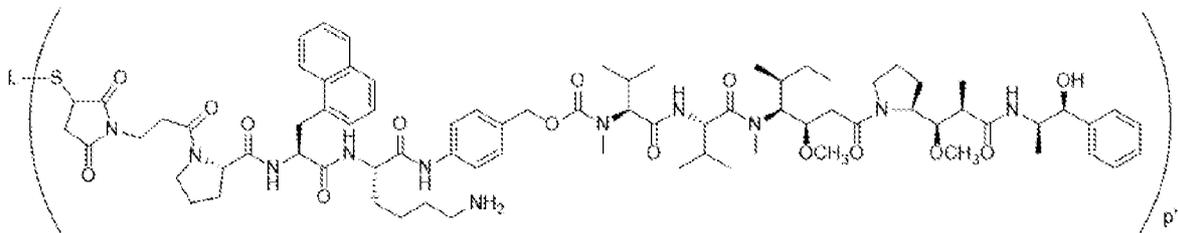
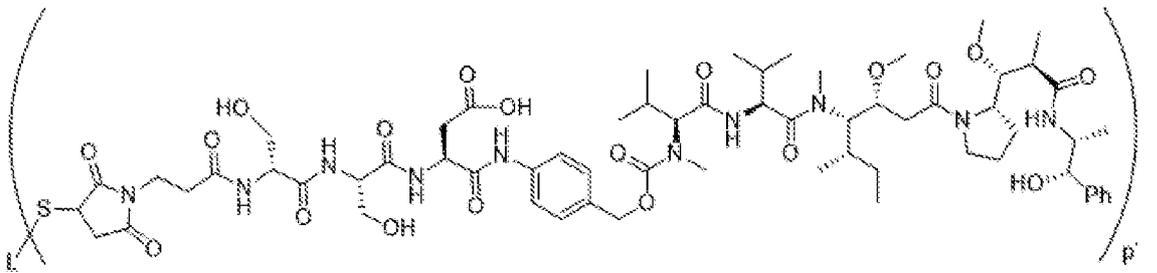
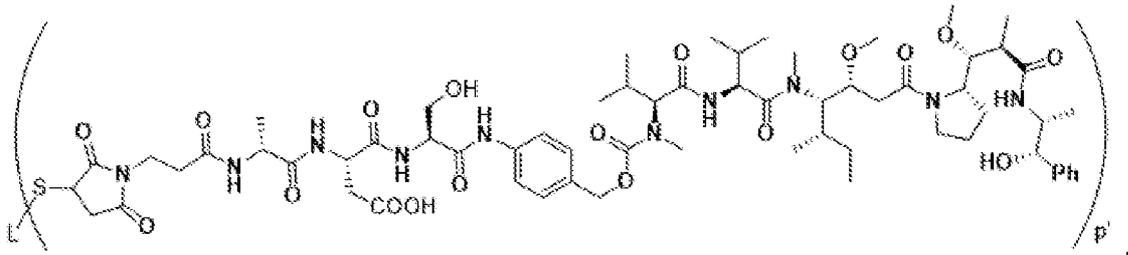
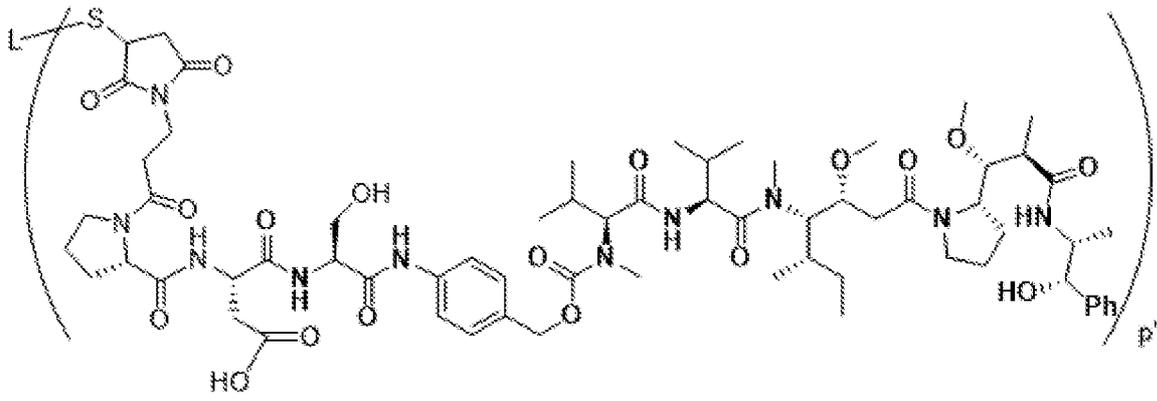


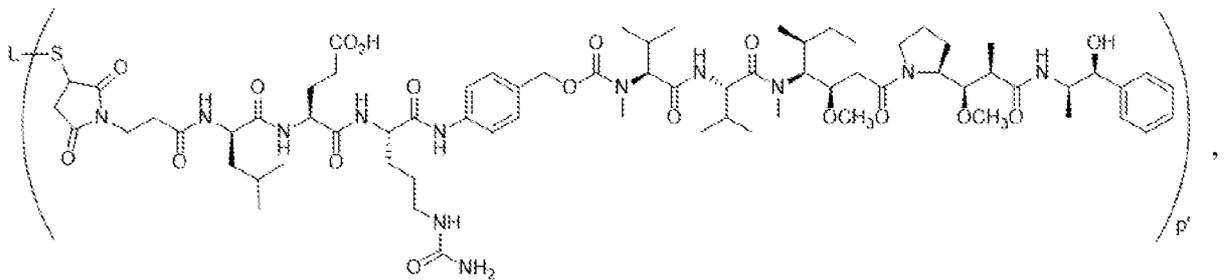
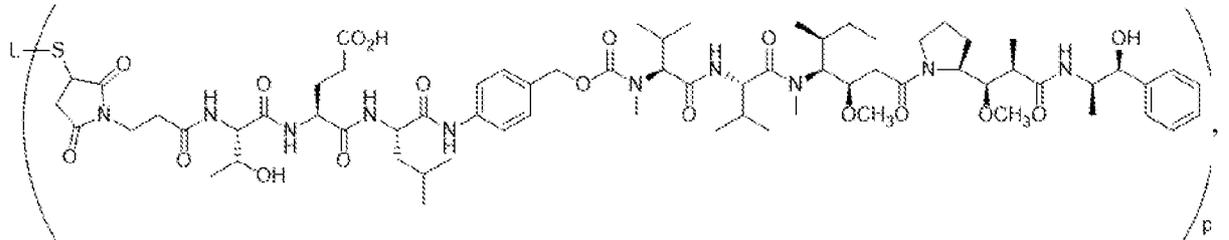
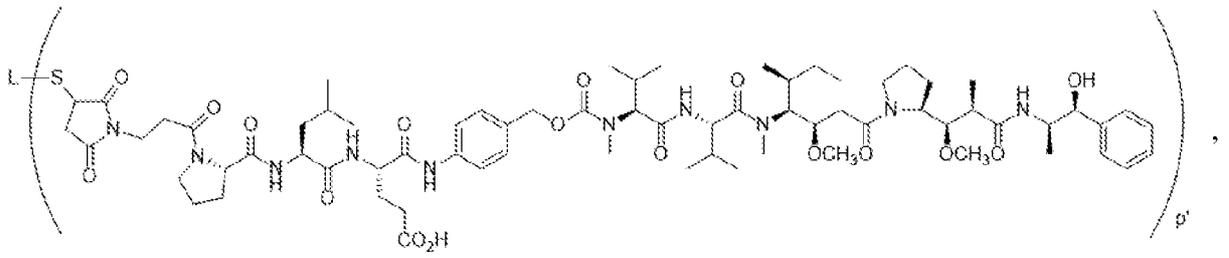
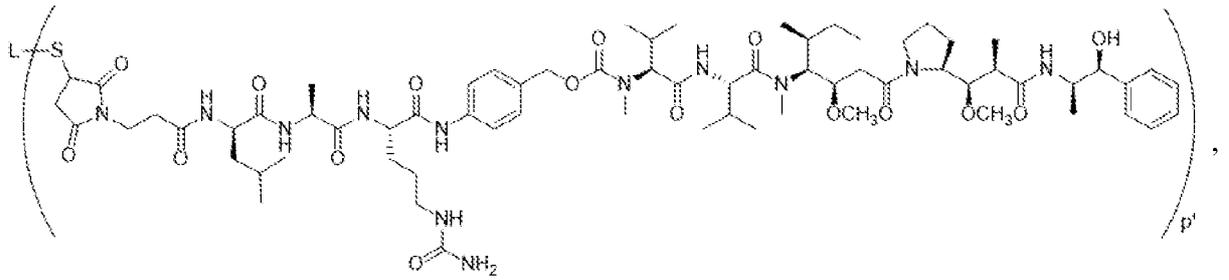
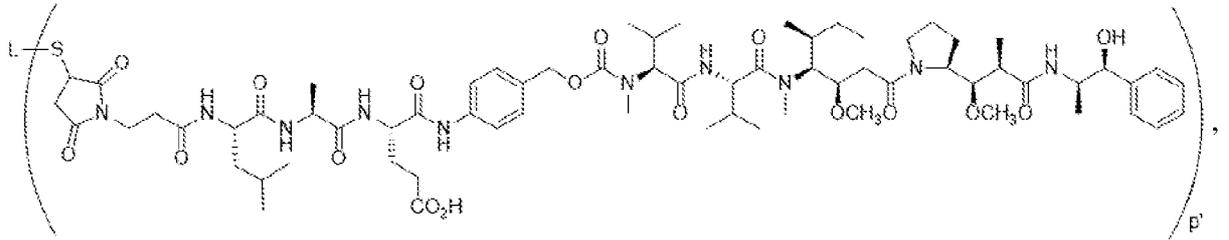
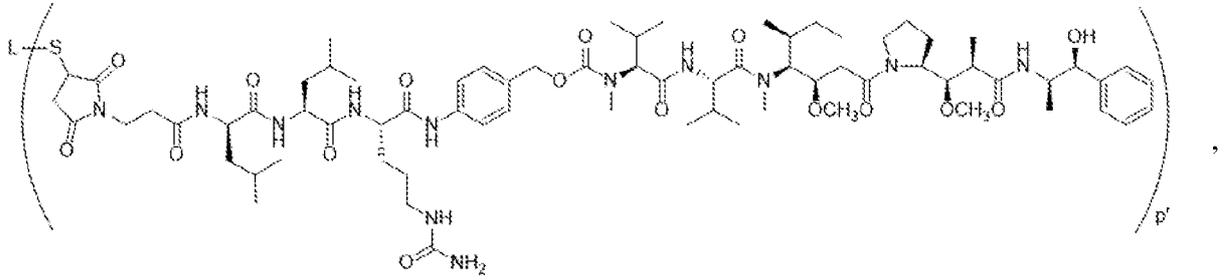
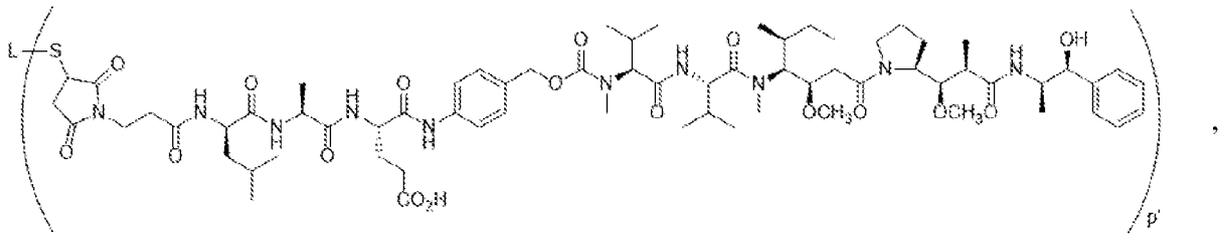


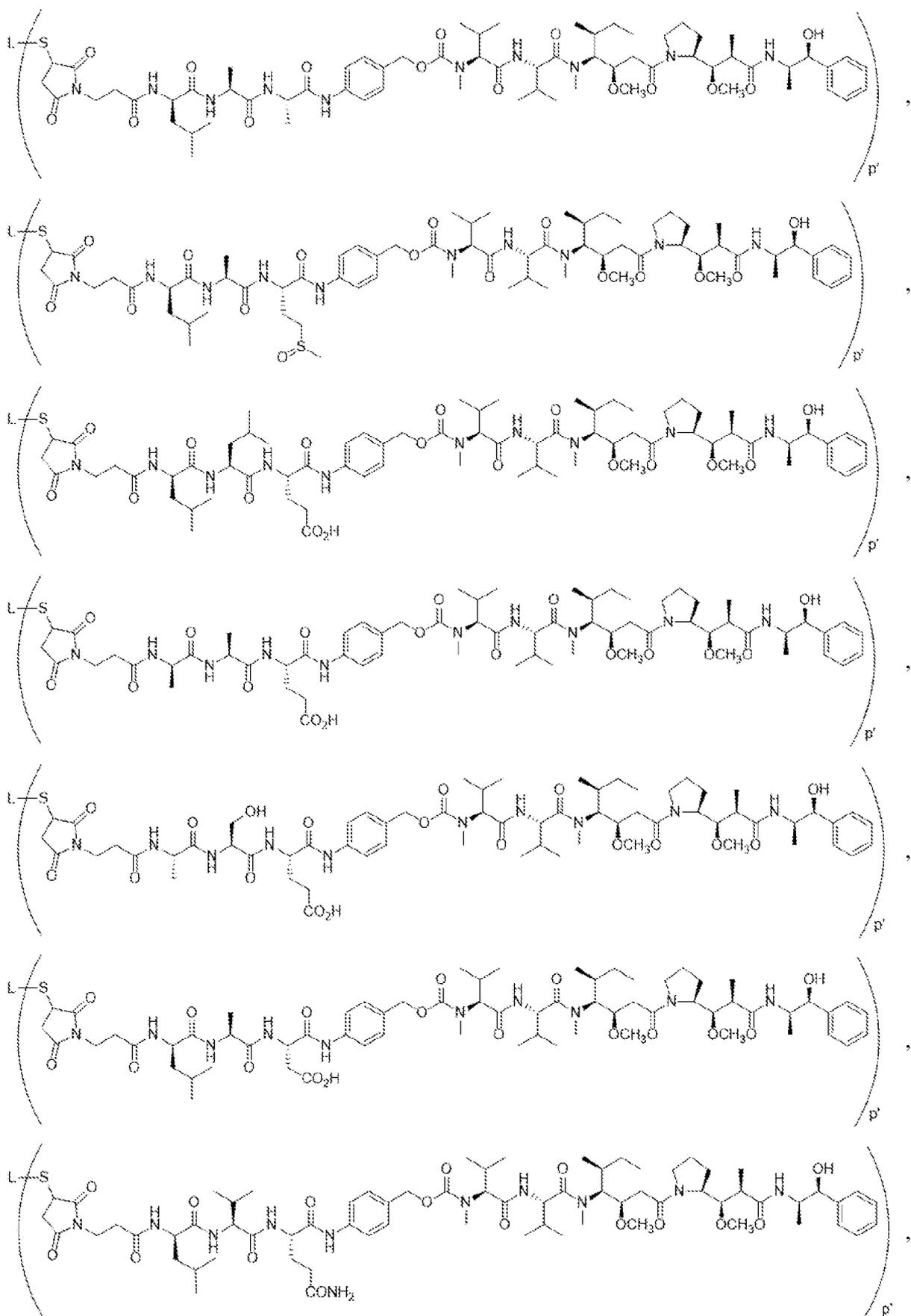


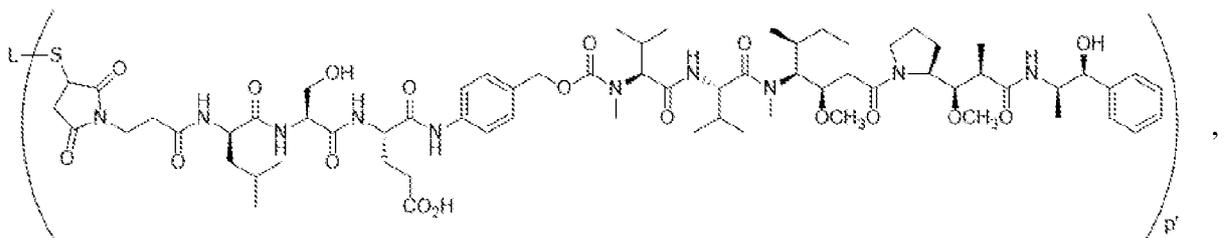
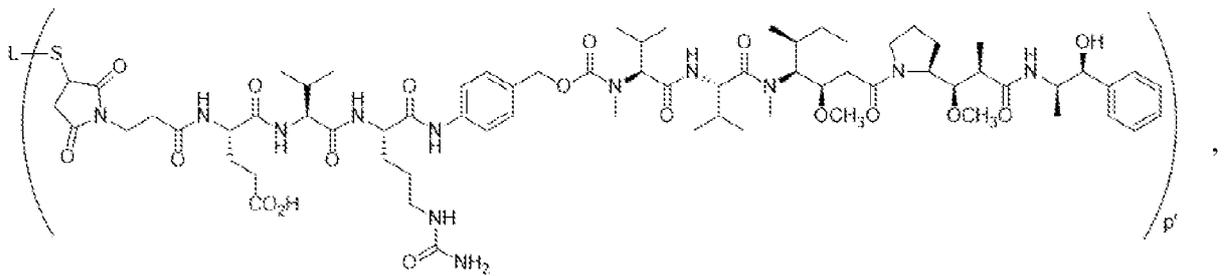
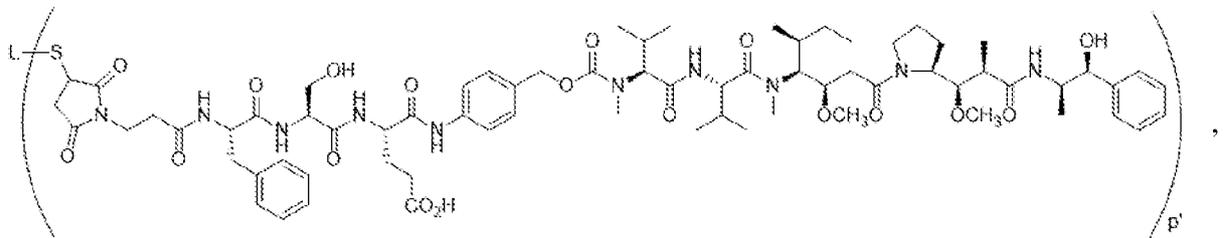
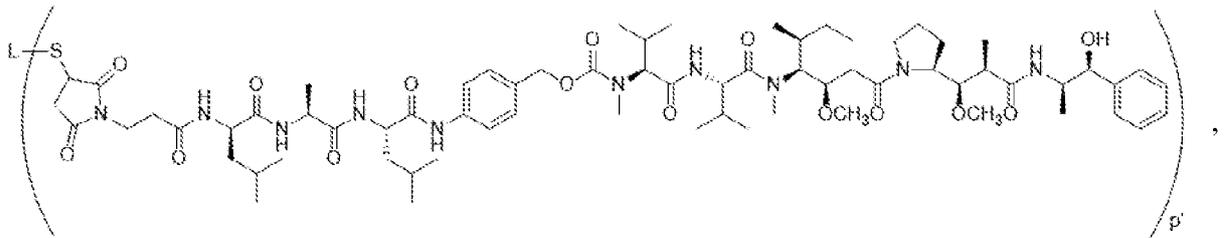
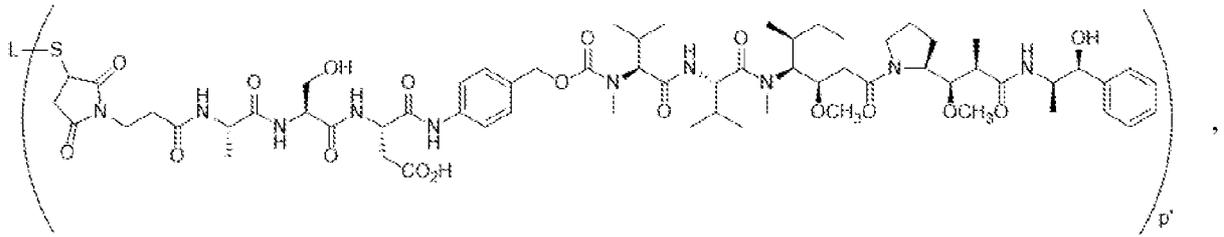
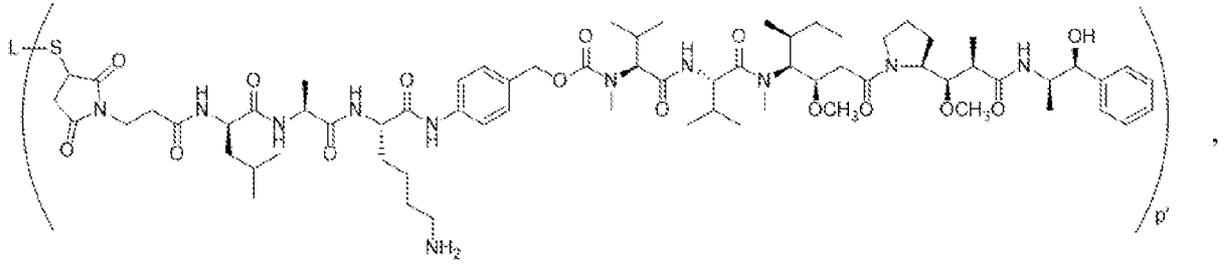
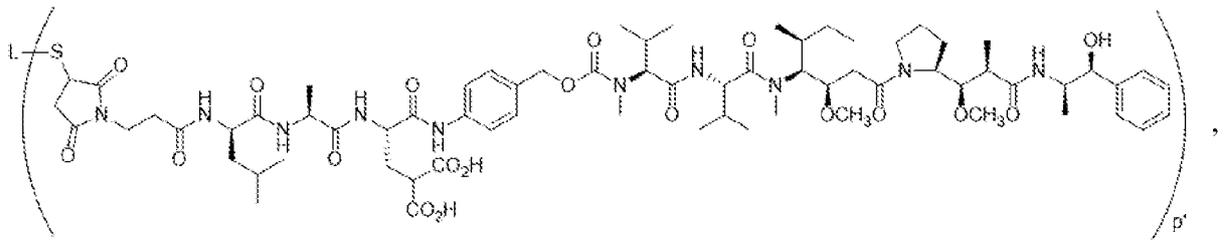


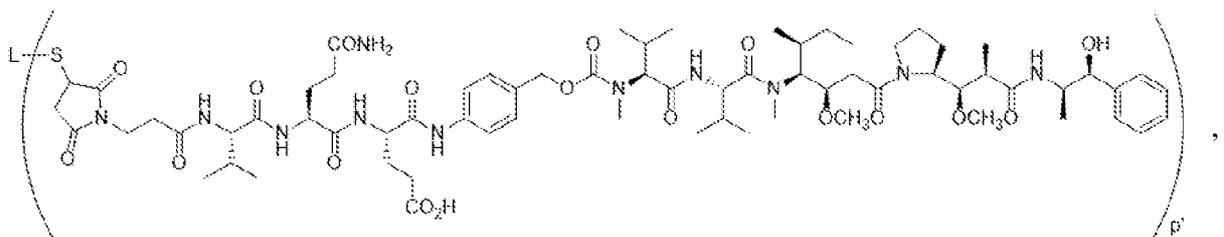
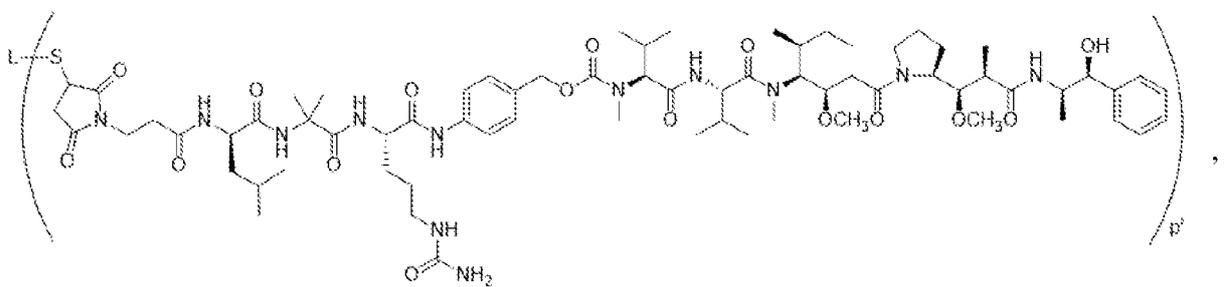
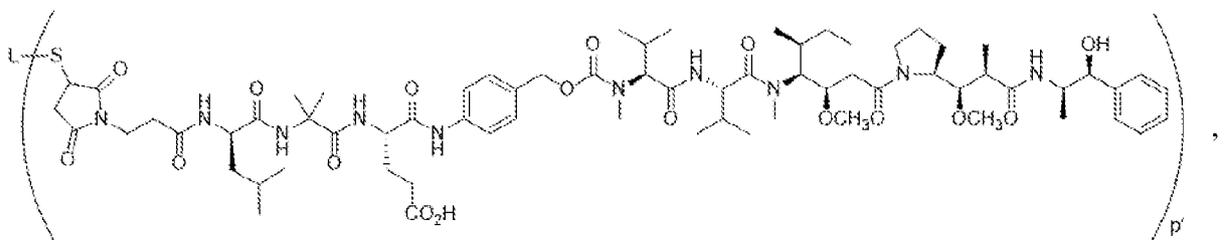
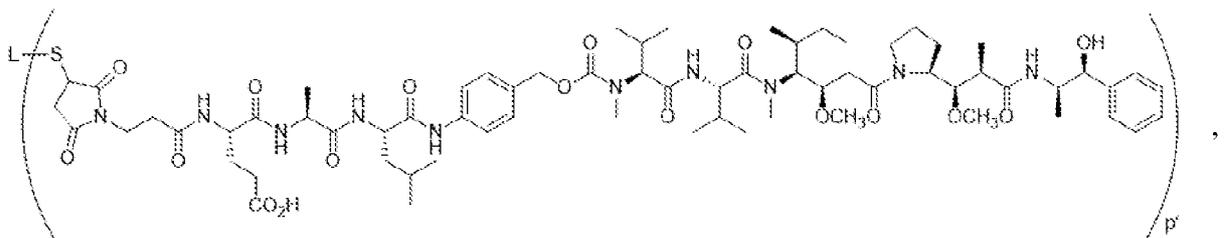
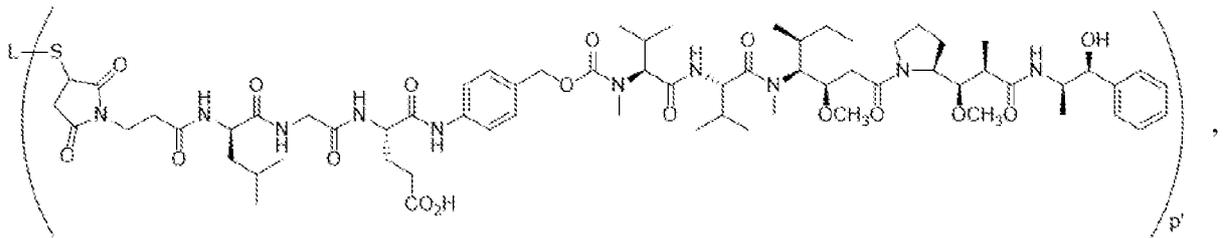
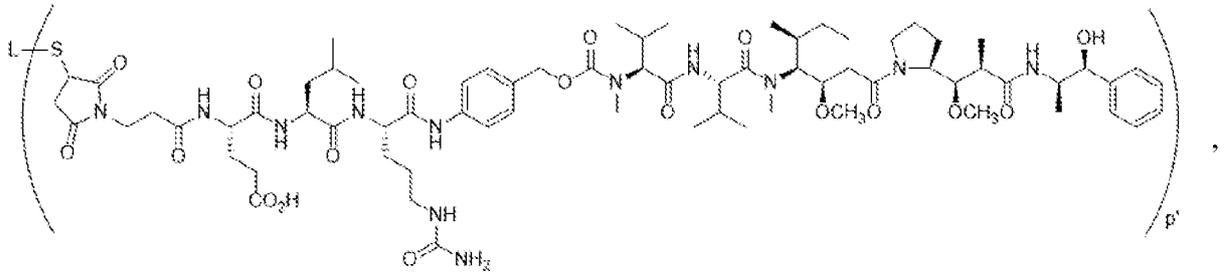
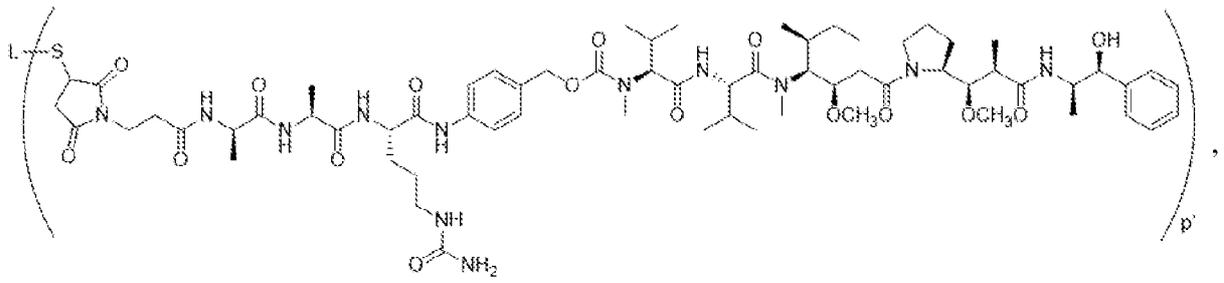


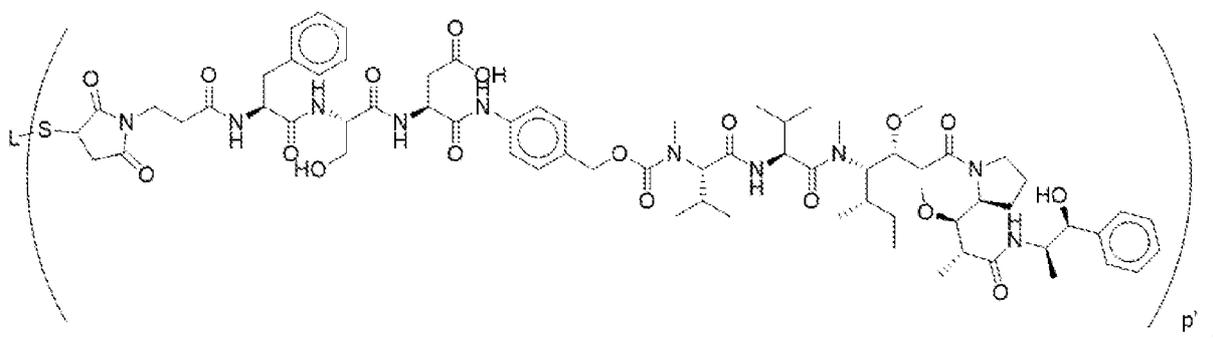
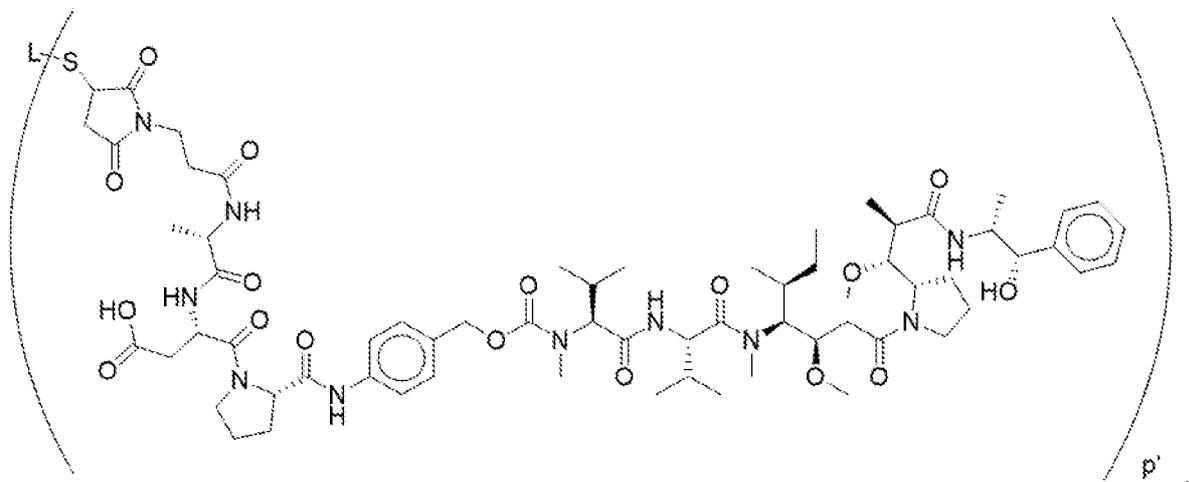
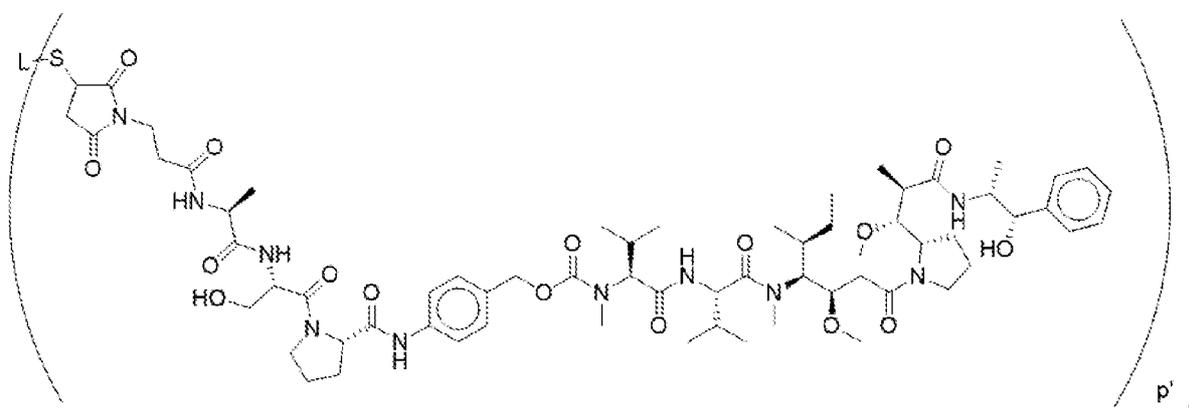
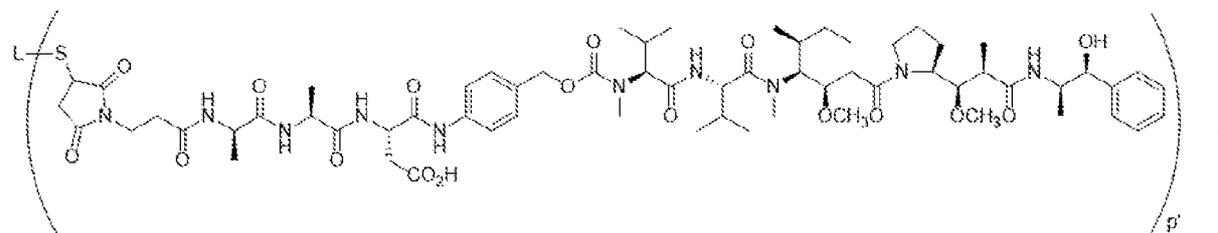
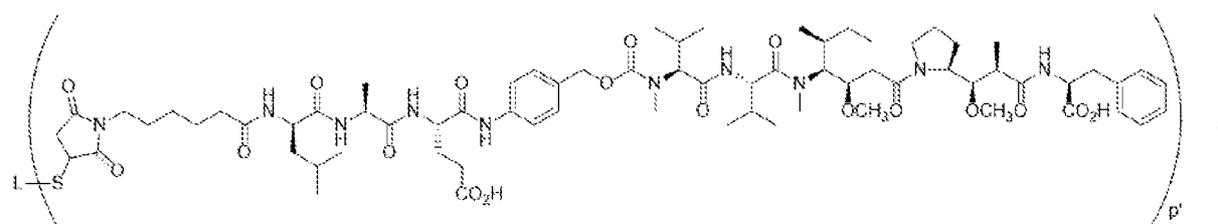


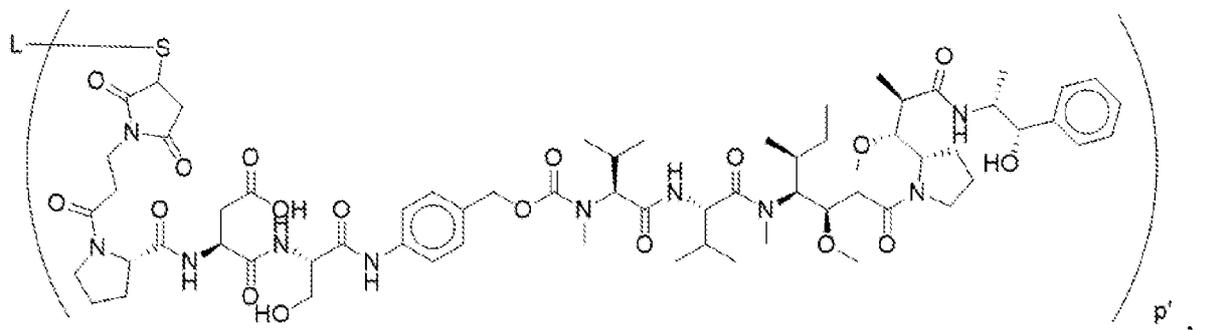
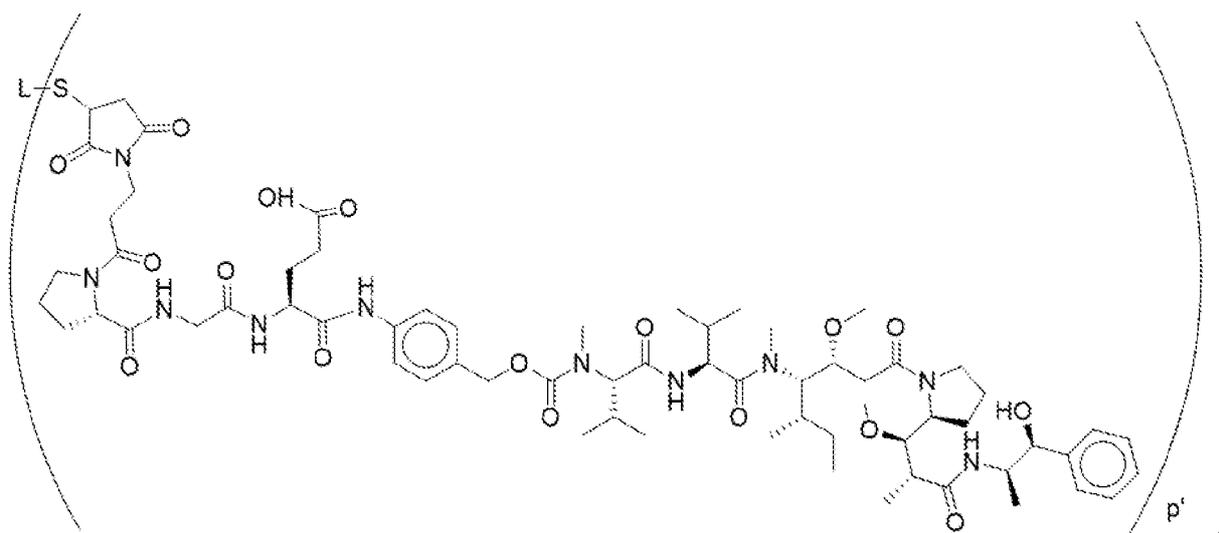
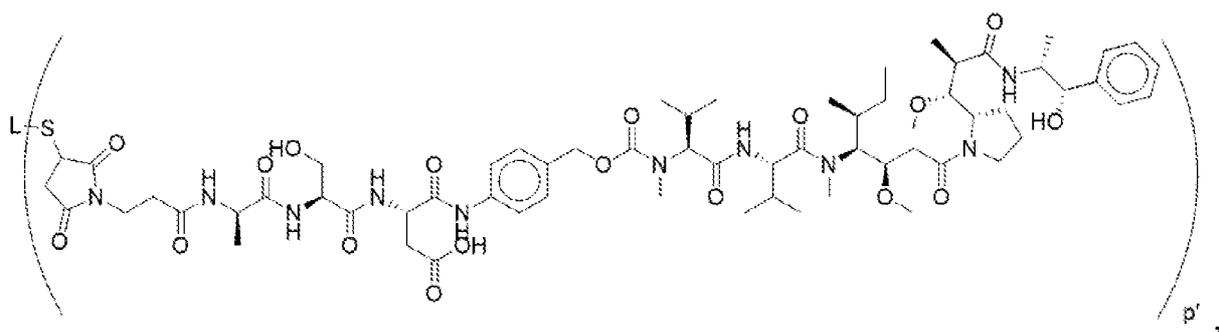
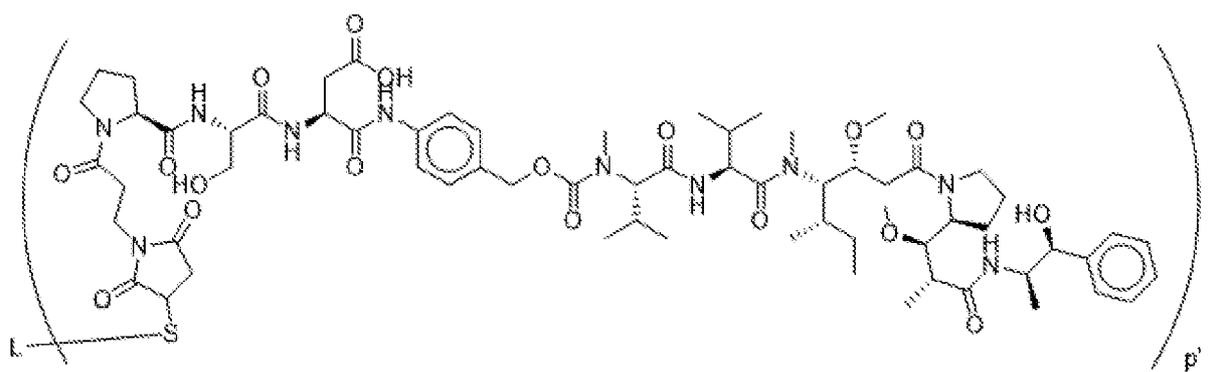


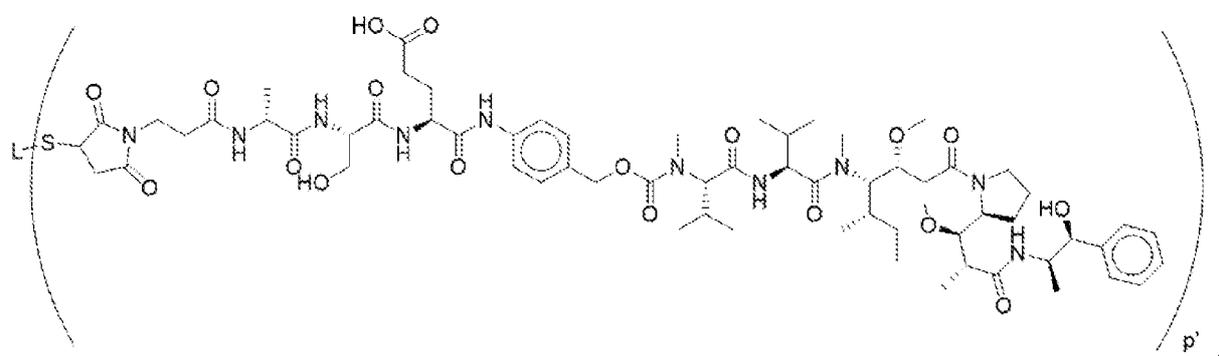
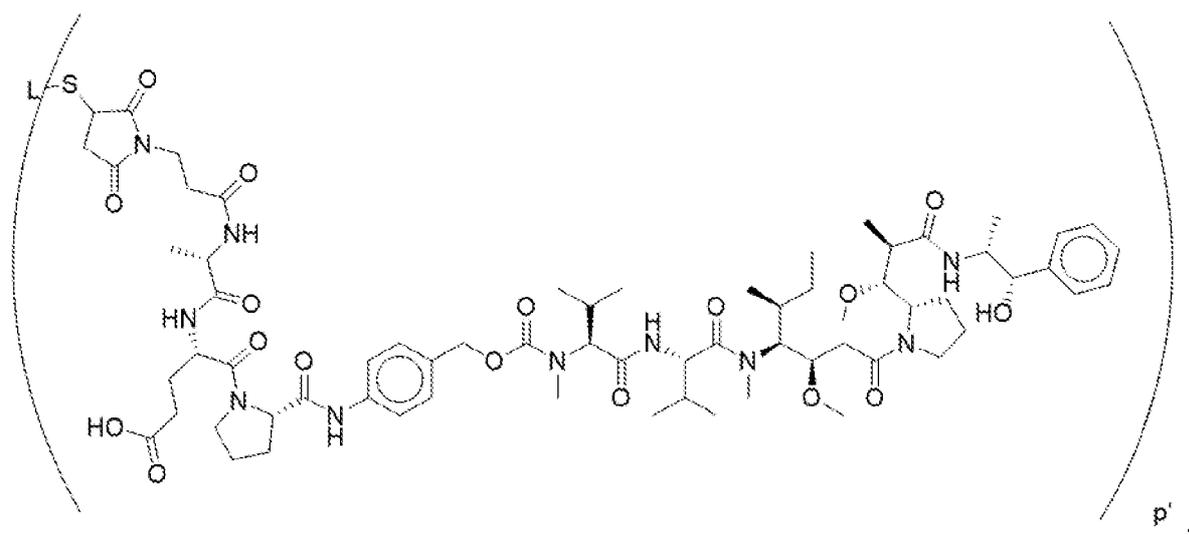
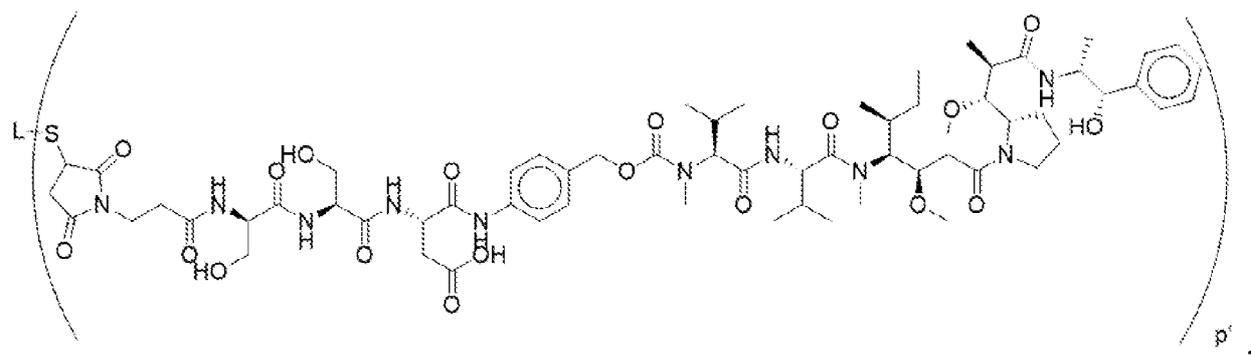
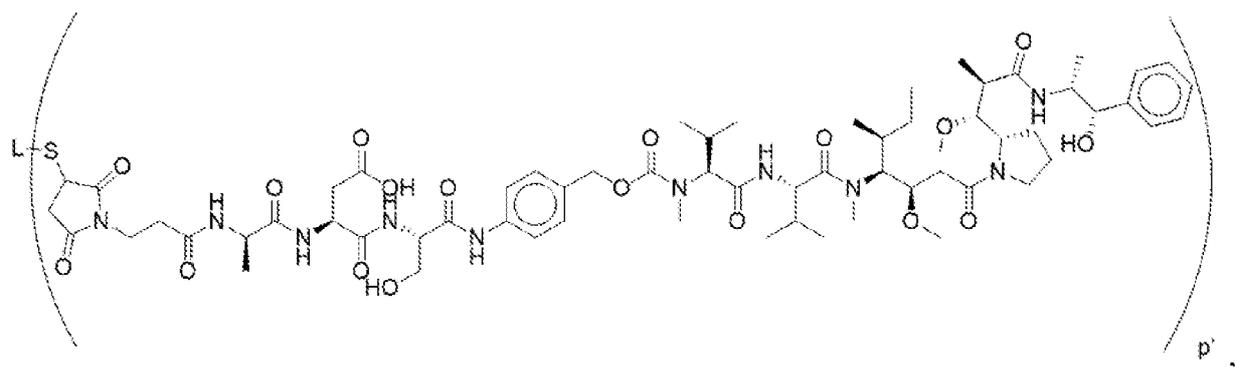


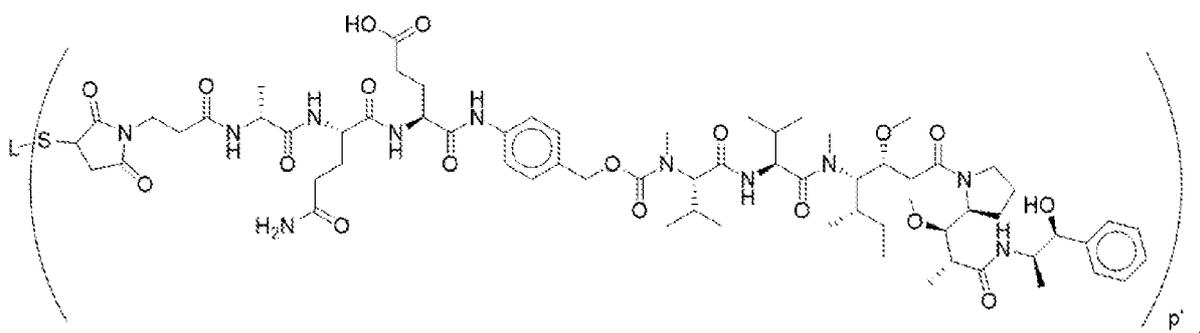
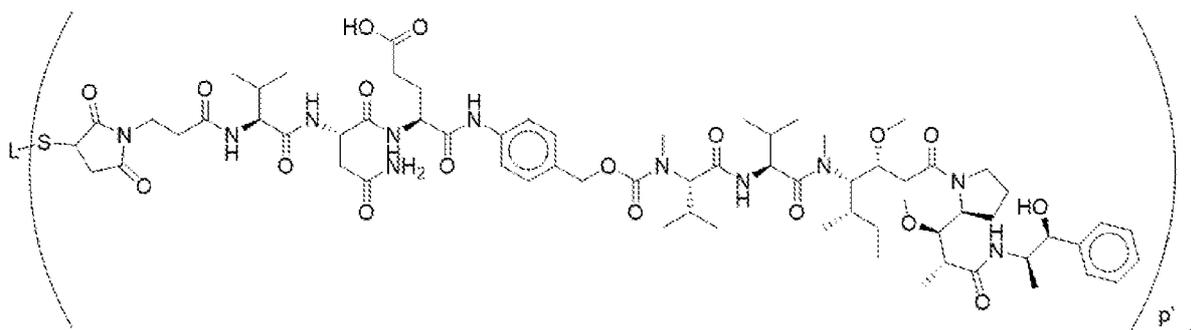
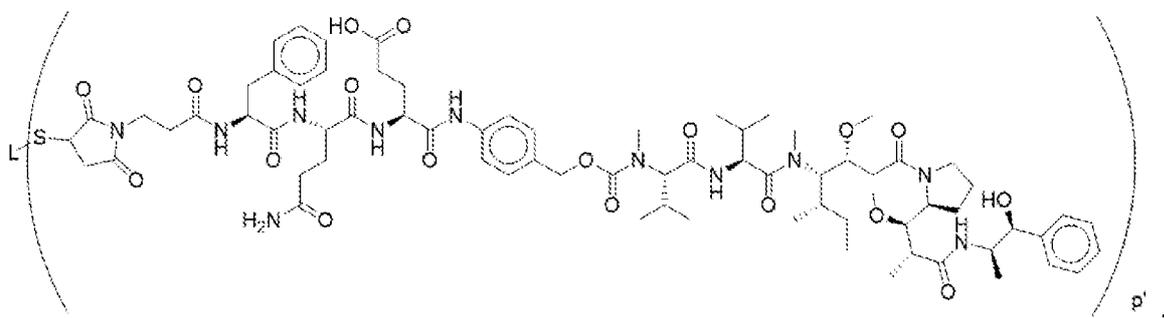
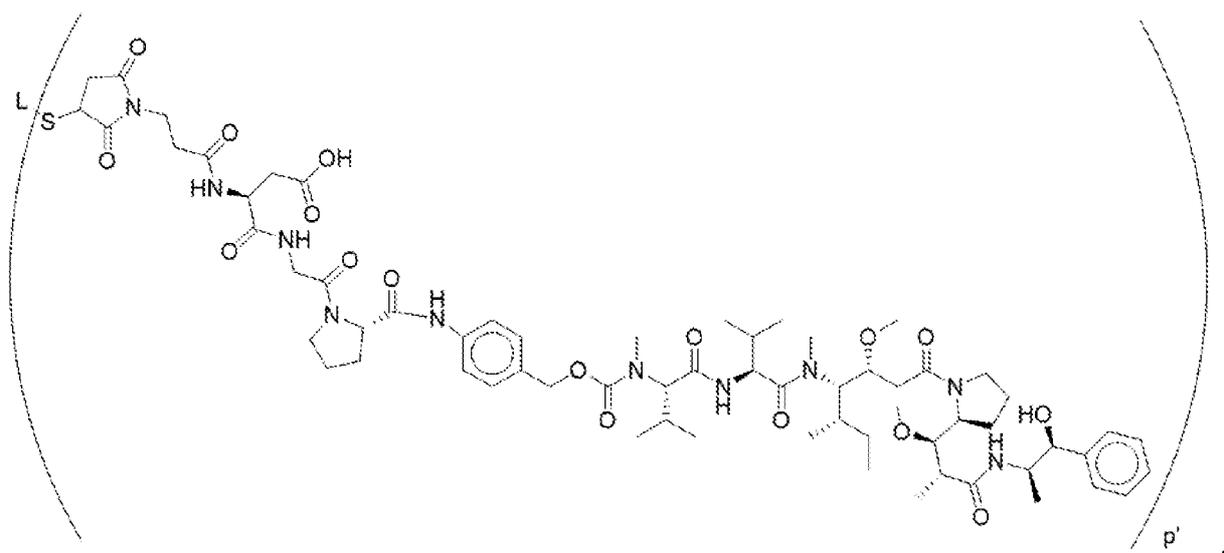


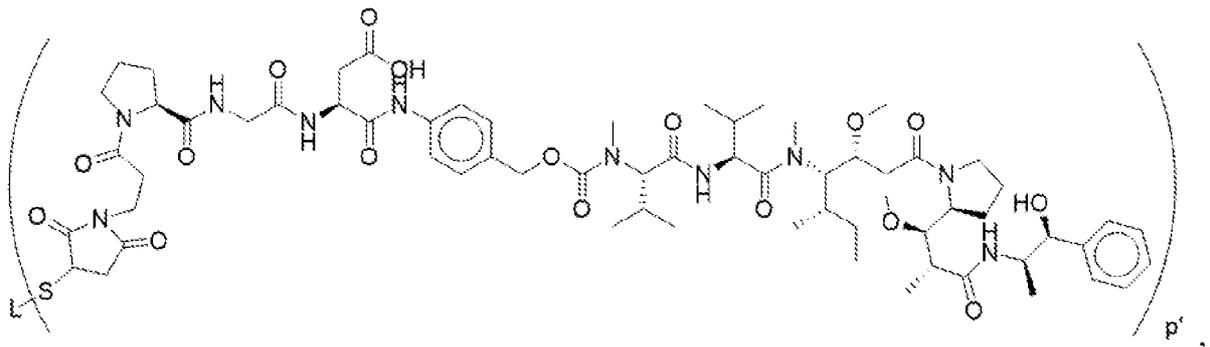
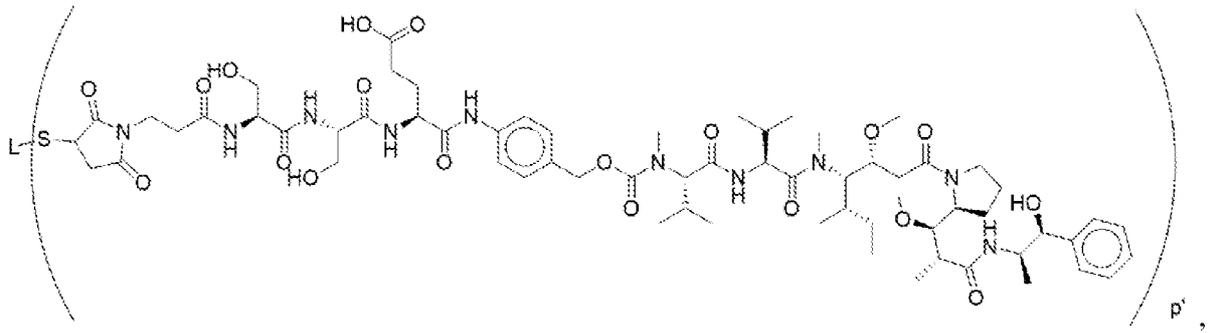
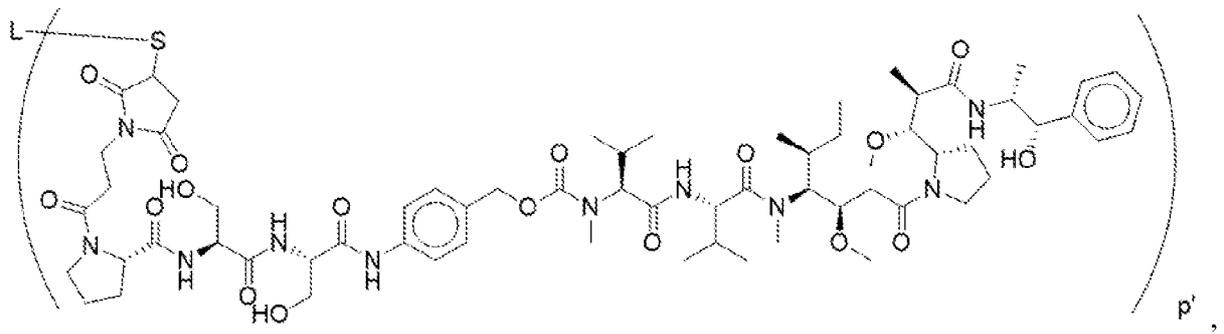
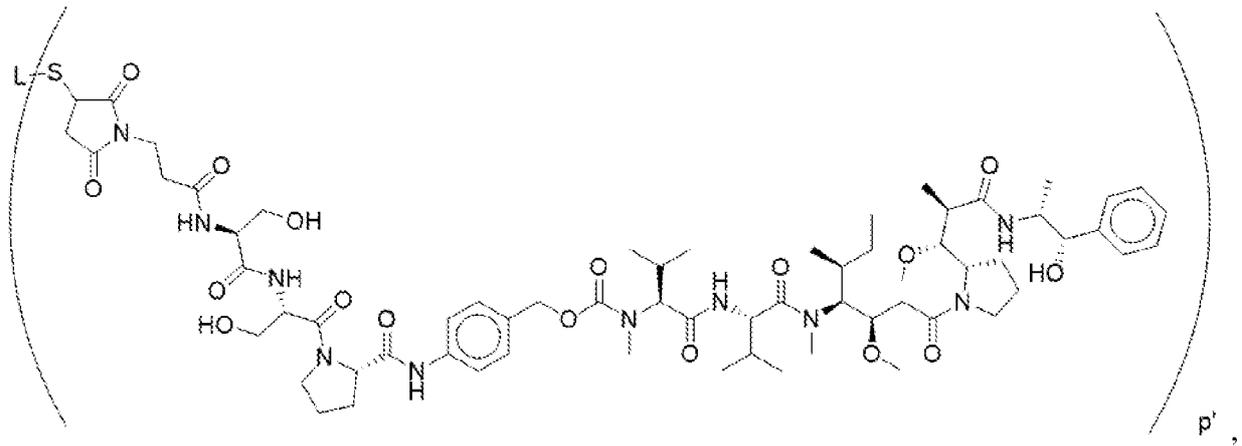
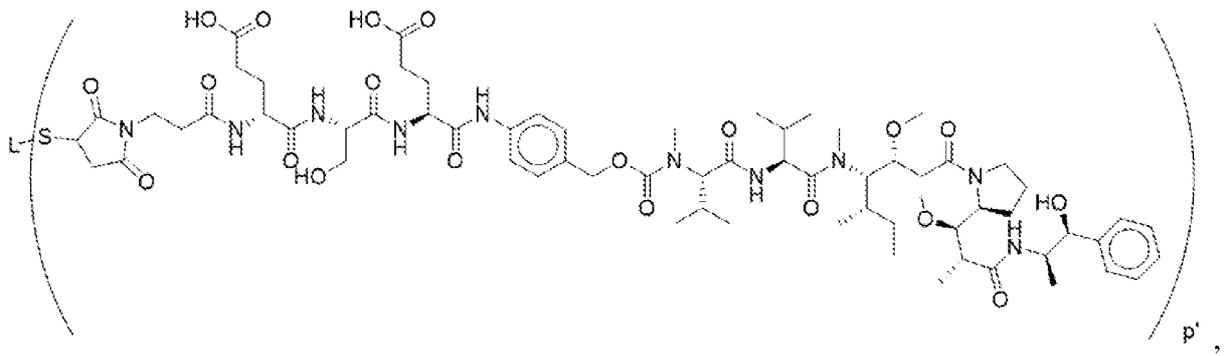


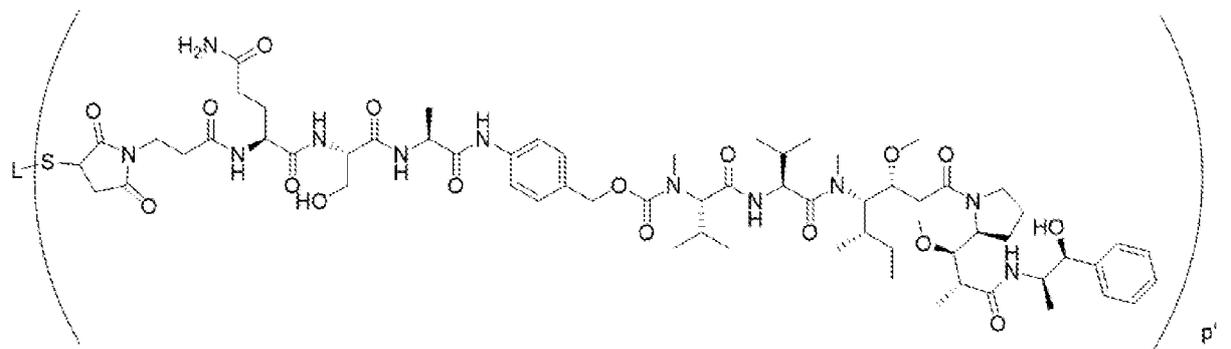
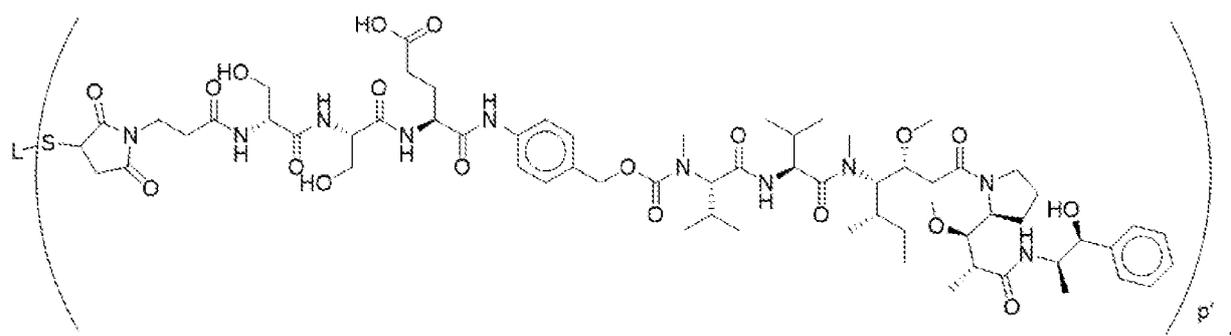
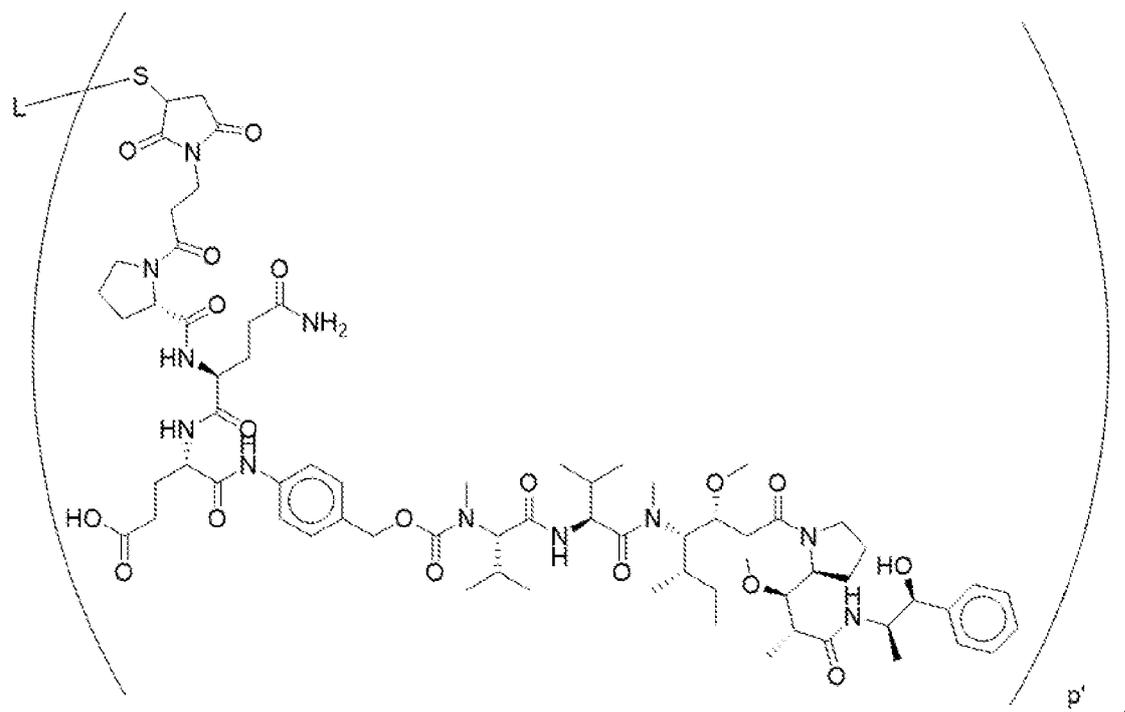
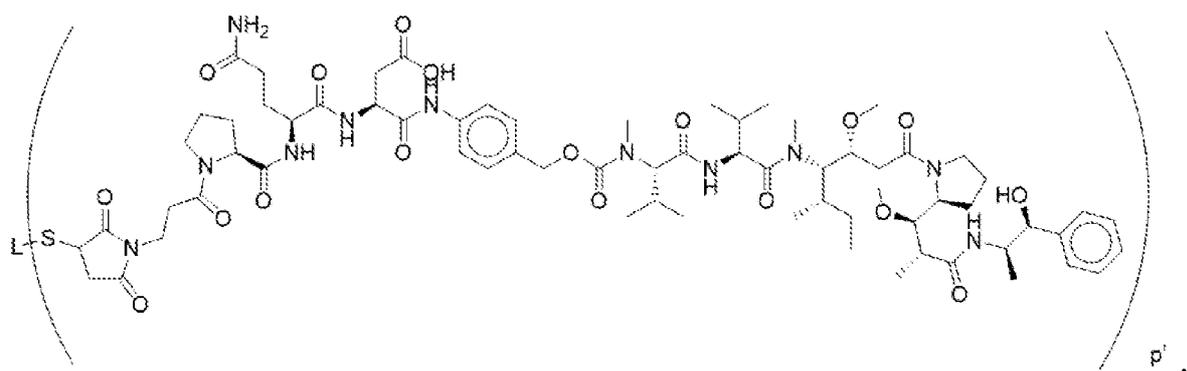


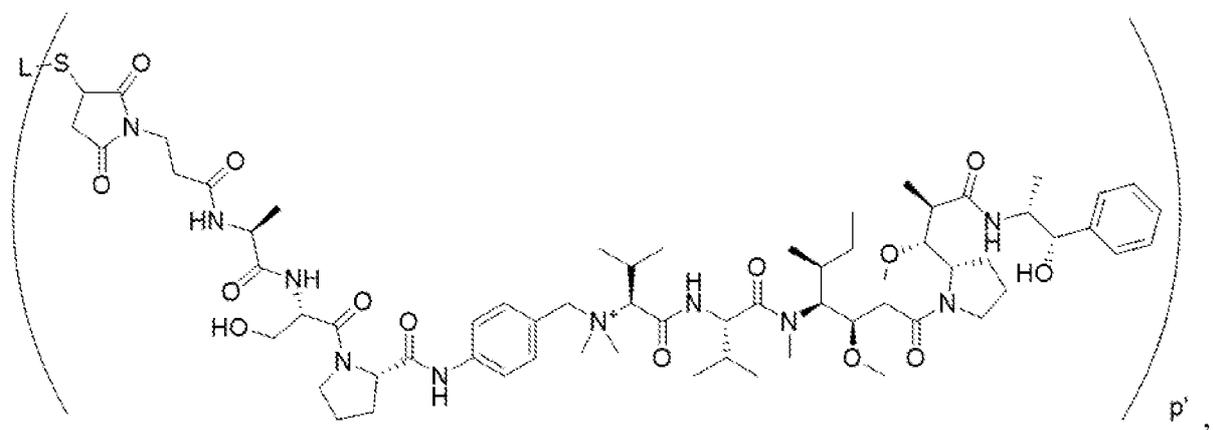
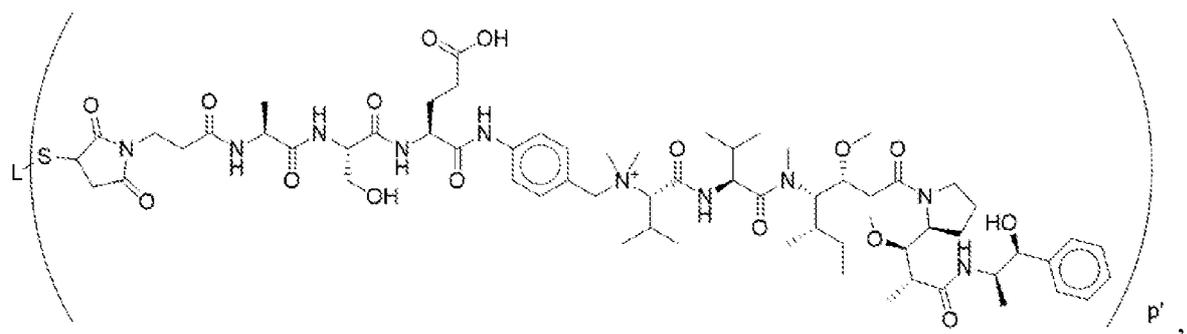
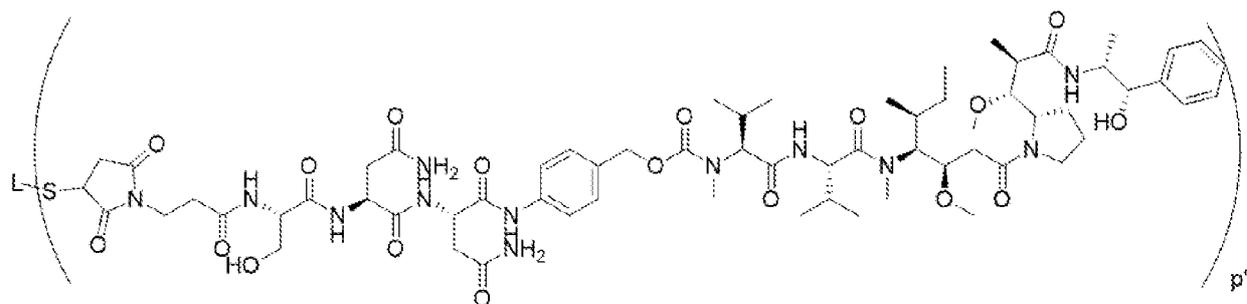
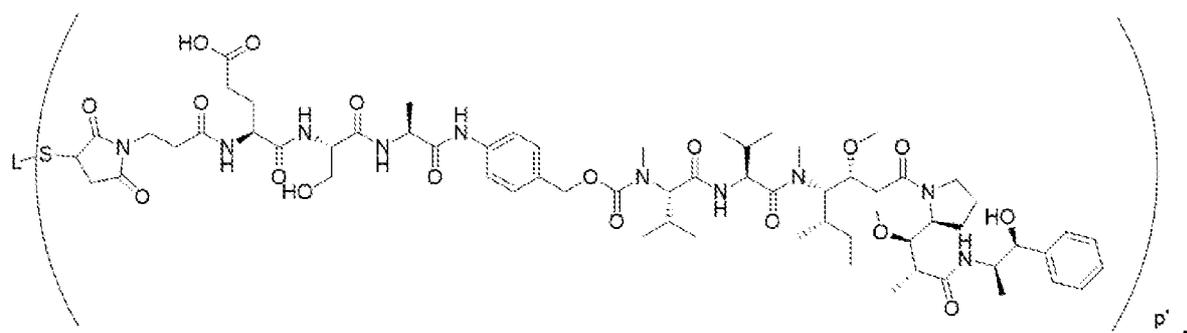


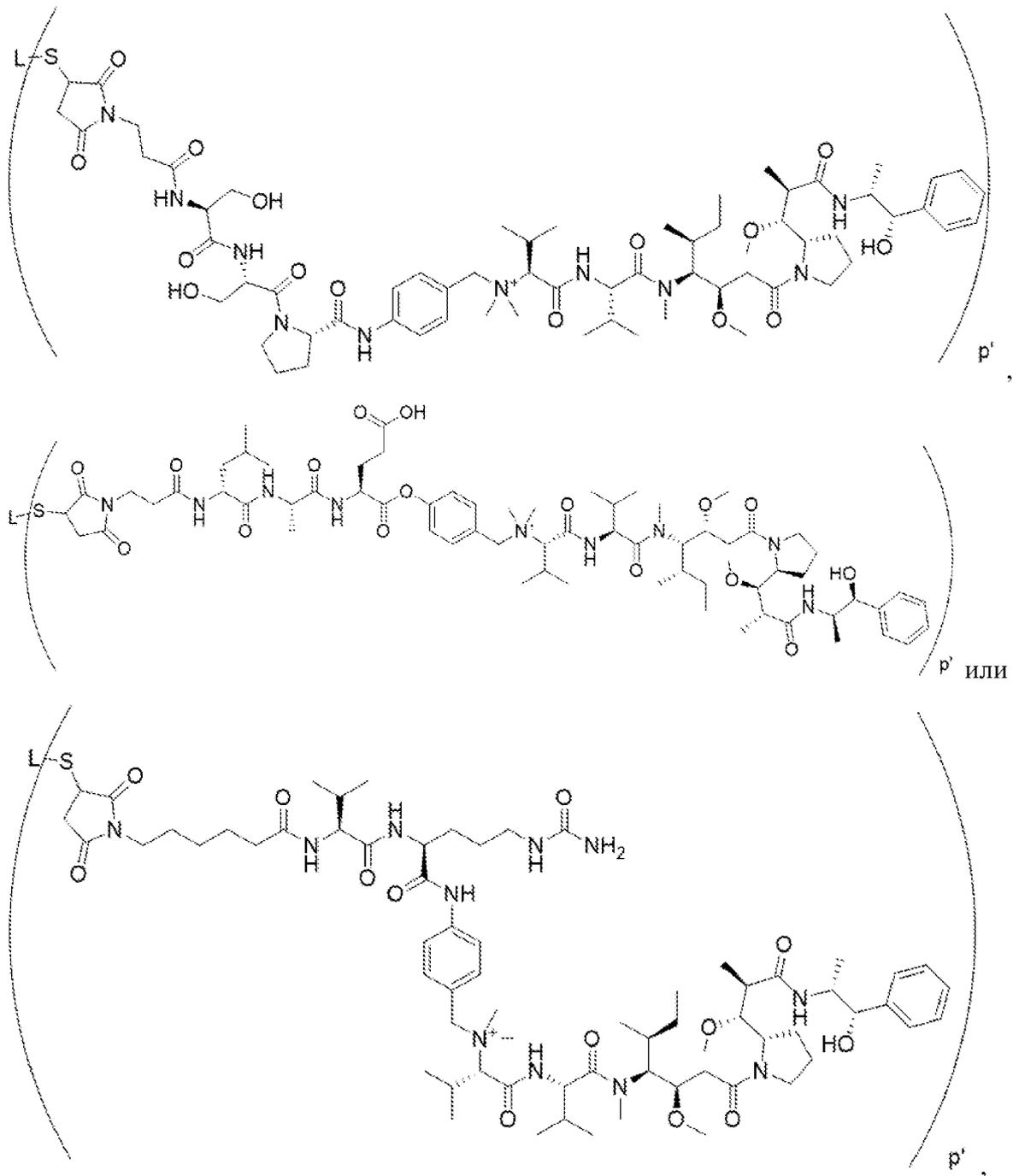










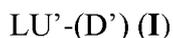


или их солью (например, фармацевтически приемлемой солью), где L представляет собой лигандное звено, а нижний индекс p' представляет собой целое число от 1 до 24. Понятно, что если L представляет собой антитело, атом серы S, связанный с L, в вышеупомянутых химических структурах представляет атом серы боковой цепи остатка цистеина антитела. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс p' представляет собой целое число от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8 или равен 4 или 8. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс p' равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс p' равен 2, 4, 6 или 8. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс p' равен 2. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс p' равен 4. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс p' равен 6. В некоторых вариантах

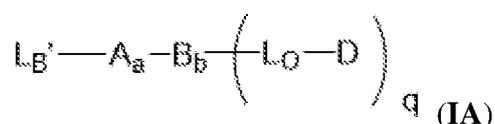
осуществления нижний индекс p' равен 8. Также включены композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат, содержащие любое из соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, перечисленных выше, где p' замещен p , как описано в данном документе.

2.3 Соединения лекарственный препарат-линкер

[637] Соединение лекарственный препарат-линкер представлено структурой формулы **I**:

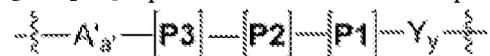


[638] или ее соли, где LU' является предшественником LU ; и D' представляет от 1 до 4 лекарственных звеньев, которые предпочтительно идентичны друг другу, при этом соединение лекарственный препарат-линкер дополнительно определяется структурой формулы **IA**:



[639] где L_B' представляет собой ковалентно связывающий лиганд фрагмент-предшественник; A представляет собой первое необязательное звено растяжения; нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A , соответственно, B представляет собой необязательное звено разветвления; нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B , соответственно, при условии, что нижний индекс b равен 1, когда нижний индекс q выбран из значений от 2 до 4, и

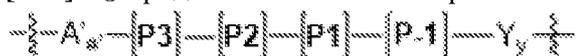
[640] L_O представляет собой вторичный линкер, имеющий формулу:



[641] или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно, Y представляет собой необязательное спейсерное звено, нижний индекс y равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 спейсерных звеньев, соответственно, и P_1 , P_2 и P_3 представляют собой аминокислотные остатки, которые вместе обеспечивают селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с протеолизом гомогенатом нормальной ткани и/или вместе обеспечивают предпочтительное биораспределение конъюгата, полученного из соединения лекарственный препарат-линкер по формуле **IA**, в опухолевой ткани по сравнению с нормальной тканью, при этом цитотоксичность свободного лекарственного препарата, высвобождаемого из конъюгата в нормальную ткань, по меньшей мере частично является причиной нежелательного явления, обычно связанного с введением терапевтически эффективного количества сравнительного конъюгата на основе дипептида, при этом протеолитическое расщепление происходит в месте ковалентной связи между P_1 и Y , если нижний индекс y равен 1 или 2, или в месте ковалентной связи между P_1 и D , если

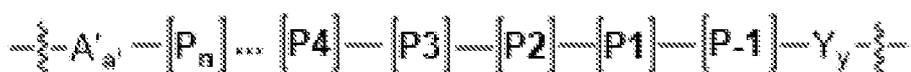
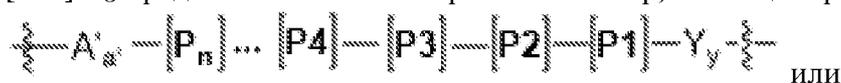
нижний индекс у равен 0, или

[642] L₀ представляет собой вторичный линкер, имеющий формулу:



[643] или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где A', a', Y и y сохраняют свои вышеуказанные значения, а P1, P2 и P3 представляют собой аминокислотные остатки, необязательно с аминокислотой P-1, которые вместе обеспечивают селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с протеолизом гомогенатом нормальной ткани и/или вместе обеспечивают предпочтительное биораспределение конъюгата, полученного из соединения лекарственный препарат-линкер по формуле IA, в опухолевой ткани по сравнению с нормальной тканью, при этом цитотоксичность свободного лекарственного препарата, высвобождаемого из конъюгата в нормальную ткань, по меньшей мере частично является причиной нежелательного явления, обычно связанного с введением терапевтически эффективного количества сравнительного конъюгата на основе дипептида, при этом протеолитическое расщепление происходит в месте ковалентной связи между P1 и P-1 с высвобождением линкерного фрагмента, имеющего структуру [P-1]-Y_y-D, или

[644] L₀ представляет собой вторичный линкер, имеющий формулу:



[645] или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где A', a', Y и y сохраняют свои вышеуказанные значения, а P-1 и P1, P2, P3...P_n представляют собой смежные аминокислотные остатки, при этом нижний индекс n представляет собой целое число, обеспечивающее до 12 (например, 3-12 или 3-10) этих аминокислот, и при этом P1, P2 и P3, необязательно с P-1, вместе обеспечивают селективность в отношении протеолиза гомогенатом опухолевой ткани по сравнению с протеолизом гомогенатом нормальной ткани и/или вместе обеспечивают предпочтительное биораспределение конъюгата, полученного из соединения лекарственный препарат-линкер, в опухолевой ткани по сравнению с нормальной тканью, при этом цитотоксичность свободного лекарственного препарата, высвобождаемого из конъюгата в нормальную ткань, по меньшей мере частично является причиной нежелательного явления, обычно связанного с введением терапевтически эффективного количества сравнительного конъюгата на основе дипептида, при этом протеолитическое расщепление происходит в месте ковалентной связи между P1 и Y_y-D или между P1 и P-1 с высвобождением линкерного фрагмента, имеющего структуру Y_y-D или [P-1]-Y_y-D, соответственно, причем последний впоследствии подвергается расщеплению экзопептидазой с высвобождением линкерного фрагмента, имеющего структуру Y_y-D. В обоих случаях линкерный фрагмент Y_y-D подвергается спонтанному распаду до полного высвобождения D в виде свободного

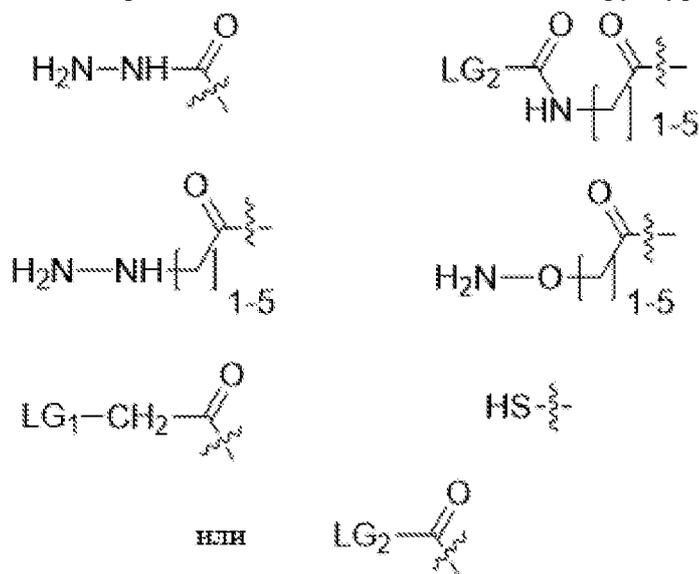
лекарственного препарата.

[646] Дополнительные аминокислотные остатки P4, P5...P_n выбирают так, чтобы не изменять сайт расщепления, который обеспечивает фрагмент -Y_y-D или -[P-1]-Y_y-D, но, напротив, выбирают так, чтобы сохранить необходимые физиохимические и/или фармакокинетические свойства для конъюгата лиганд-лекарственный препарат, который получен из соединения лекарственный препарат-линкер по формуле **IA**, при этом необходимые физиохимические и/или фармакокинетические свойства обеспечены преимущественно аминокислотными остатками P1, P2 и P3, такие как повышенное парораспределение конъюгата в опухолевой ткани относительно распределения в нормальной ткани, или чтобы усилить эти физиохимические и/или фармакокинетические свойства по сравнению со сравнительным конъюгатом на основе дипептида.

[647] В любом из этих вариантов осуществления L₀, если нижний индекс q равен 1, то нижний индекс b равен 0 так, что B отсутствует, а A' становится необязательным подзвеном A, и если нижний индекс q равен 2, 3 или 4, то нижний индекс b равен 1 так, что B присутствует, A' остается компонентом L₀, как показано, и необязательное подзвено A указано как A₀.

[648] Соединение лекарственный препарат-линкер является особенно применимым при получении конъюгата лиганд-лекарственный препарат формулы **1**, так что LU' является предшественником LU для фрагмента лекарственный препарат-линкер соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат.

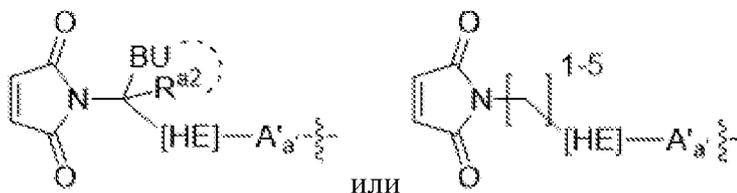
[649] В некоторых вариантах осуществления L_B'-A- соединение лекарственный препарат-линкер имеет или состоит из одной из структур:



[650] или их соли, где LG₁ представляет собой уходящую группу, подходящую для нуклеофильного вытеснения нуклеофилом нацеливающего агента; LG₂ представляет собой уходящую группу, подходящую для образования амидной связи с нацеливающим агентом, или -ОН для обеспечения активируемой карбоновой кислоты, подходящей для образования амидной связи с нацеливающим агентом; волнистая линия указывает место

ковалентного присоединения к остатку структуры соединения лекарственный препарат-линкер.

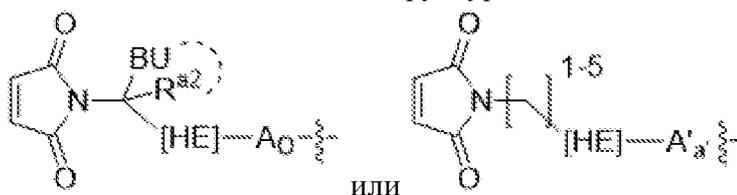
[651] В других вариантах осуществления формулы **IA** соединение лекарственный препарат-линкер, в котором нижний индекс q равен 1, $L_{B'}-A$ -, имеет или состоит из одной из структур:



[652] или их соли, где A' представляет собой необязательное второе подзвено A , иногда указываемое как A_2 , если это подзвено присутствует; нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно; волнистая линия, смежная с A' , указывает место ковалентного присоединения к другому подзвену A или к пептидному расщепляемому звену; $[HE]$ представляет собой необязательное усиливающее гидролиз звено, которое является компонентом, обеспечиваемым A или его первым подзвеном; BU представляет собой основное звено; R^{a2} представляет собой необязательно замещенную C_1-C_{12} алкильную группу; а пунктирная кривая линия указывает на необязательную циклизацию так, что в отсутствие указанной циклизации BU представляет собой ациклическое основное звено, имеющее функциональную группу первичного, вторичного или третичного амина в качестве основной функциональной группы ациклического основного звена, или в присутствии указанной циклизации BU представляет собой циклизованное основное звено, в котором R^{a2} и BU вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C_3-C_{20} гетероцикло, содержащий скелетный основной атом азота функциональной группы вторичного или третичного амина в качестве основной функциональной группы циклического основного звена,

[653] при этом основной атом азота ациклического основного звена или циклического основного звена необязательно предпочтительно защищен азот-защитной группой в зависимости от степени замещения основного атома азота или необязательно протонирован

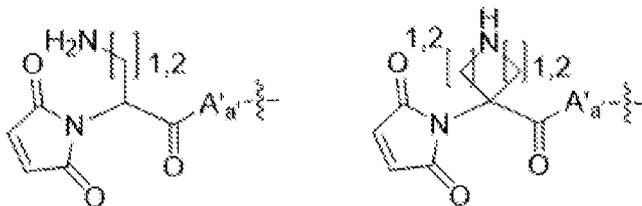
[654] В других вариантах осуществления, в которых нижний индекс q равен 2, 3 или 4, $L_{B'}-A$ - состоит из одной из структур:



[655] или их соли, где волнистая линия, смежная с A_0 , указывает место ковалентного присоединения к B , A_0 представляет собой необязательное подзвено A , иногда указываемое как A_2 , если это подзвено присутствует, а остальные переменные

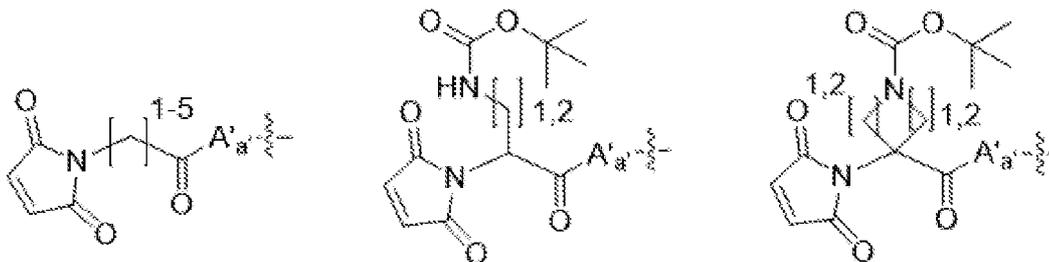
группы соответствуют определению для соединений лекарственный препарат-линкер по формуле **IA**, в которых нижний индекс q равен 1.

[656] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, в которых нижний индекс q равен 1, L_B' -A- соединение лекарственный препарат-линкер имеет или состоит из одной из структур:



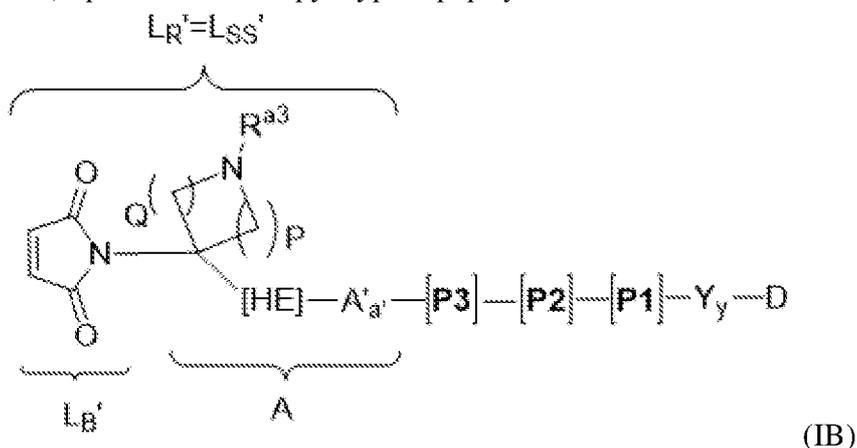
[657] или их соли, в частности в виде кислотно-аддитивной соли, где A' и нижний индекс a' соответствуют описанию выше. Эти L_B' -A- структуры являются типовыми самостабилизирующимися фрагментами-предшественниками, иногда указываемыми как L_{SS}' , поскольку каждый из них способен превращаться в фрагмент L_{SS} соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат.

[658] В других предпочтительных вариантах осуществления L_B' -A- соединение лекарственный препарат-линкер имеет или состоит из одной из структур:



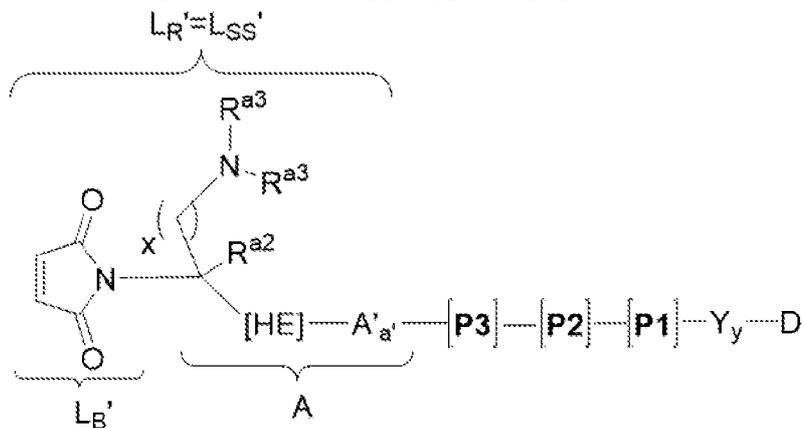
[659] где A' и нижний индекс a' соответствуют описанию выше для соединений лекарственный препарат-линкер по формуле **IA**, в которых нижний индекс q равен 1.

[660] В предпочтительных вариантах осуществления L_{SS}' -содержащих соединений лекарственный препарат-линкер фрагмент L_{SS}' содержит циклическое основное звено в виде гетероцикло. Типовые соединения лекарственный препарат-линкер, имеющие первичные линкеры, в которых пептидное расщепляемое звено представляет собой трипептид, представлены структурой формулы **IB**:



[661] или ее соли, где HE представляет собой необязательное усиливающее гидролиз звено; A' при наличии представляет собой подзвено первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно; нижний индекс P равен 1 или 2; нижний индекс Q находится в диапазоне от 0 до 6, предпочтительно нижний индекс Q равен 1 или 2, более предпочтительно нижний индекс Q имеет то же значение, что и нижний индекс P; и где R^{a3} представляет собой -H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный -C₁-C₄ алкилен-(C₆-C₁₀ арил) или -R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2}, где R^{PEG1} представляет собой C₁-C₄ алкилен, R^{PEG2} представляет собой -H или C₁-C₄ алкилен, где основным атомом азота, связанный с R^{a3}, является необязательно протонированным в солевой форме, предпочтительно фармацевтически приемлемой солевой форме, или R^{a3} представляет собой азот-защитную группу, такую как подходящая кислото-лабильная защитная группа; P1, P2 и P3 соответствуют вышеприведенному определению для любого из вариантов осуществления пептидных расщепляемых звеньев для фрагмента лекарственный препарат-линкер соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат; а остальные переменные группы соответствуют описанию для соединения лекарственный препарат-линкер по формуле IA.

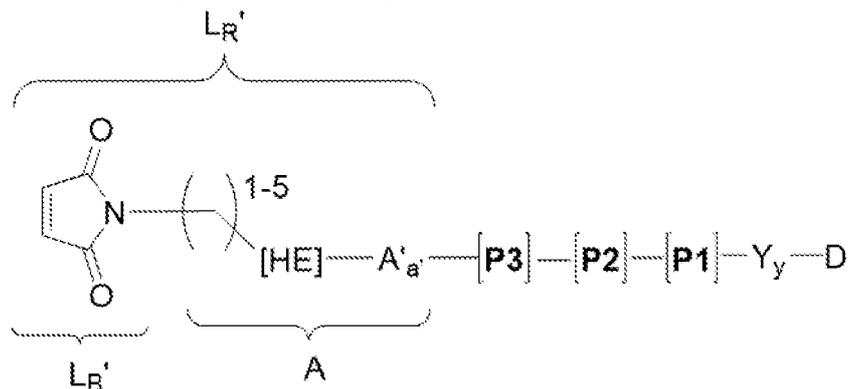
[662] В других предпочтительных вариантах осуществления L_{SS'}-содержащих соединений лекарственный препарат-линкер по формуле IA фрагмент L_{SS'} содержит ациклическое основное звено. Типовые соединения лекарственный препарат-линкер, имеющие первичный линкер, в котором пептидное расщепляемое звено представляет собой дипептид, представлены структурами формулы IE:



[663] или ее соли, где HE представляет собой необязательное усиливающее гидролиз звено; A' при наличии представляет собой подзвено первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно; нижний индекс x равен 1 или 2; R^{a2} представляет собой водород или -CH₃ или -CH₂CH₃; R^{a3} в каждом случае независимо представляет собой водород, -CH₃ или -CH₂CH₃, или оба R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют азетидинильный, пирролидинильный или пиперидинильный гетероцикл, в котором определенный таким образом первичный, вторичный или третичный амин необязательно

протонирован в солевой форме, предпочтительно фармацевтически приемлемой солевой форме; P1, P2 и P3 соответствуют вышеприведенному определению для любого из вариантов осуществления пептидных расщепляемых звеньев, а остальные переменные группы соответствуют описанию для соединения лекарственный препарат-линкер по формуле IA.

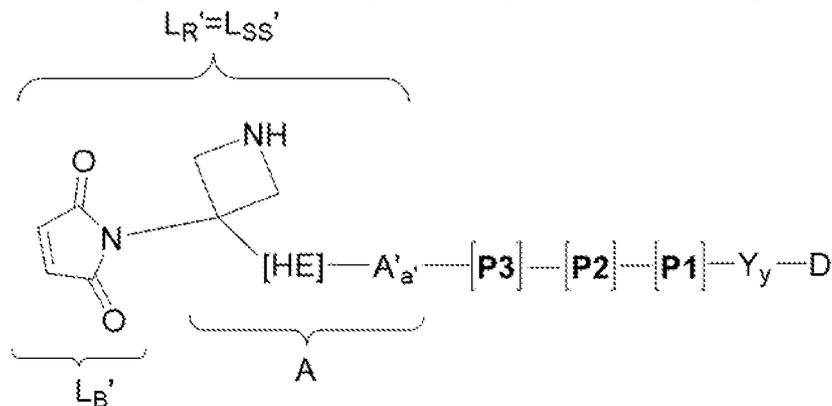
[664] В других предпочтительных вариантах осуществления первичный линкер не содержит основное звено. Типовые соединения лекарственный препарат-линкер, имеющие первичный линкер, в котором пептидное расщепляемое звено представляет собой трипептид, представлены структурой формулы II:



(формула II)

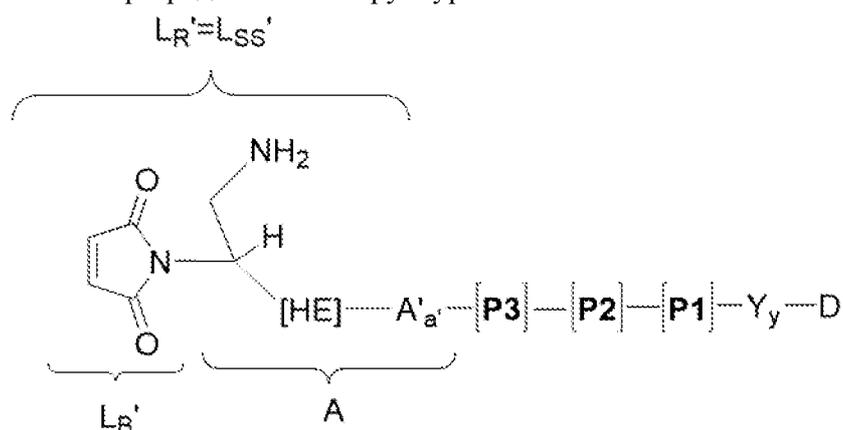
[665] или ее соли, где HE представляет собой необязательное усиливающее гидролиз звено; A' при наличии представляет собой подзвено первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A'; P1, P2 и P3 соответствуют вышеприведенному определению для любого из вариантов осуществления пептидных расщепляемых звеньев фрагмента лекарственный препарат-линкер соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат, а остальные переменные группы соответствуют описанию для любого из вариантов осуществления соединения лекарственный препарат-линкер по формуле IA.

[666] В более предпочтительных вариантах осуществления, в которых присутствует циклическое основное звено в виде гетероцикло в линкерном звене, соединение лекарственный препарат-линкер представлено структурой:



[667] необязательно в солевой форме, в частности фармацевтически приемлемой солевой форме, а в более предпочтительных вариантах осуществления, в которых

присутствует ациклическое основное звено в линкерном звене, соединение лекарственный препарат-линкер представлено структурой:

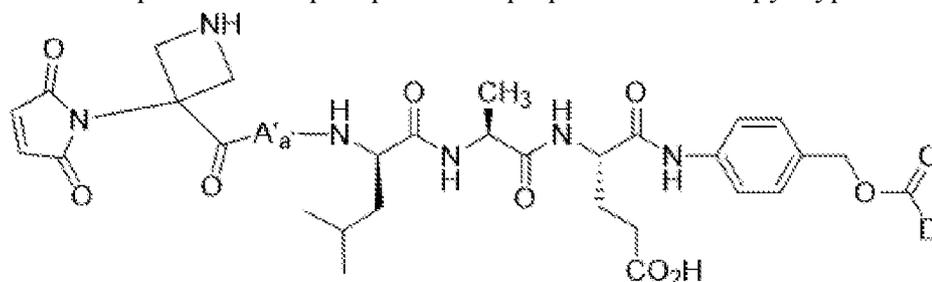


[668] необязательно в солевой форме, при этом переменные группы $L_{SS'}$ -содержащего соединения лекарственный препарат-линкер соответствуют вышеприведенному описанию для соединения лекарственный препарат-линкер, имеющего ациклическое основное звено или циклическое основное звено в виде гетероцикло.

[669] В любом из вышеприведенных фрагментов лекарственный препарат-линкер HE предпочтительно присутствует как $-C(=O)$ и/или нижний индекс у равен 1 или 2, что указывает на присутствие одного или двух самоуничтожающихся спейсерных звеньев, соответственно.

[670] В особенно предпочтительных вариантах осуществления трипептид $-[P3]-[P2]-[P1]-$ в любом из вышеприведенных соединений лекарственный препарат-линкер представляет собой D-Leu-Leu-Cit, D-Leu-Leu-Lys, D-Leu-Leu-Met(O), D-Leu-Ala-Glu или Pro-Ala(Nap)-Lys, где Met(O) представляет собой метионин, в котором атом серы окислен до сульфоксида, Cit представляет собой цитруллин, а Ala(Nap) представляет собой аланин, в котором его метильная боковая цепь замещена нафт-1-илом.

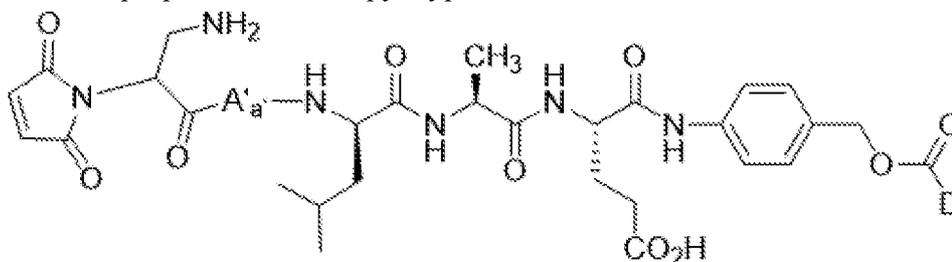
[671] В особенно предпочтительных вариантах осуществления, в которых присутствует циклическое основное звено в виде гетероцикло в линкерном звене, соединение лекарственный препарат-линкер представлено структурой:



[672] и ее солью, где нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно, где A' представляет собой остаток аминокислоты формулы **3a**, **4a** или **5a**, описанный в данном документе для второго необязательного звена растяжения или подзвена первого необязательного звена

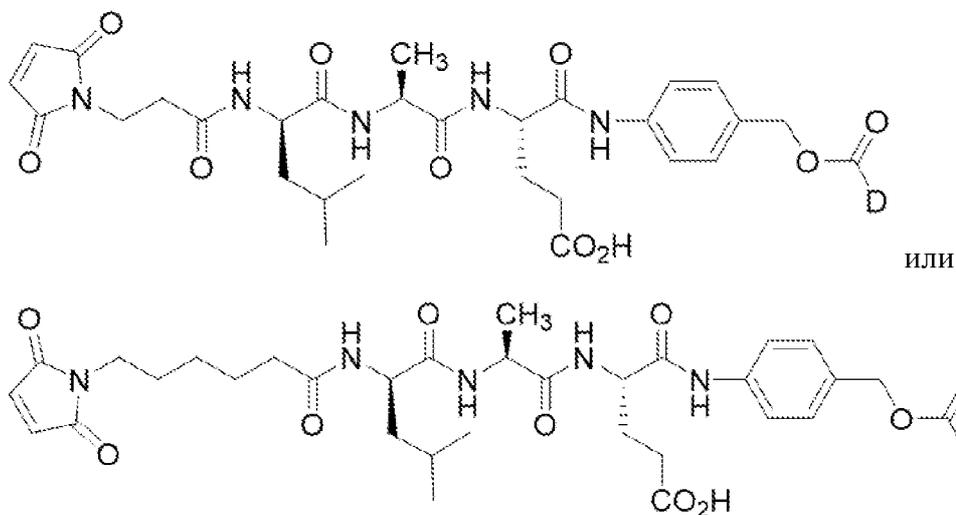
растяжения, или A' представляет собой α -аминокислотный или β -аминокислотный остаток; и D представляет собой цитотоксический лекарственный препарат, имеющий вторичную аминогруппу в качестве места присоединения к линкерному звену фрагмента лекарственный препарат-линкер.

[673] В других особенно предпочтительных вариантах осуществления, в которых присутствует ациклическое основное звено в линкерном звене, соединение лекарственный препарат-линкер представлено структурой:



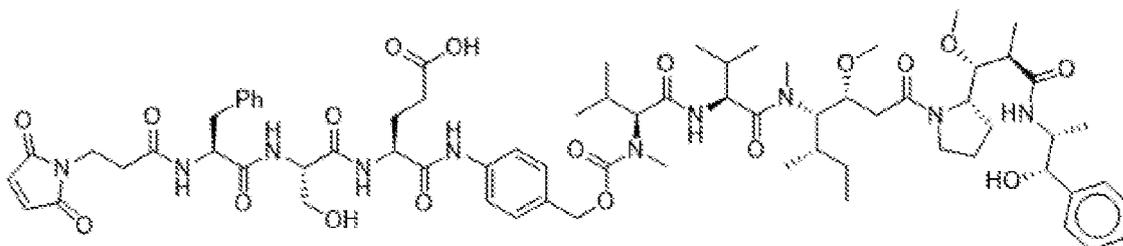
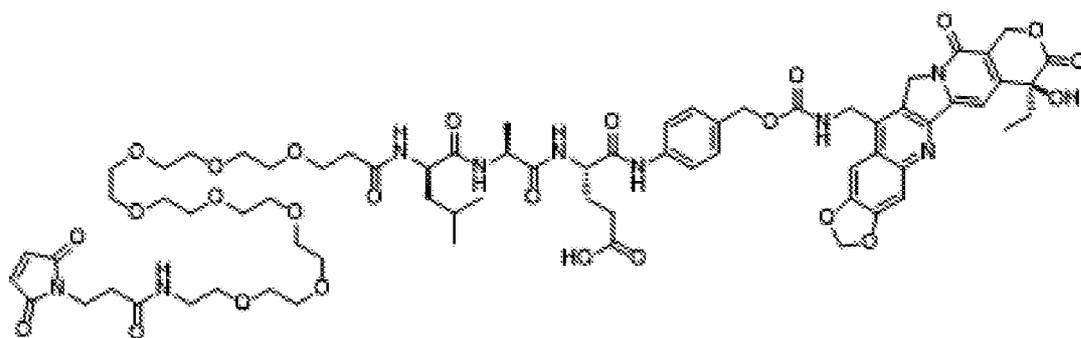
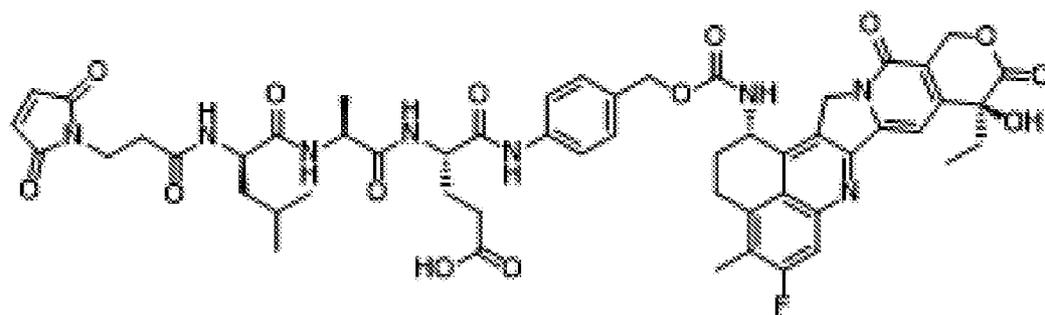
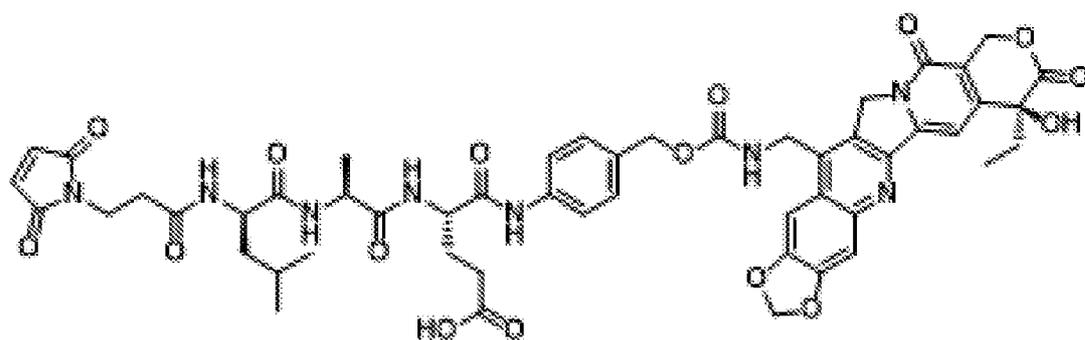
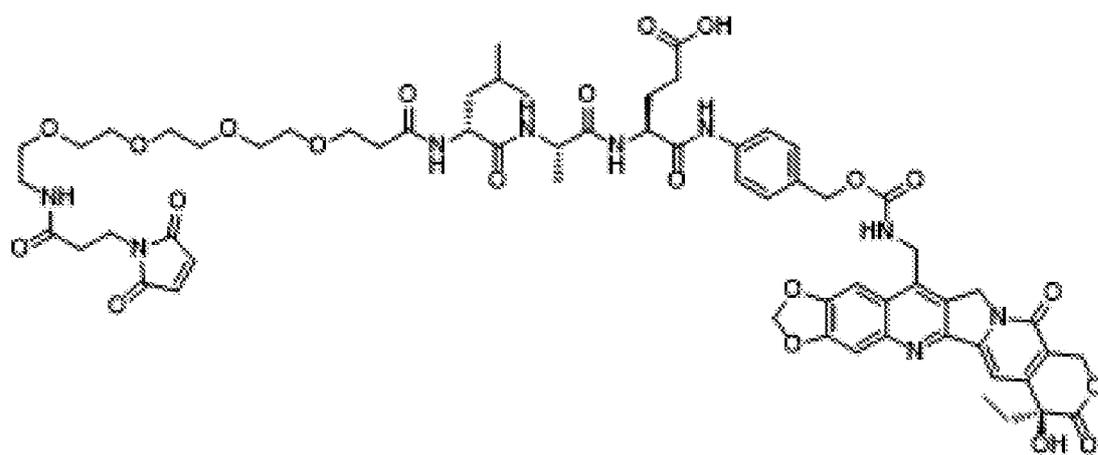
[674] или ее соль, где переменные группы соответствуют вышеприведенному описанию для соединений лекарственный препарат-линкер, имеющих циклическое основное звено.

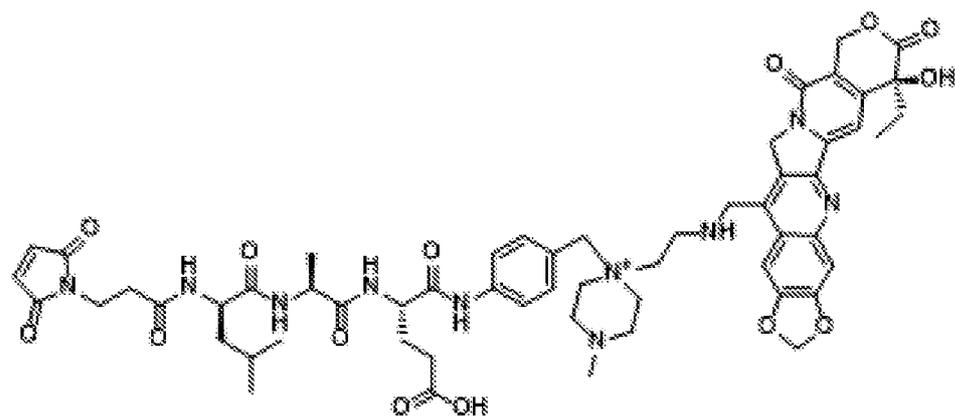
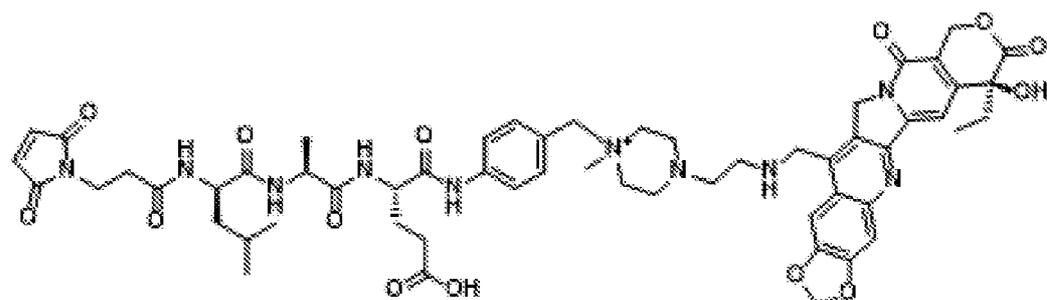
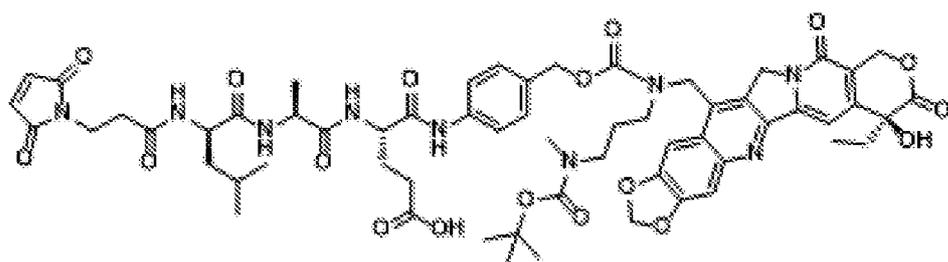
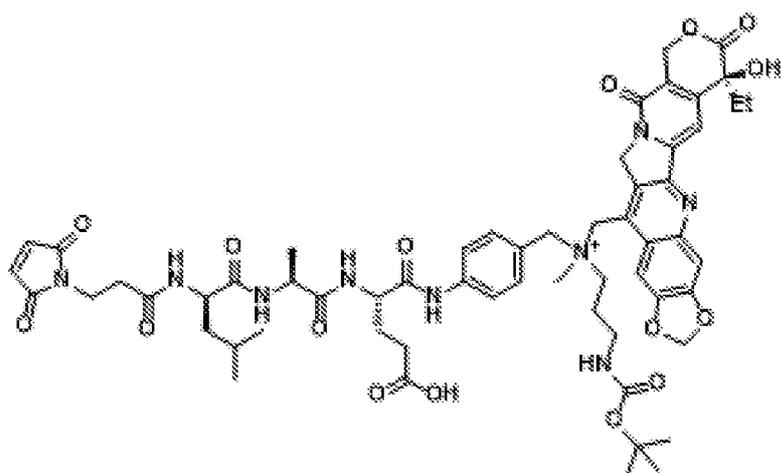
[675] В других особенно предпочтительных вариантах осуществления, в которых основное звено отсутствует, соединение лекарственный препарат-линкер представлено структурой:

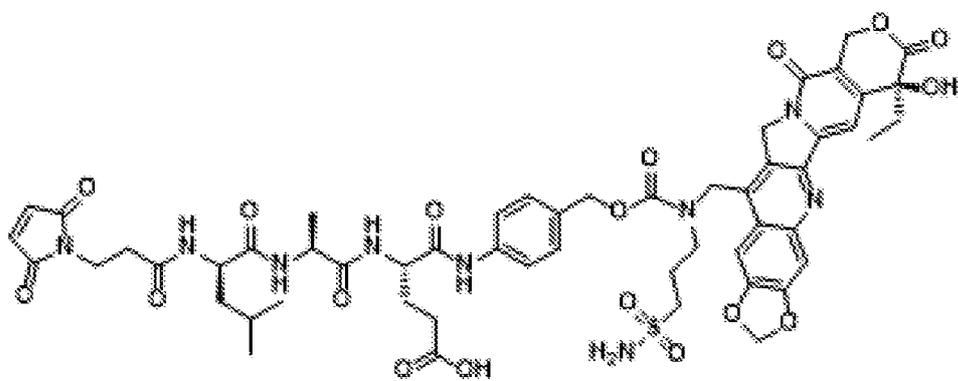
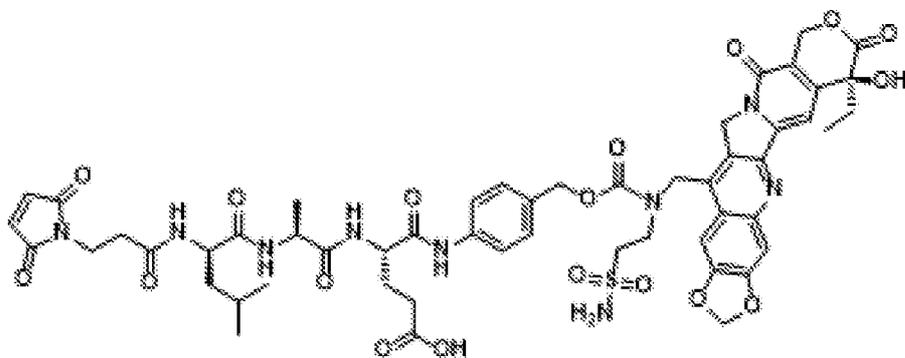
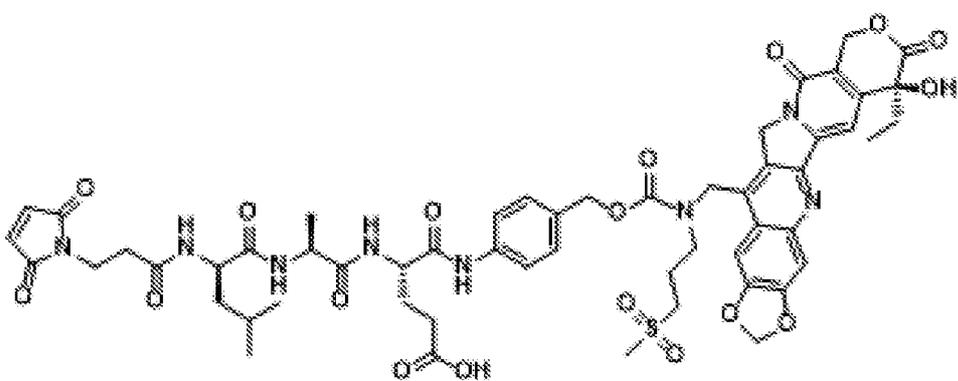
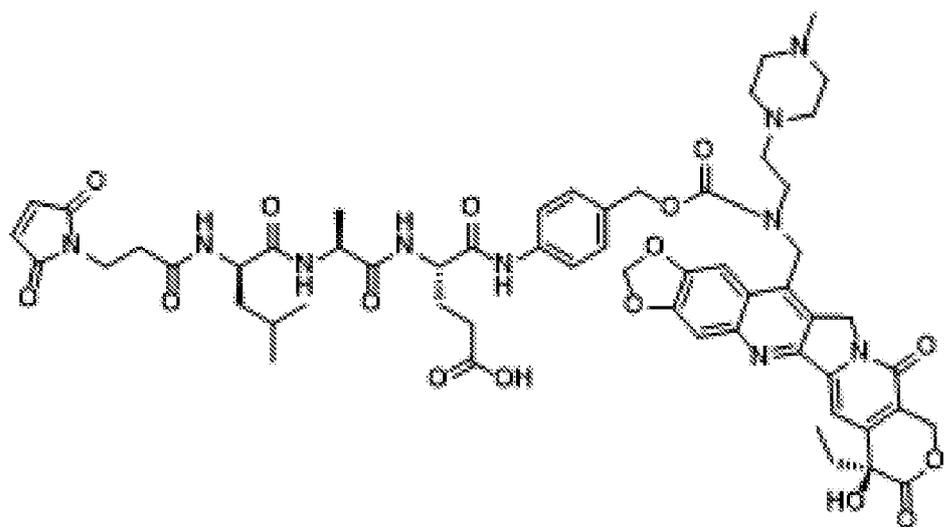


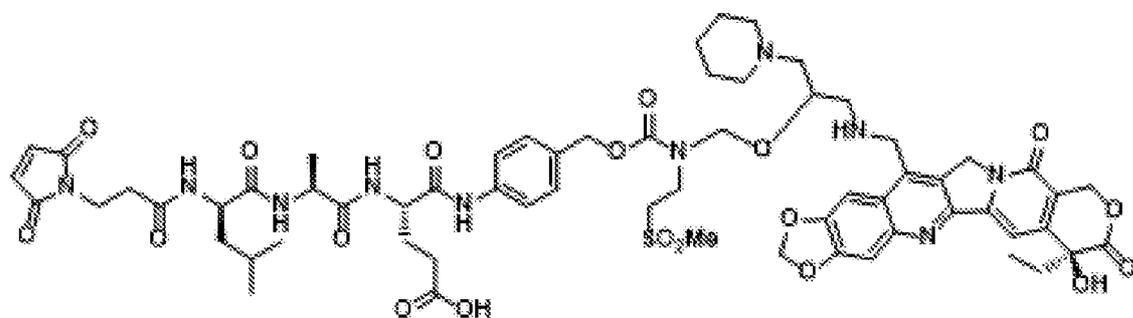
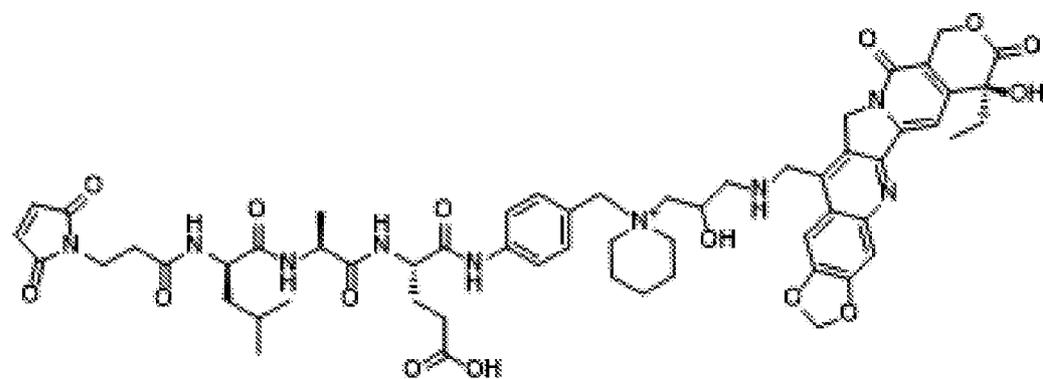
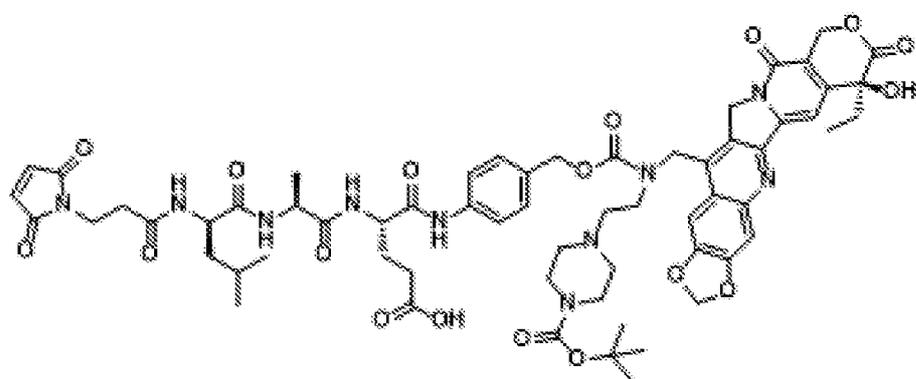
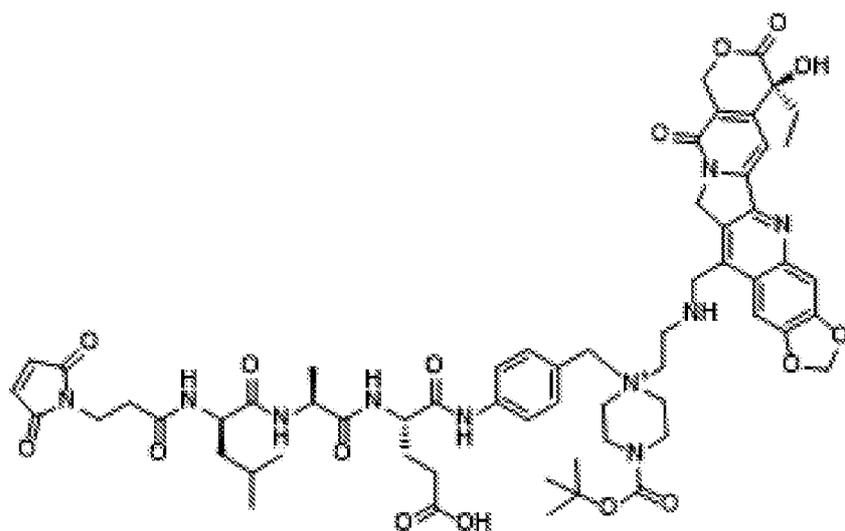
[676] или ее соль, где переменные группы соответствуют вышеприведенному описанию для соединений лекарственный препарат-линкер, имеющих циклическое основное звено.

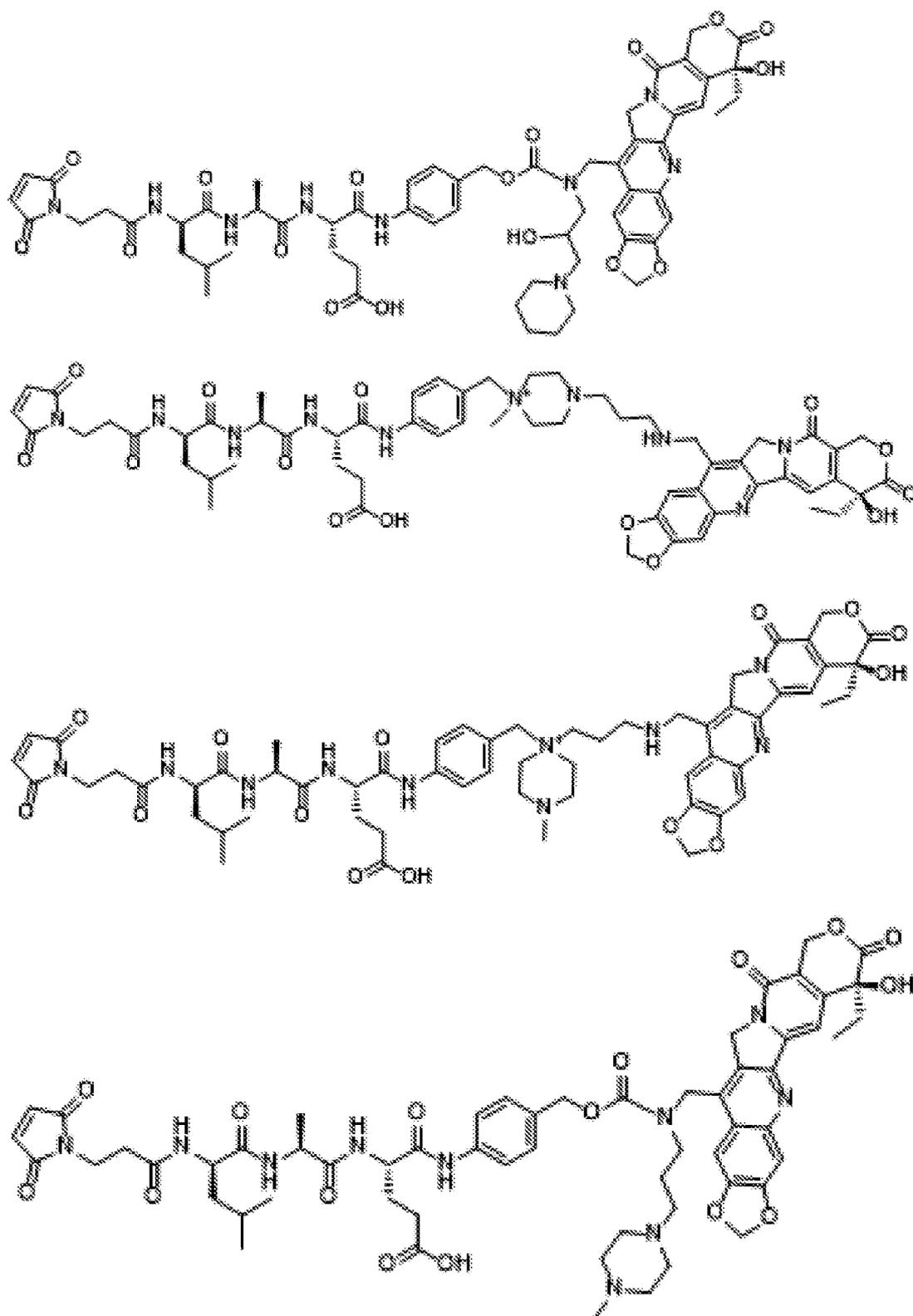
[677] В некоторых вариантах осуществления соединение лекарственный препарат-линкер представлено:

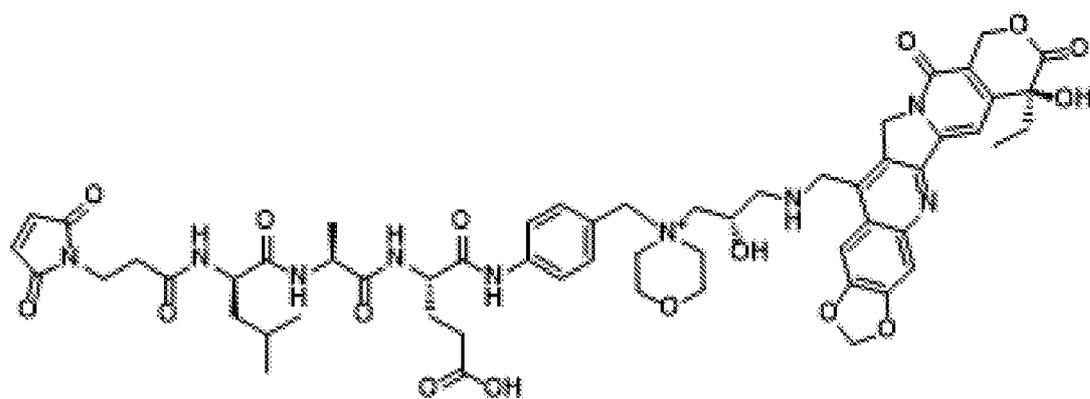
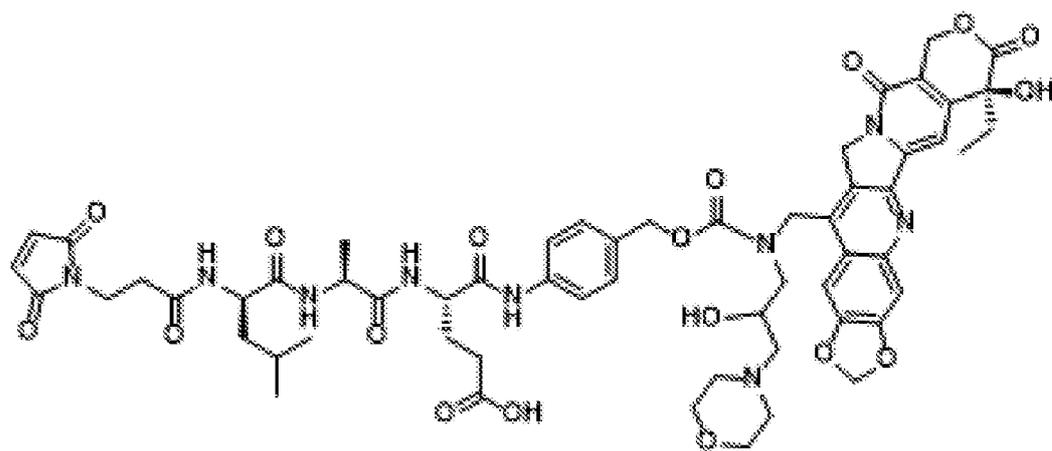
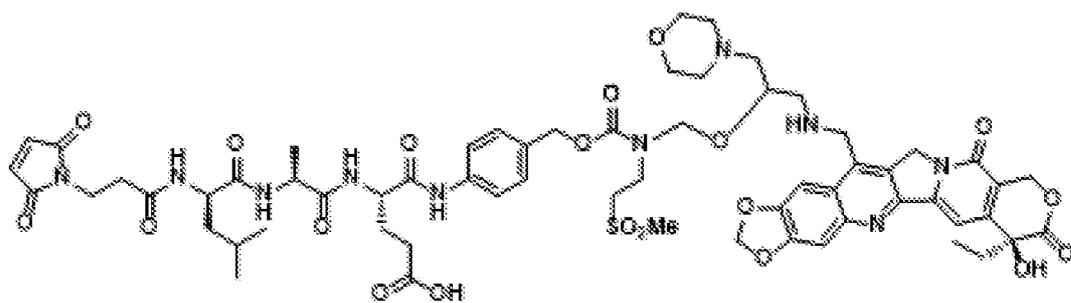
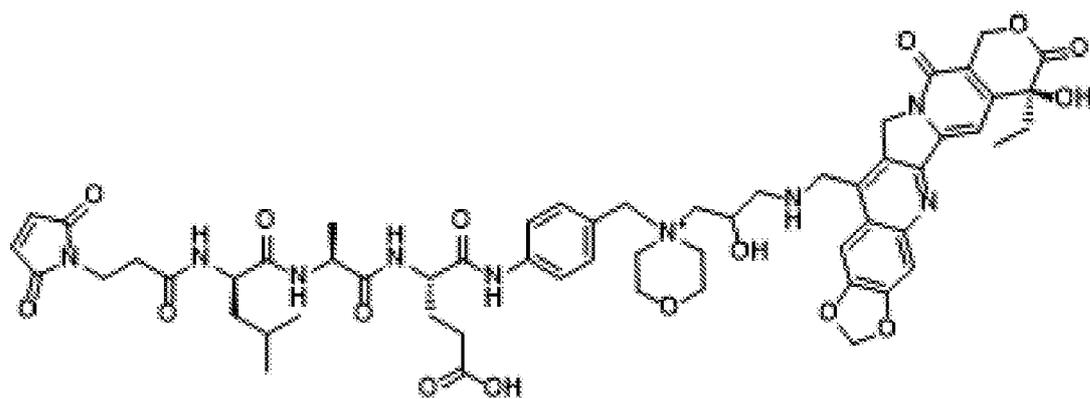


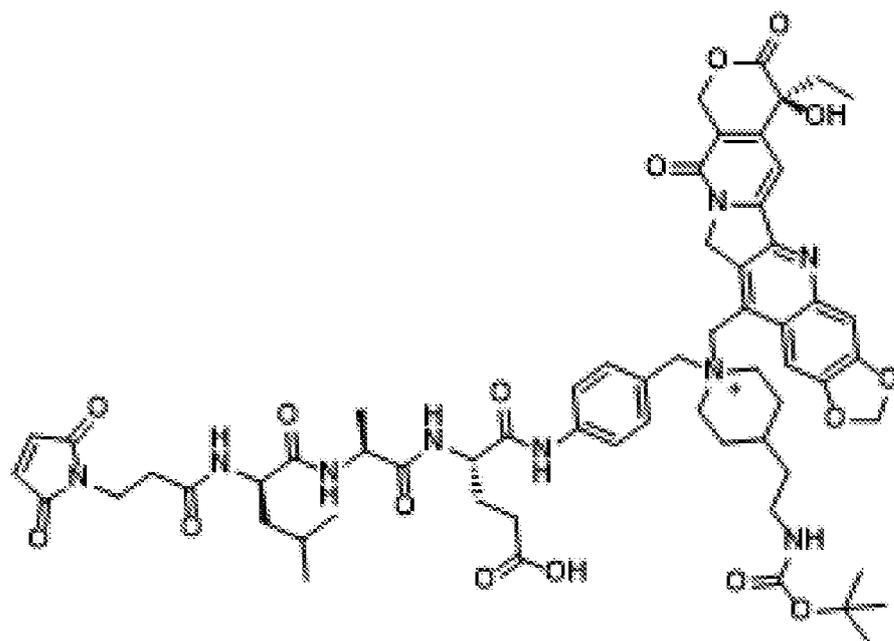
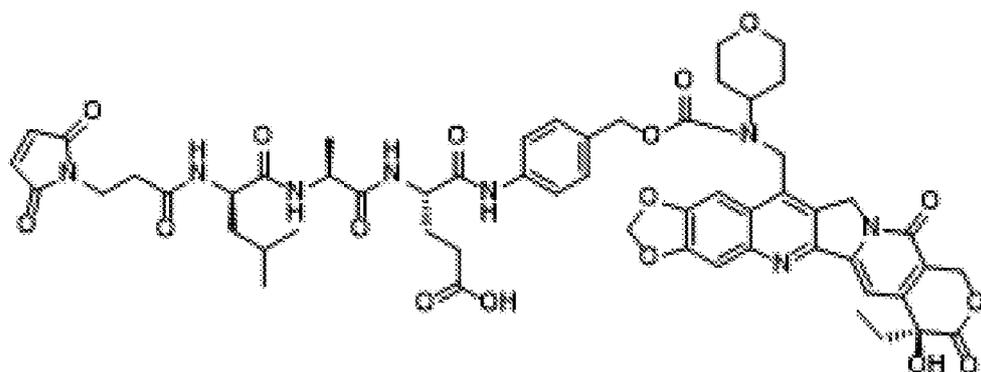
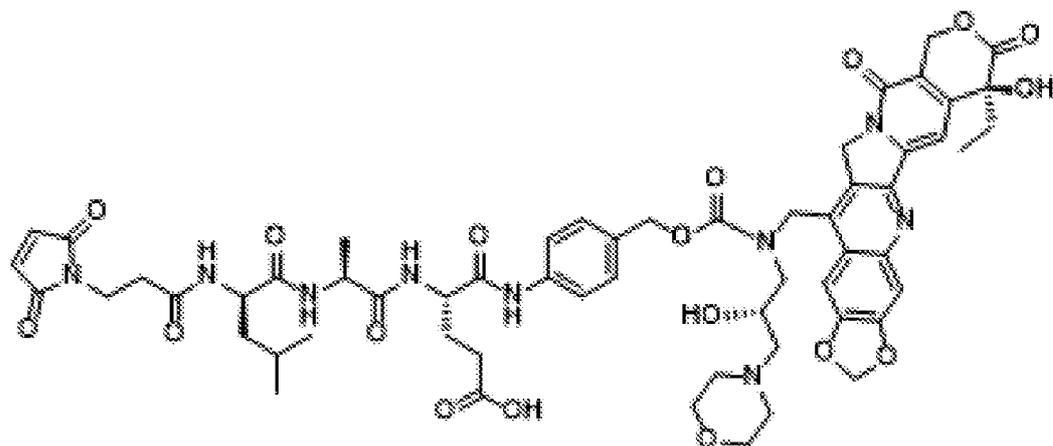
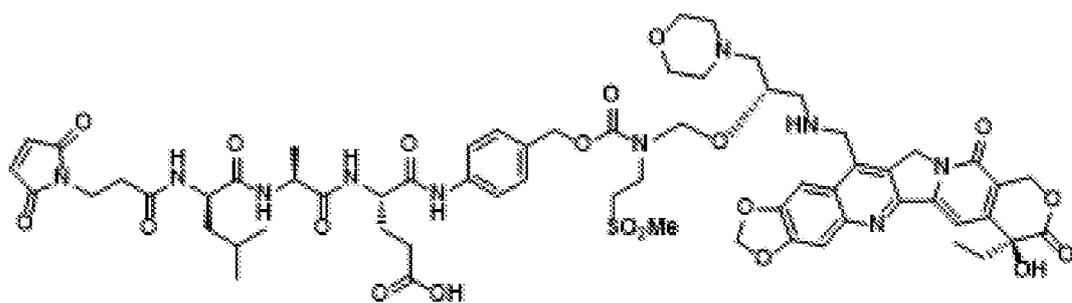


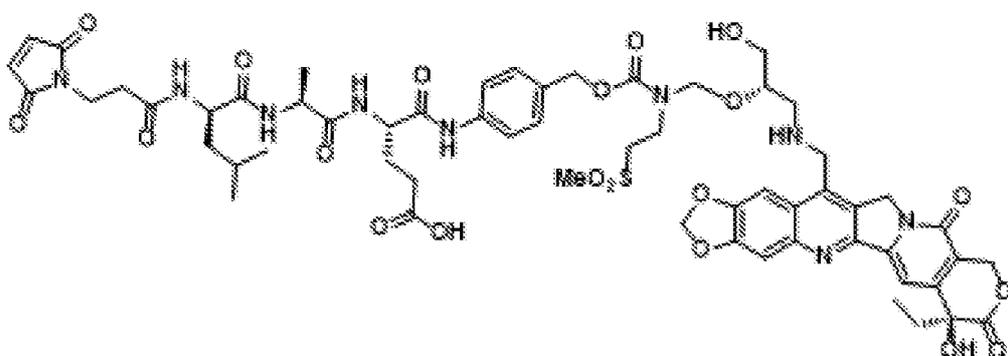
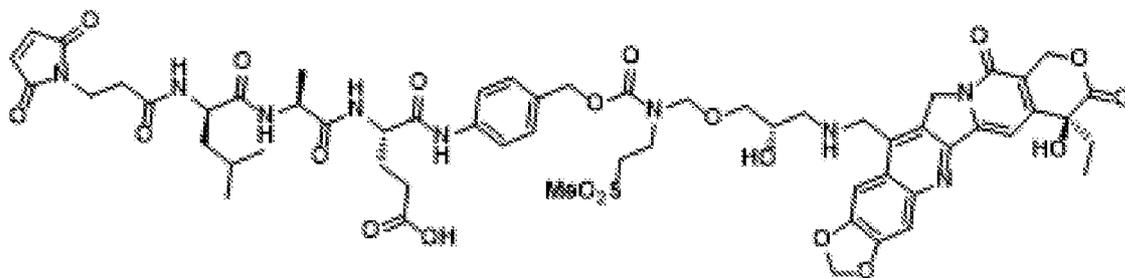
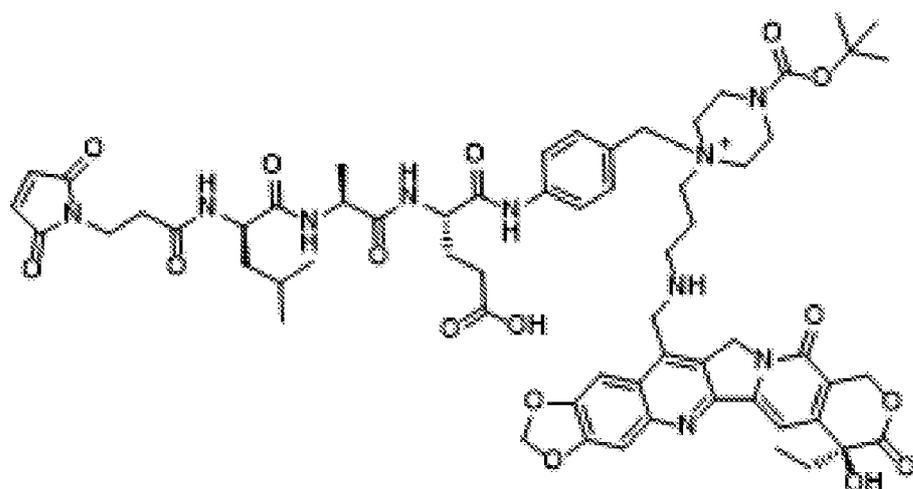
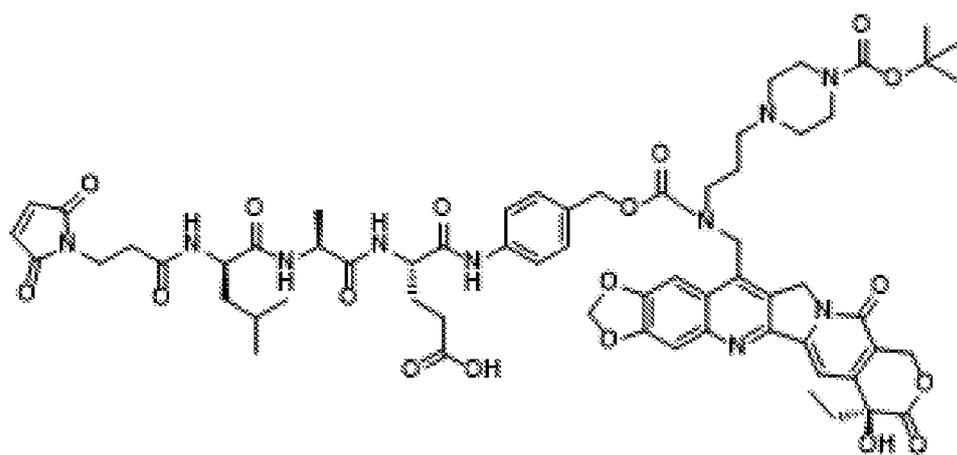


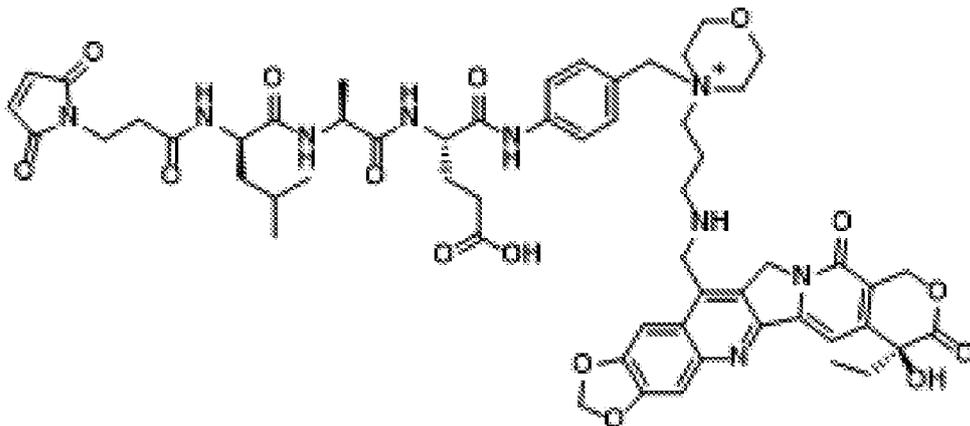
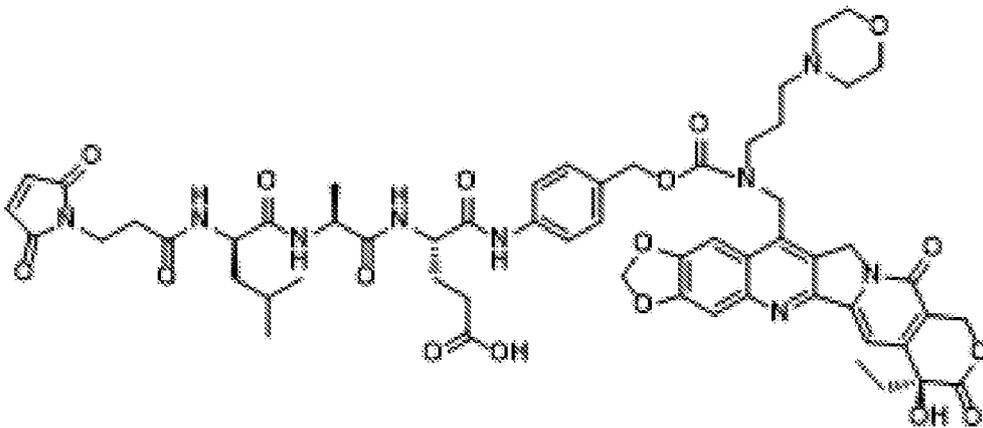
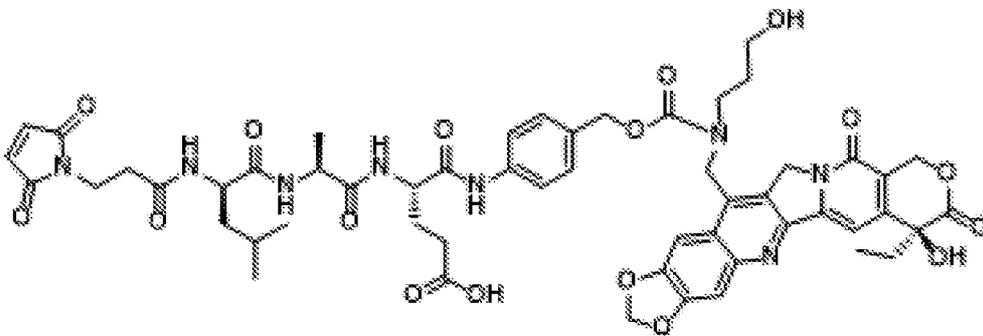
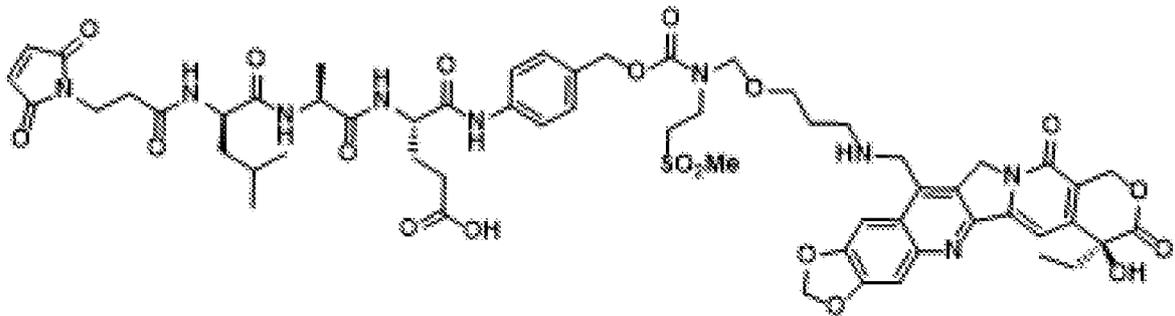
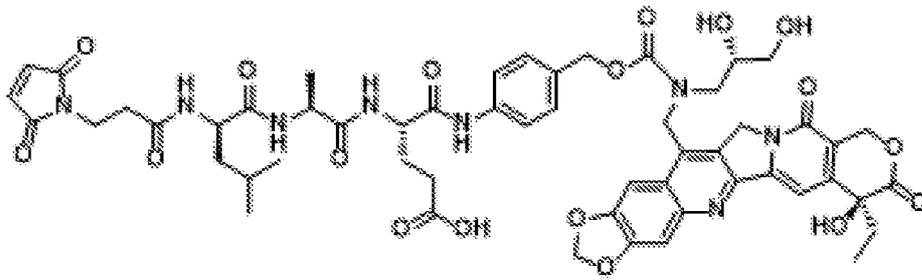


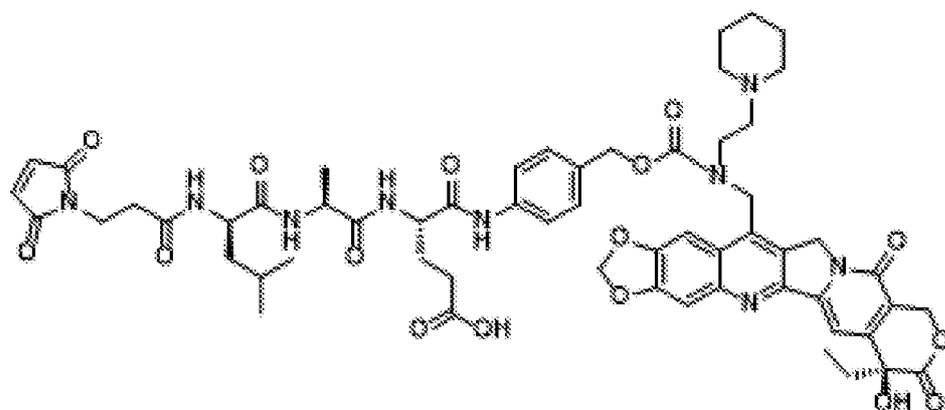
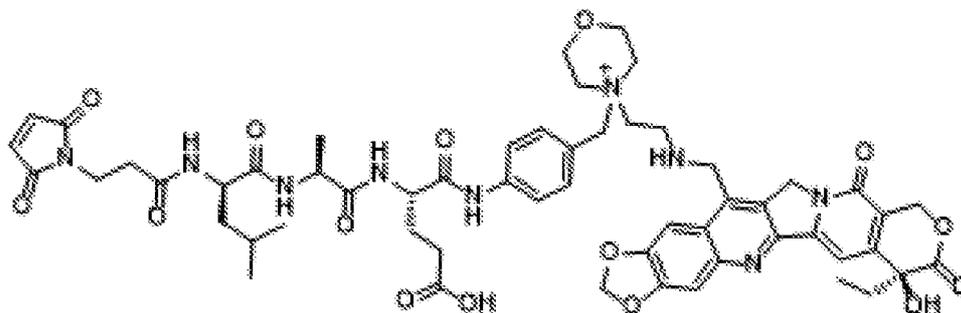
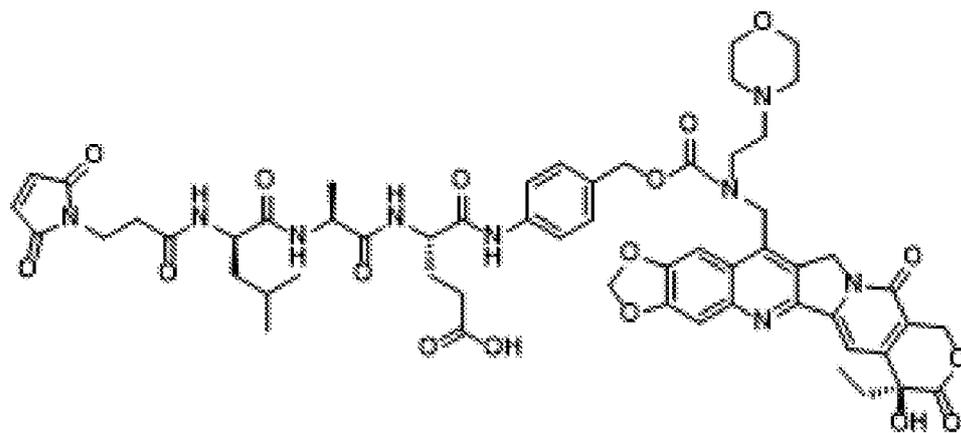
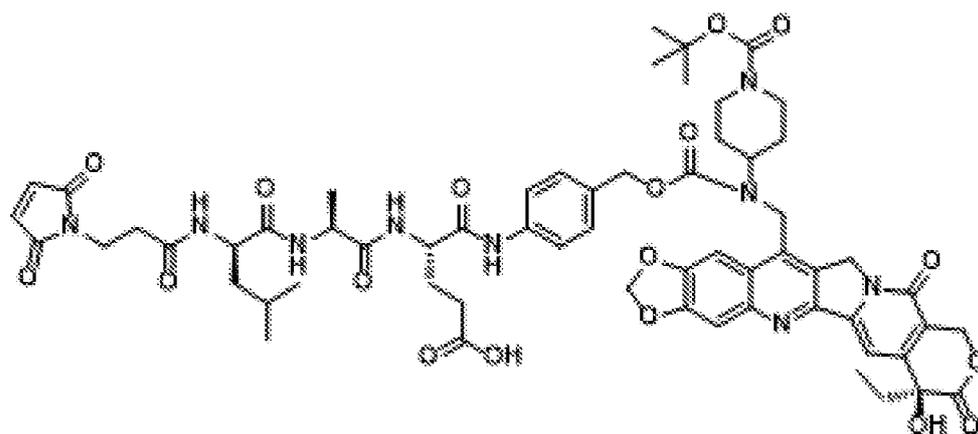


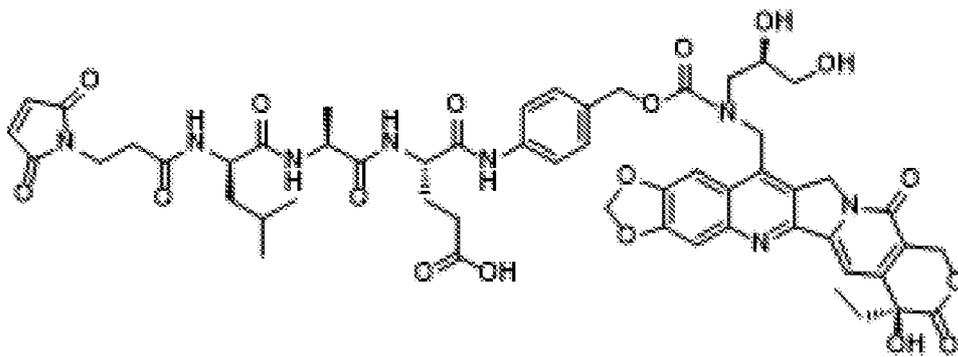
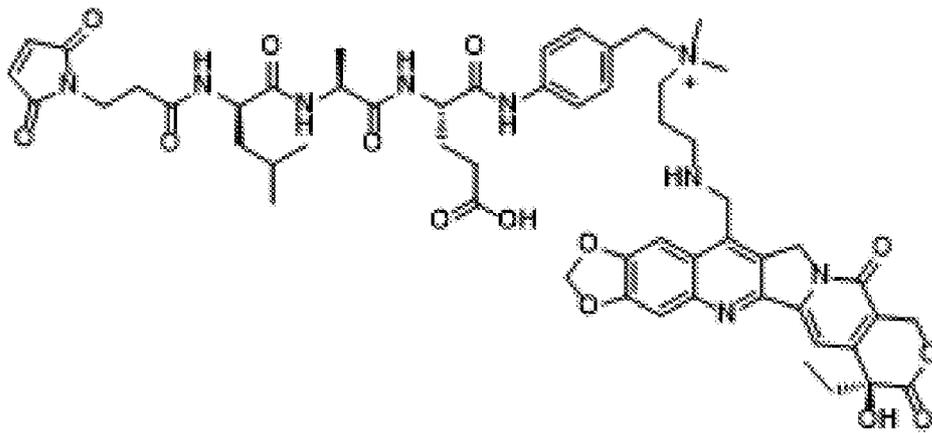
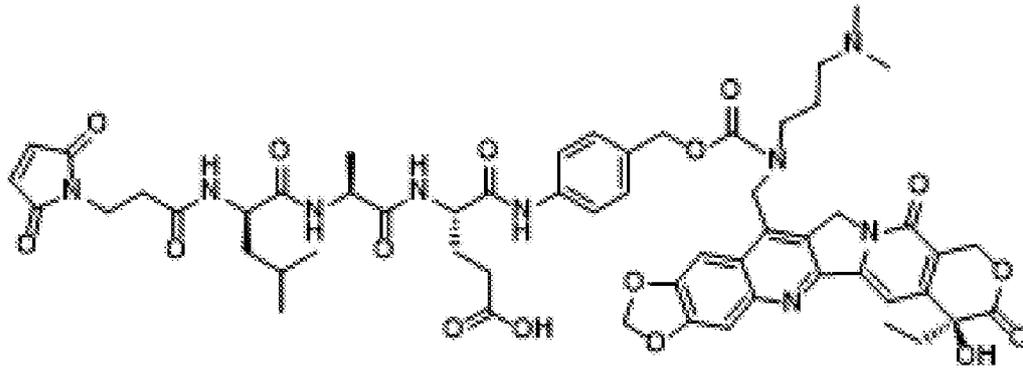
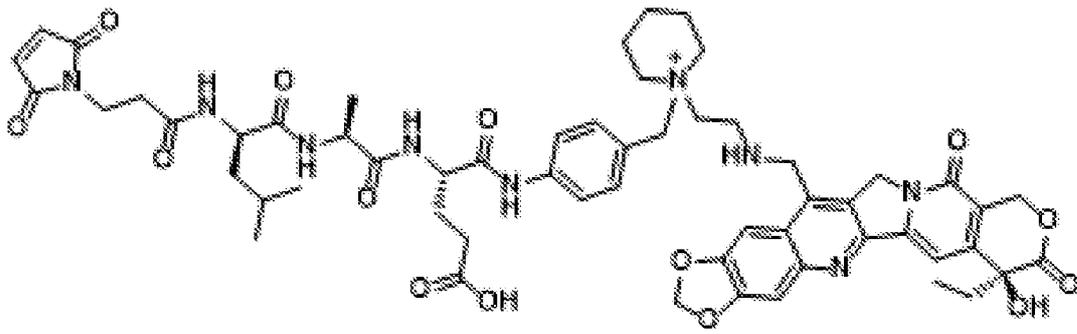


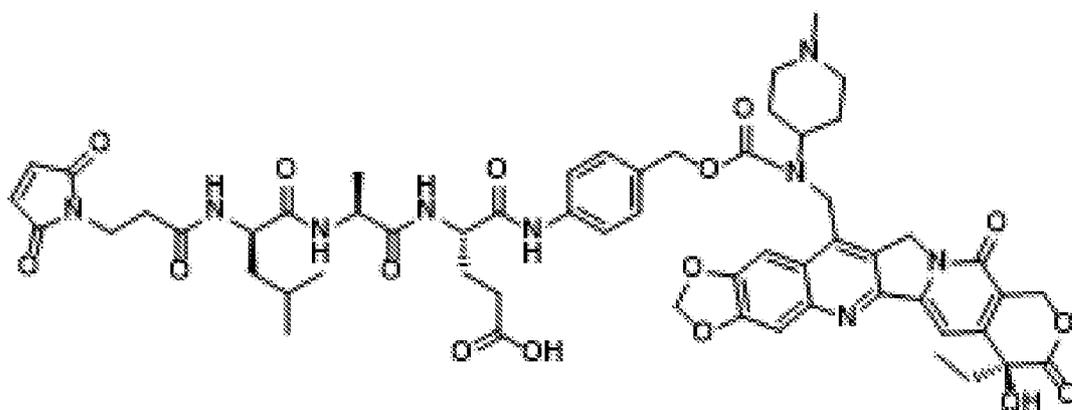
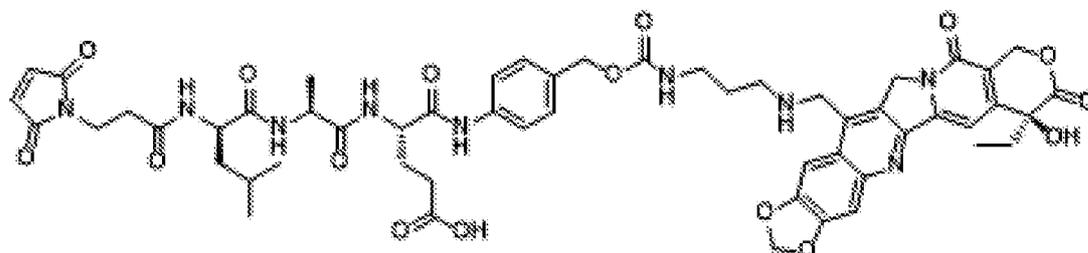
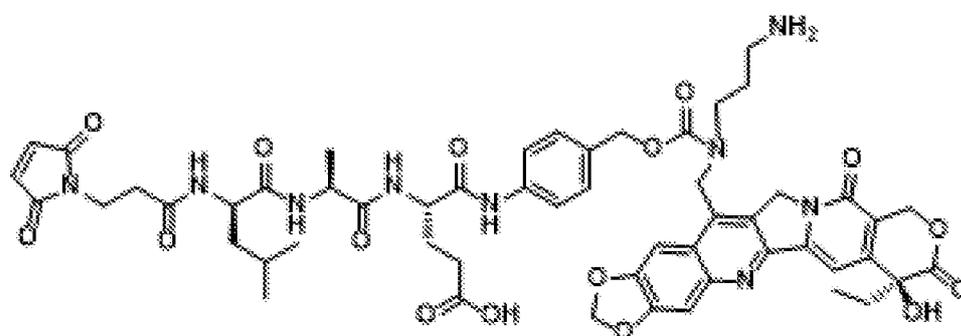
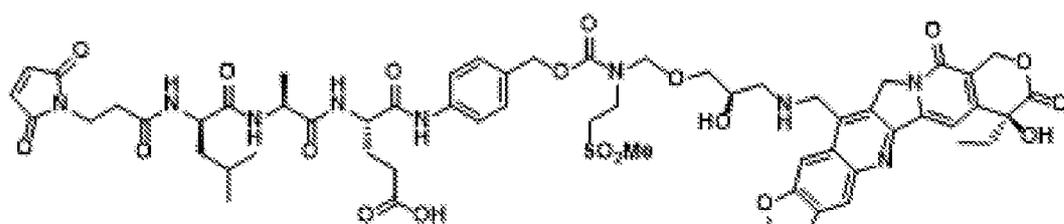
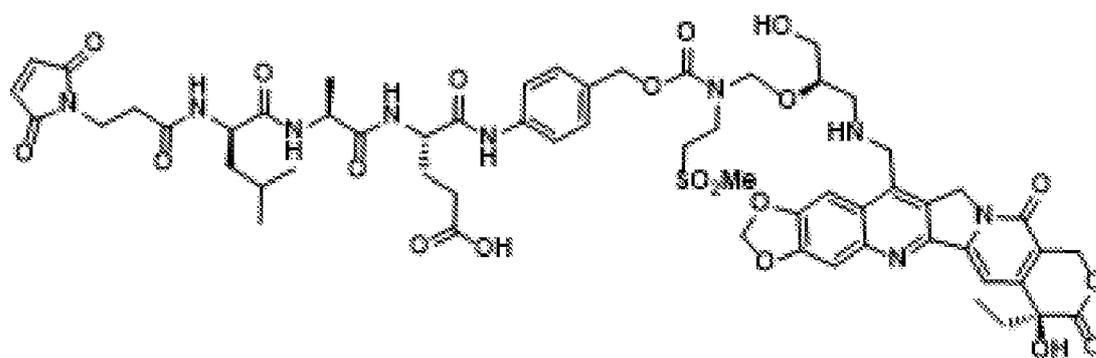


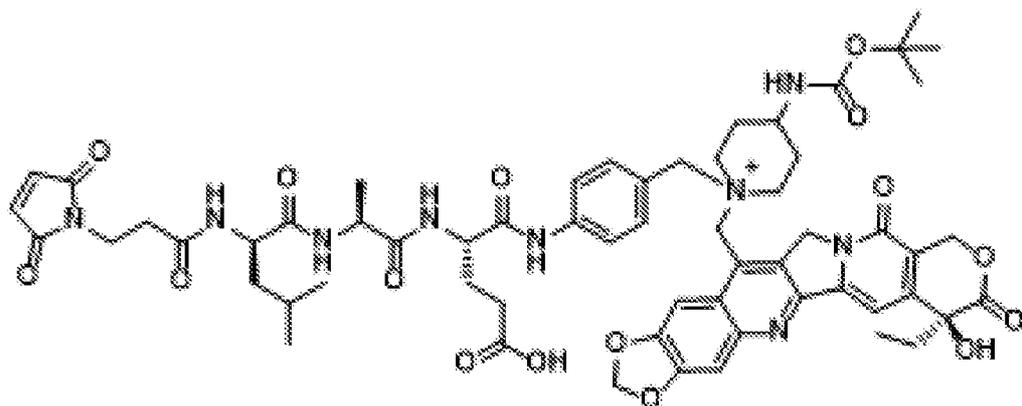
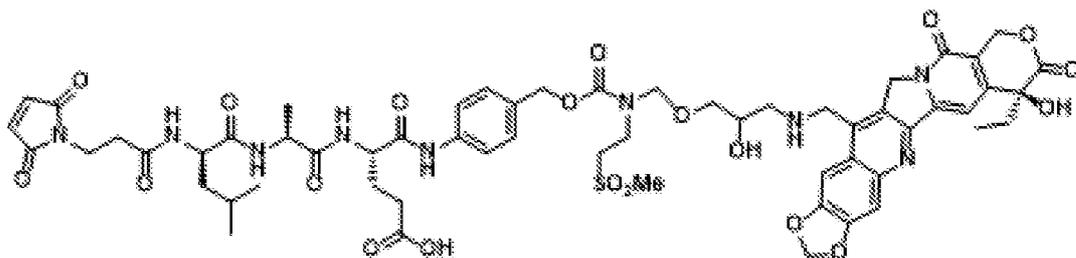
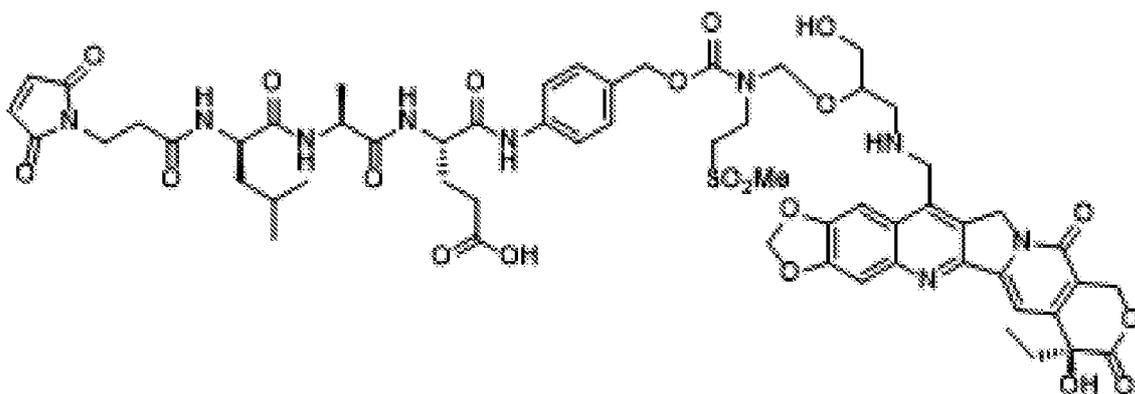
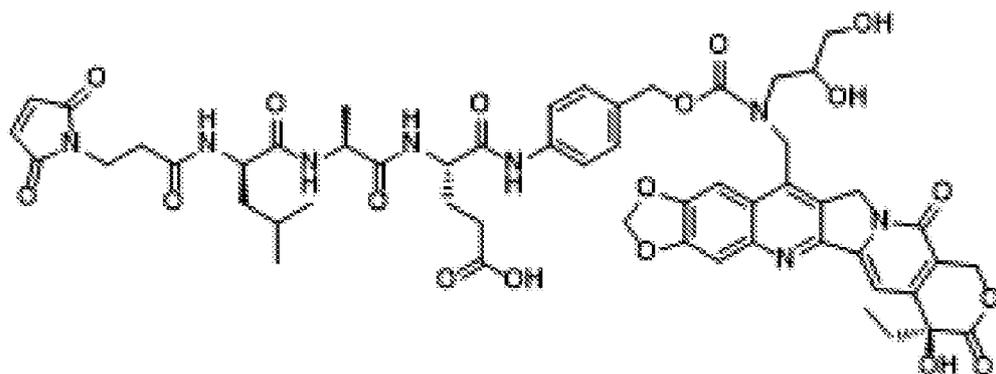
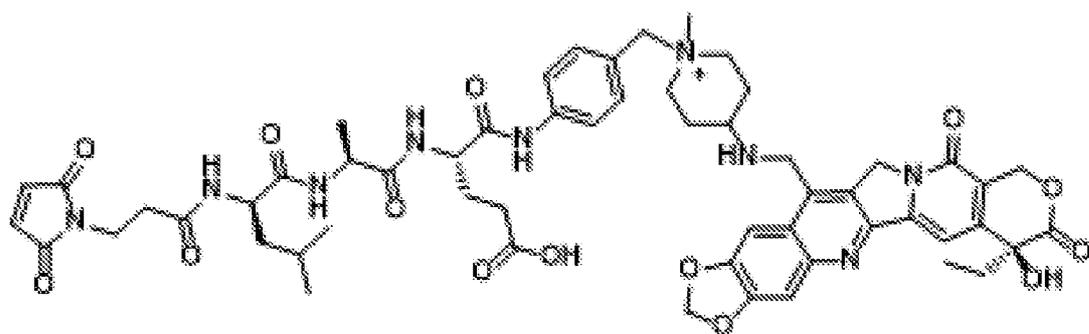


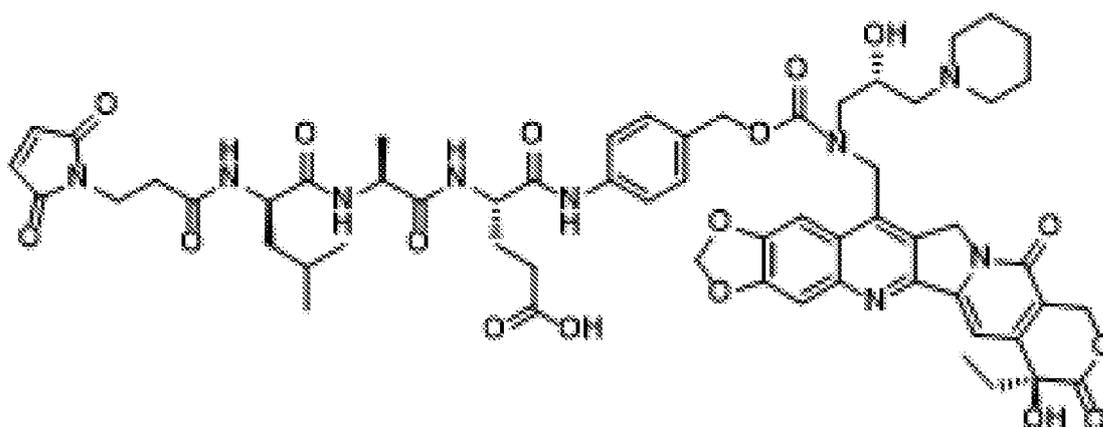
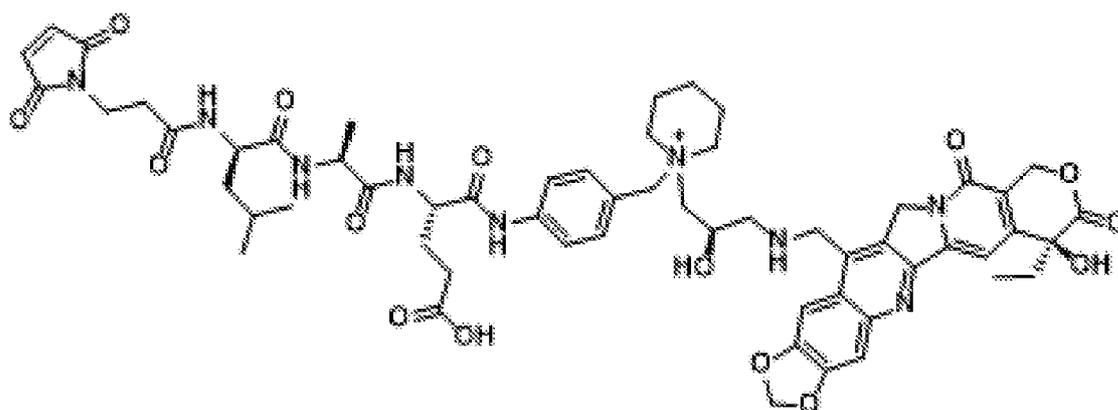
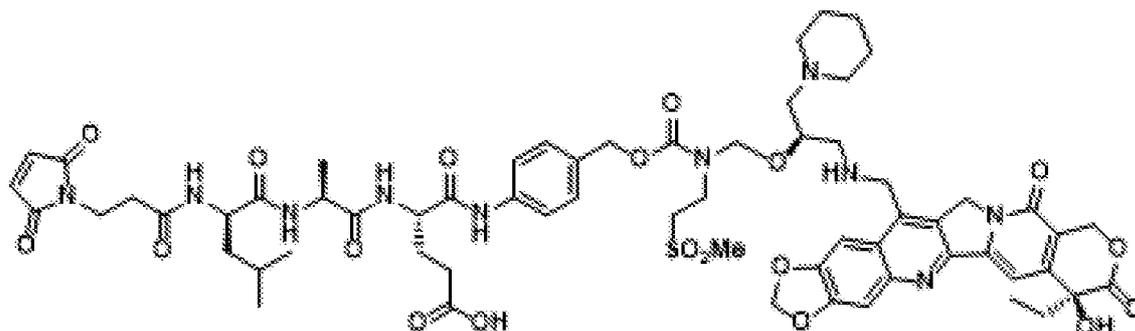
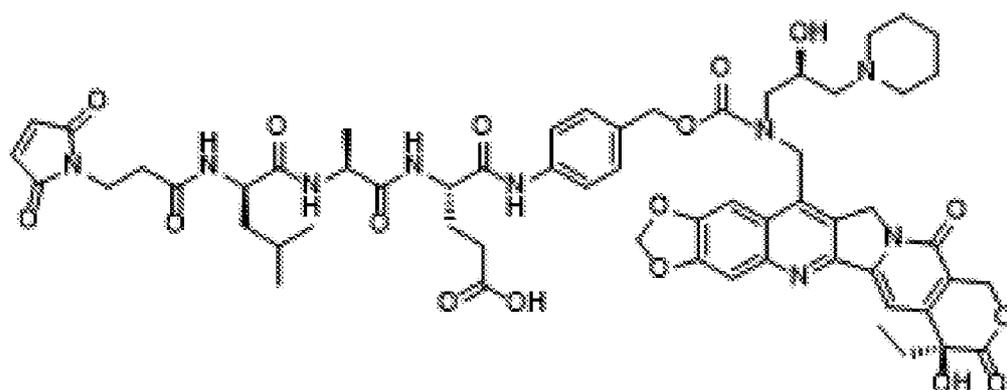


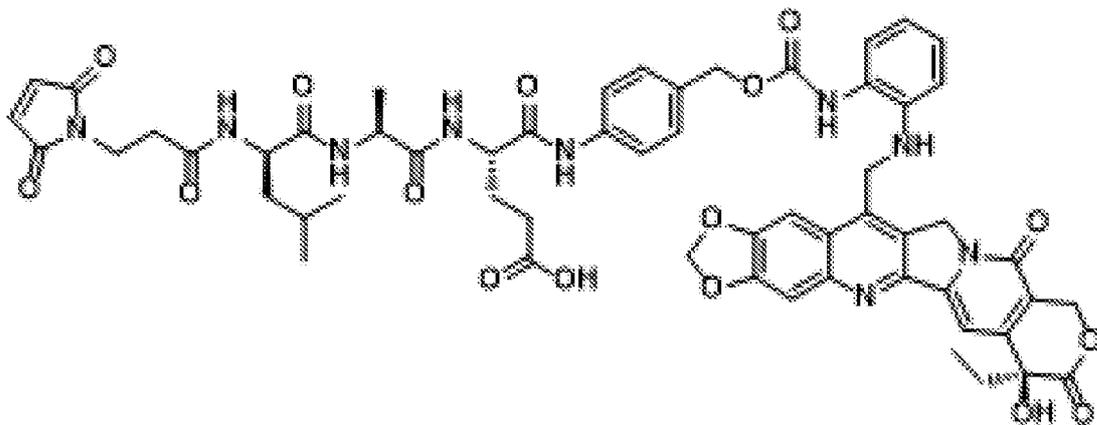
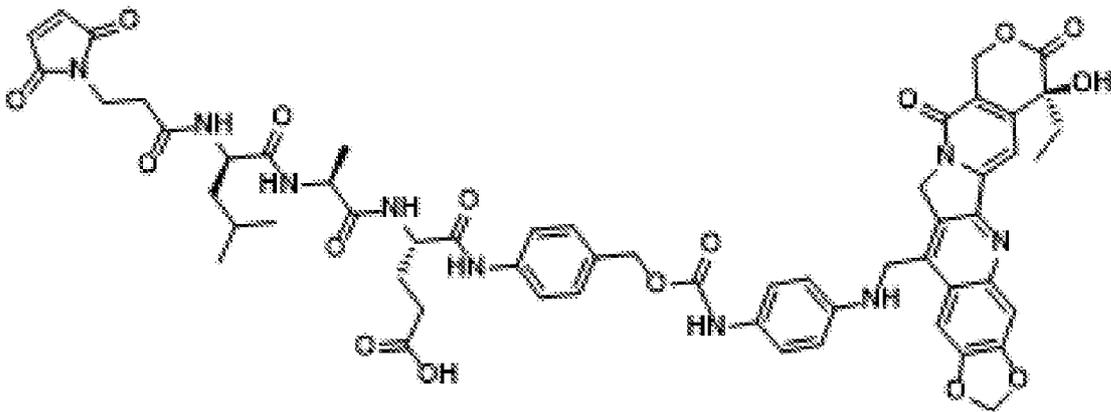
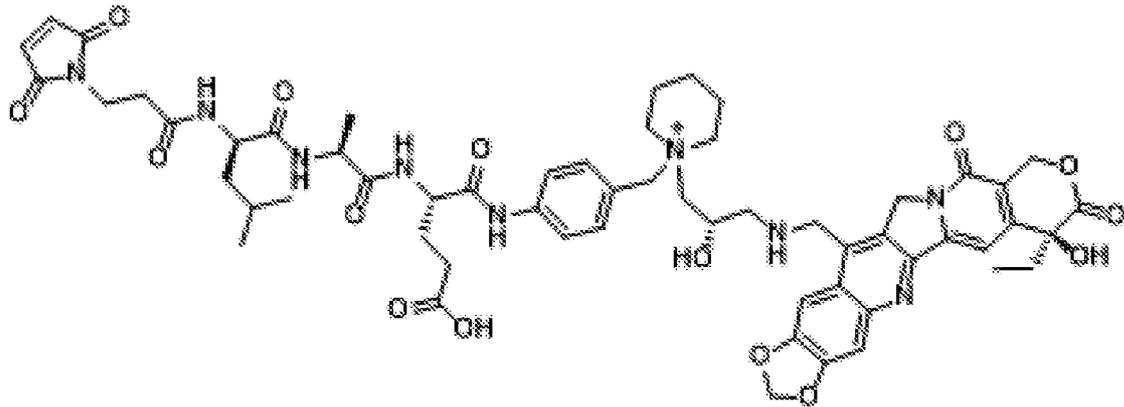
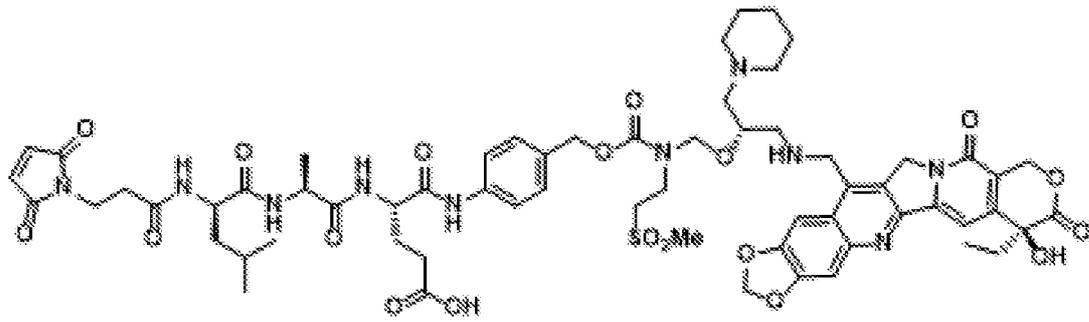


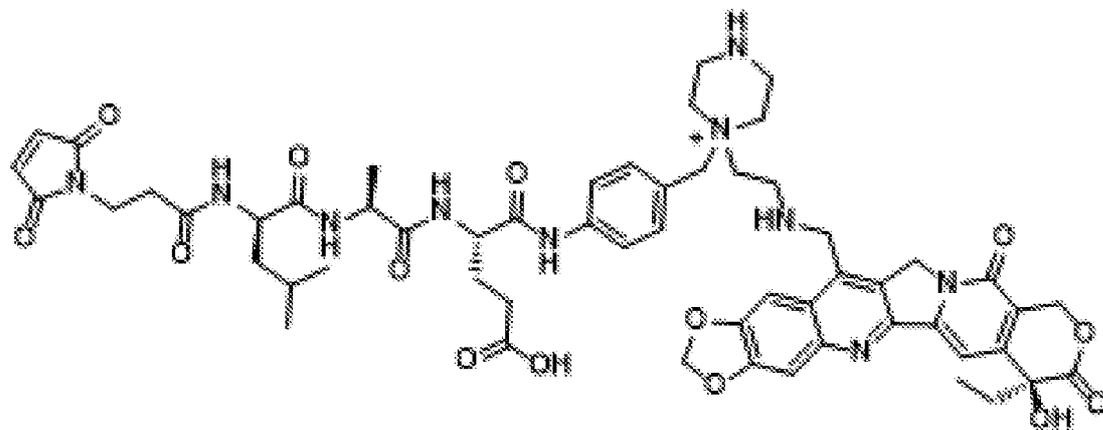
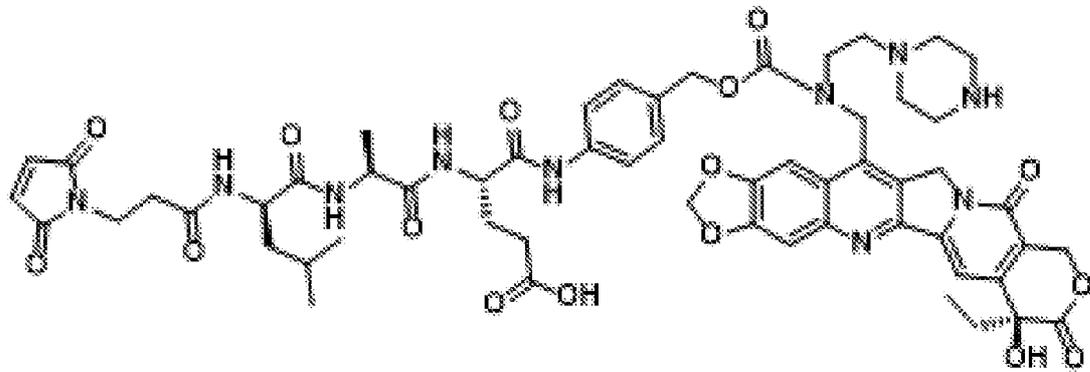
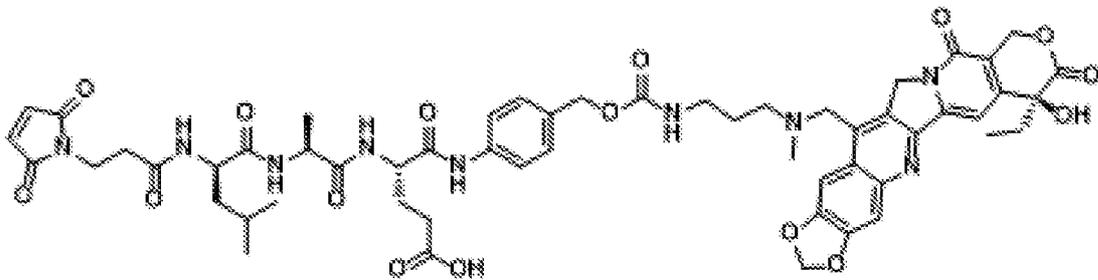
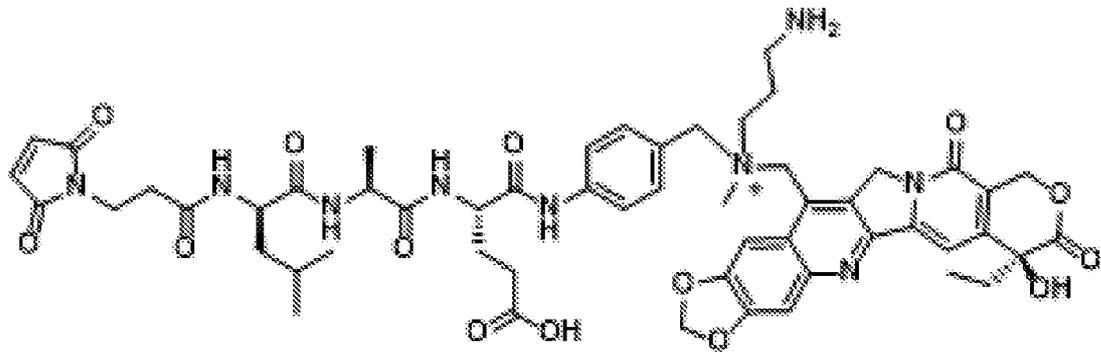
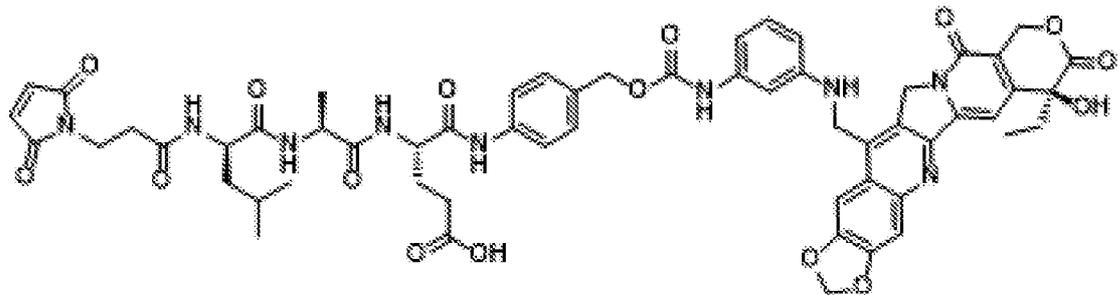


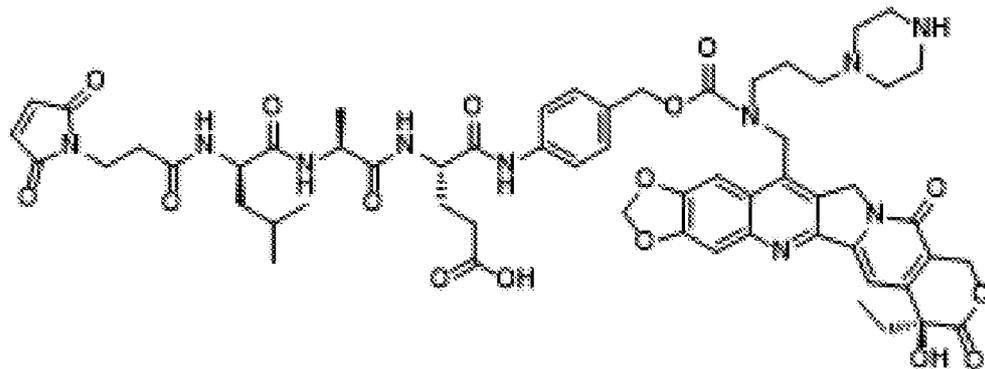
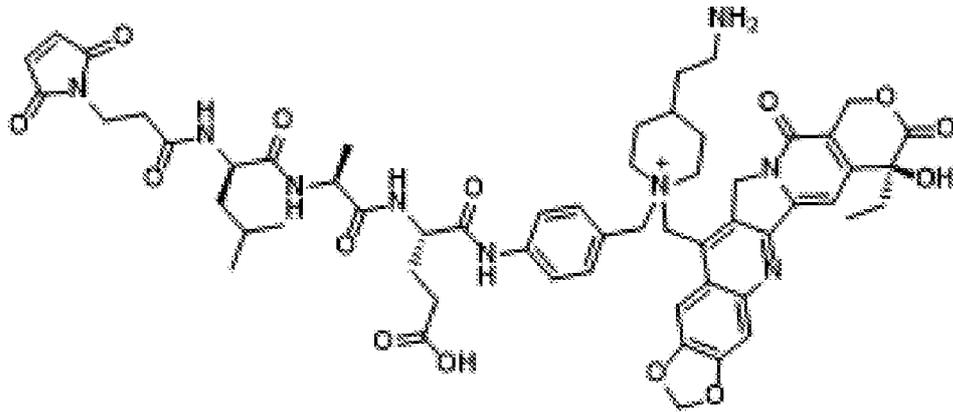
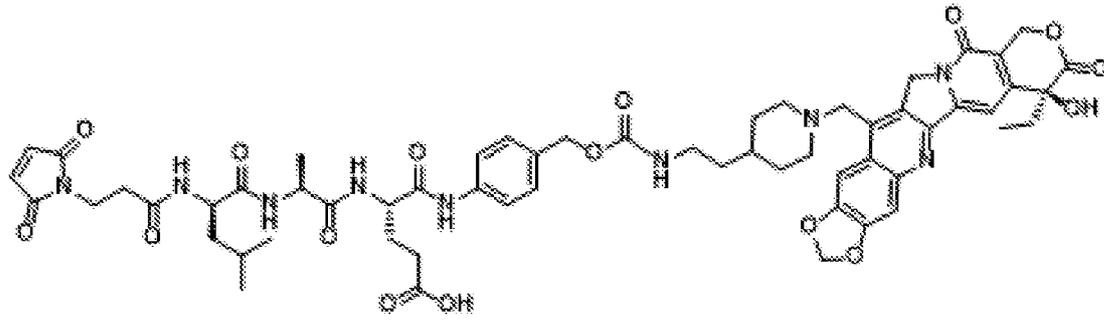
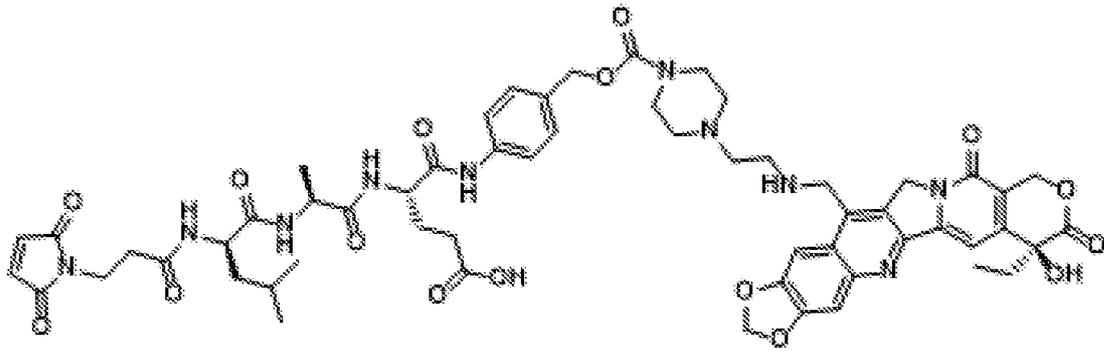


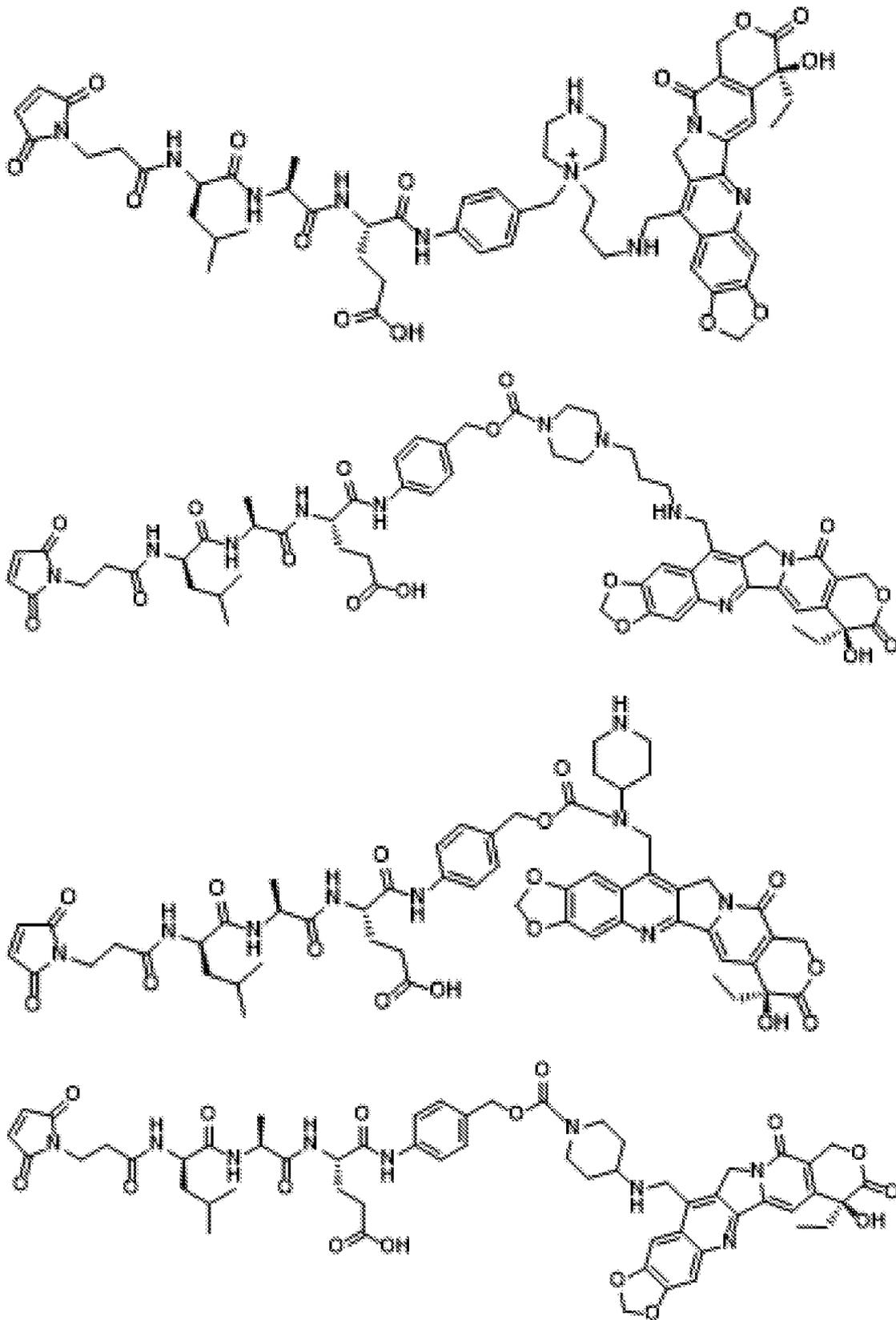


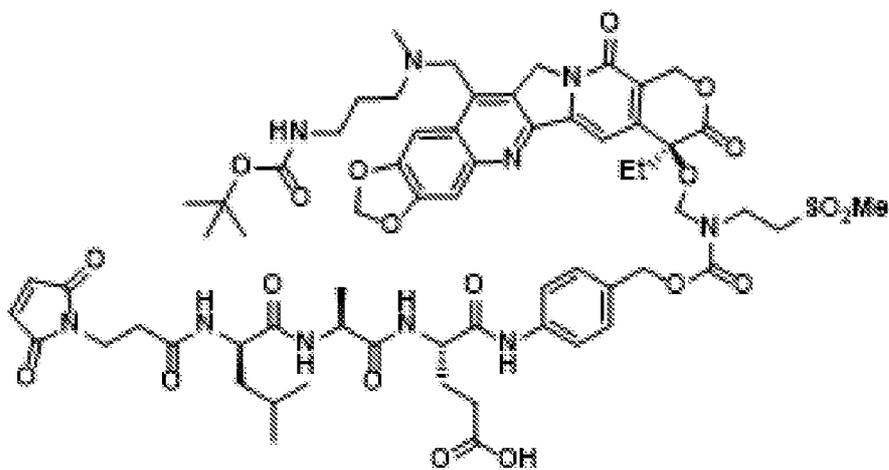
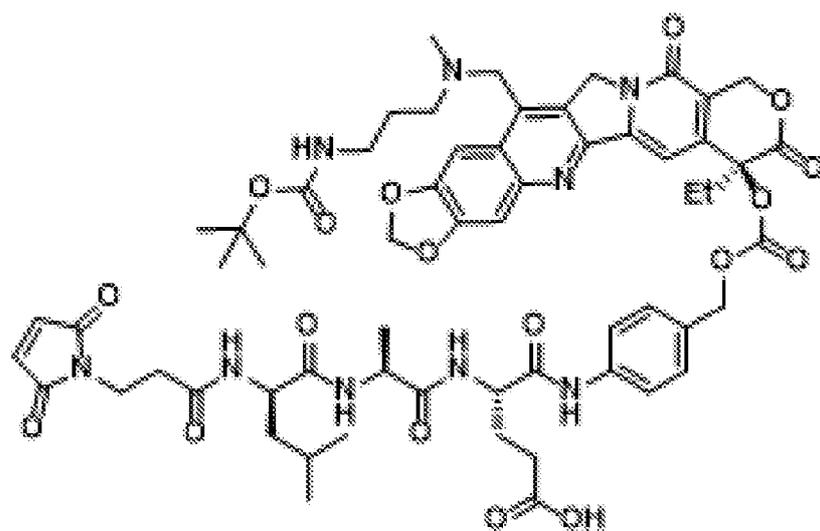
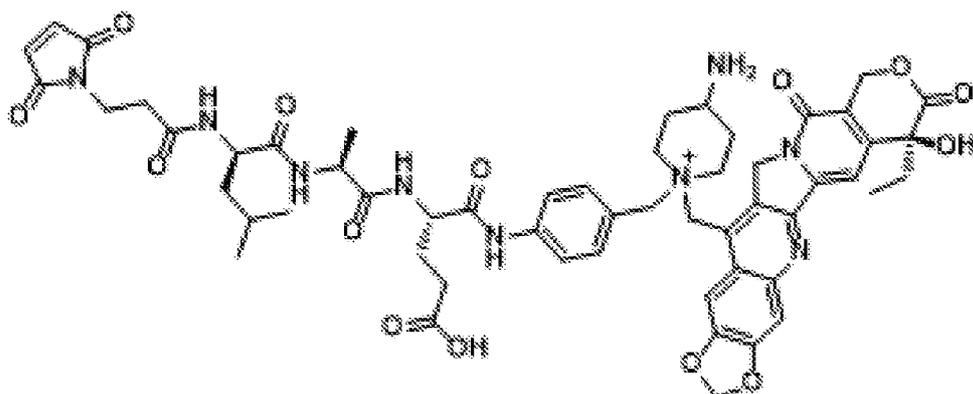
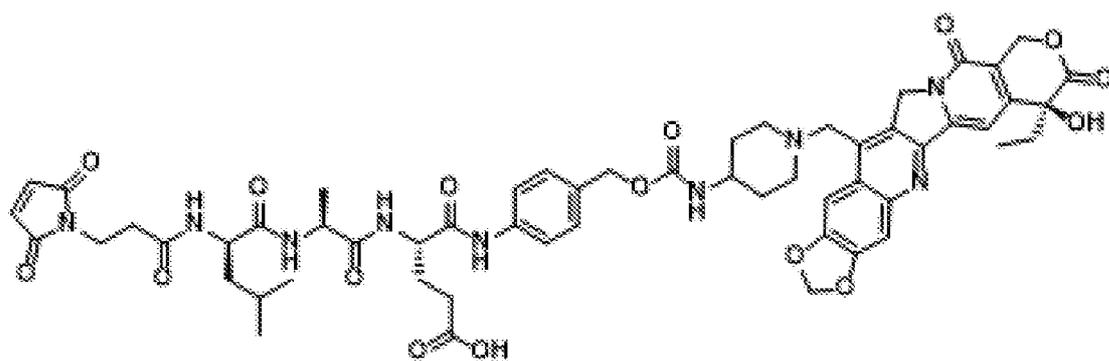


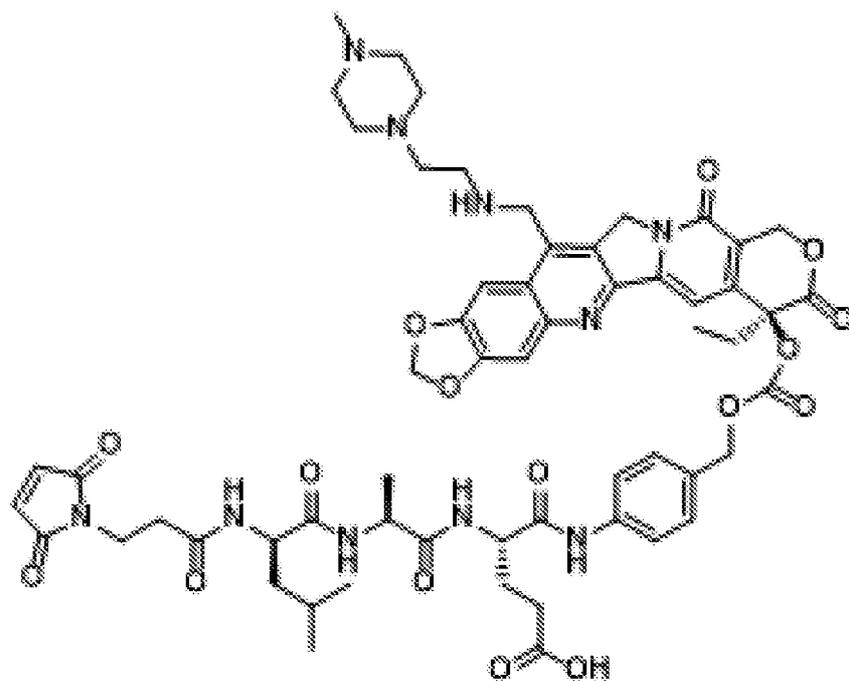
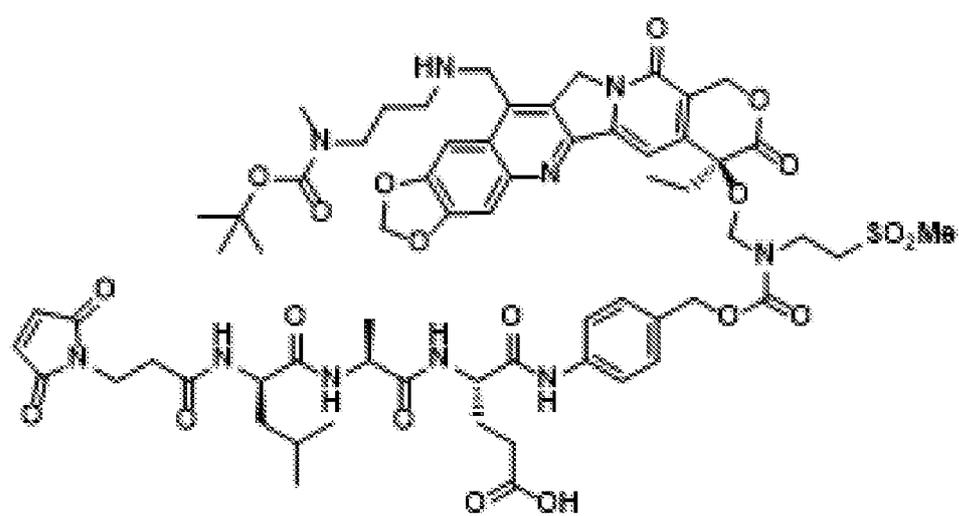
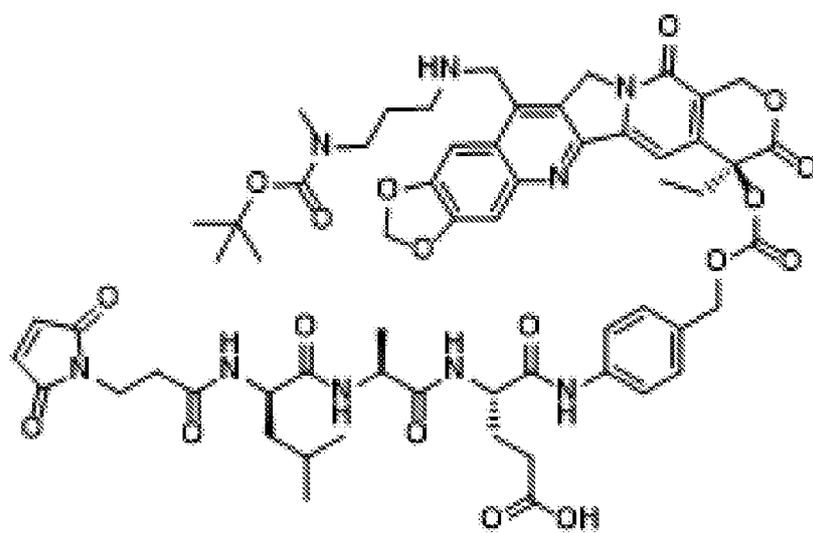


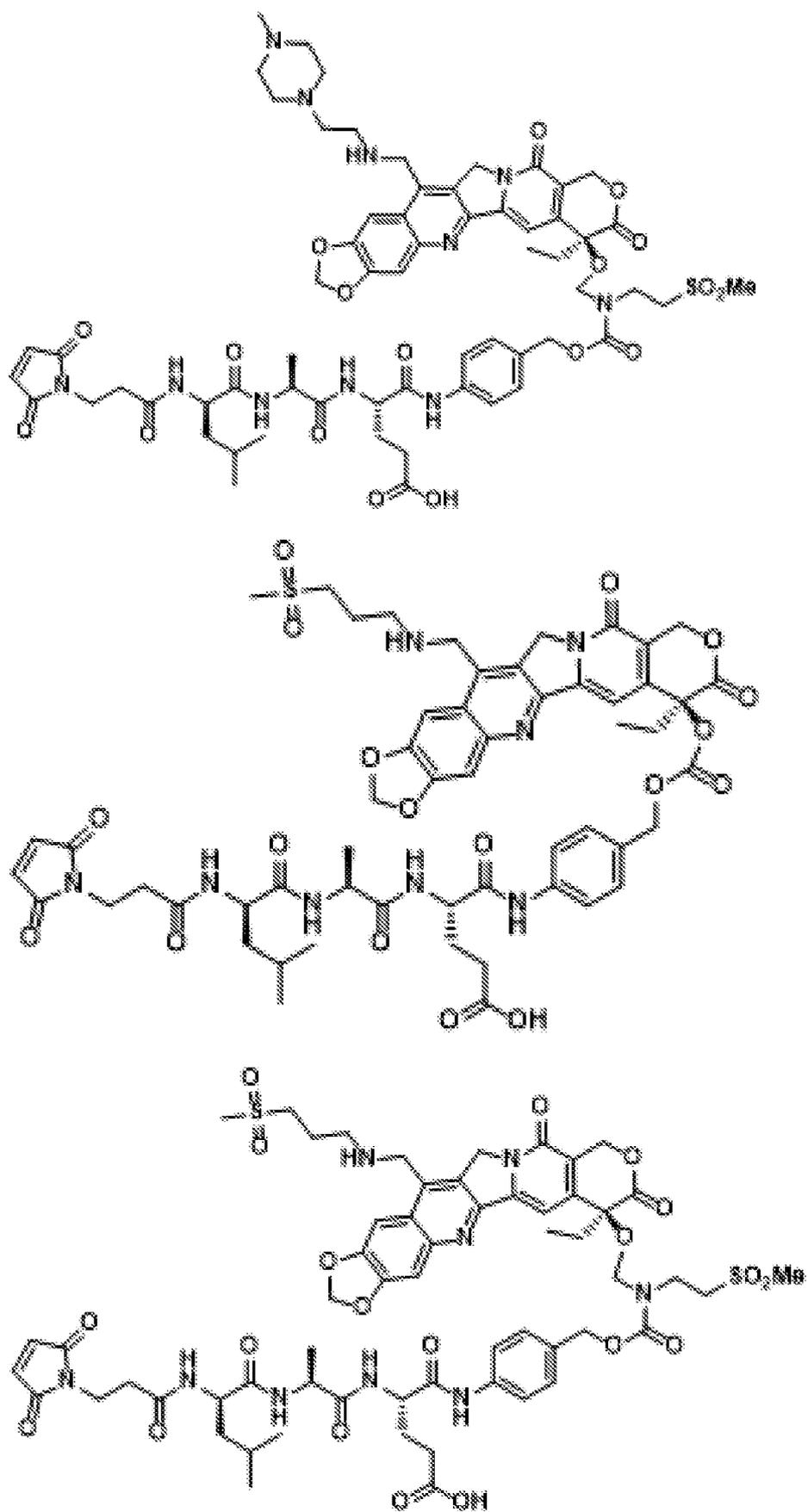


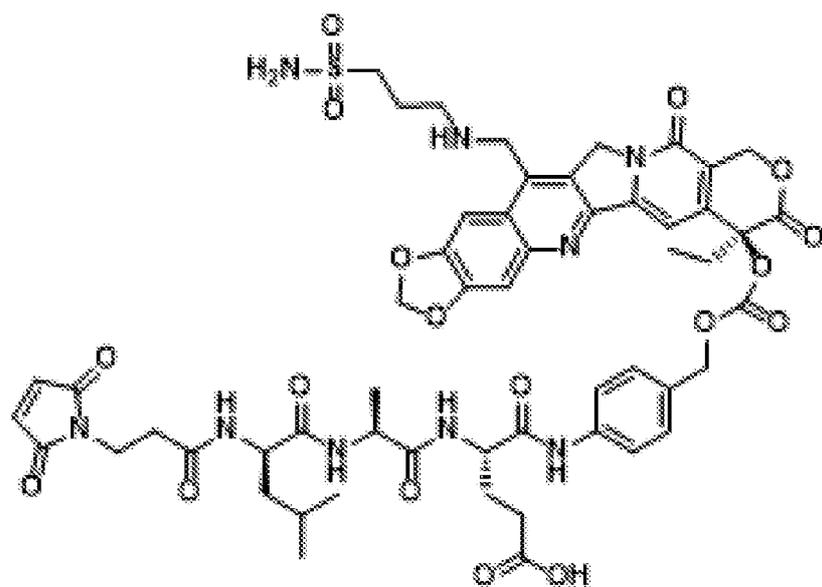
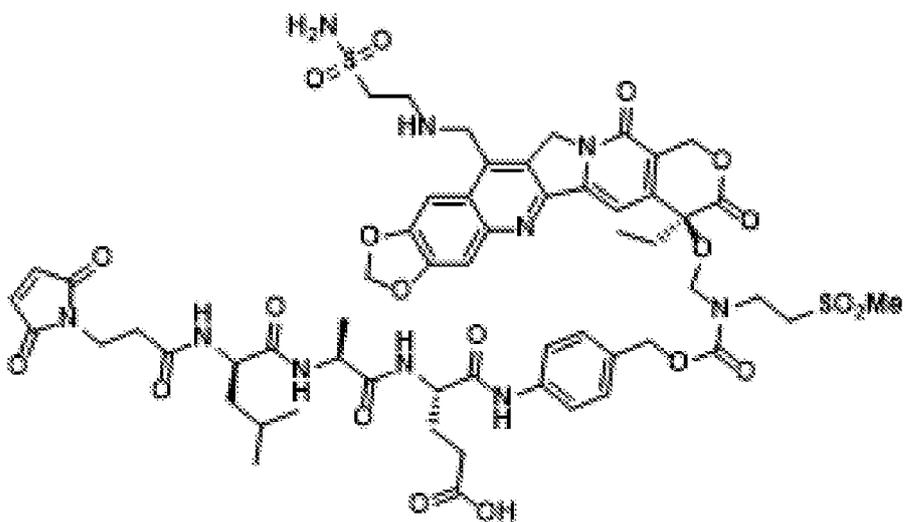
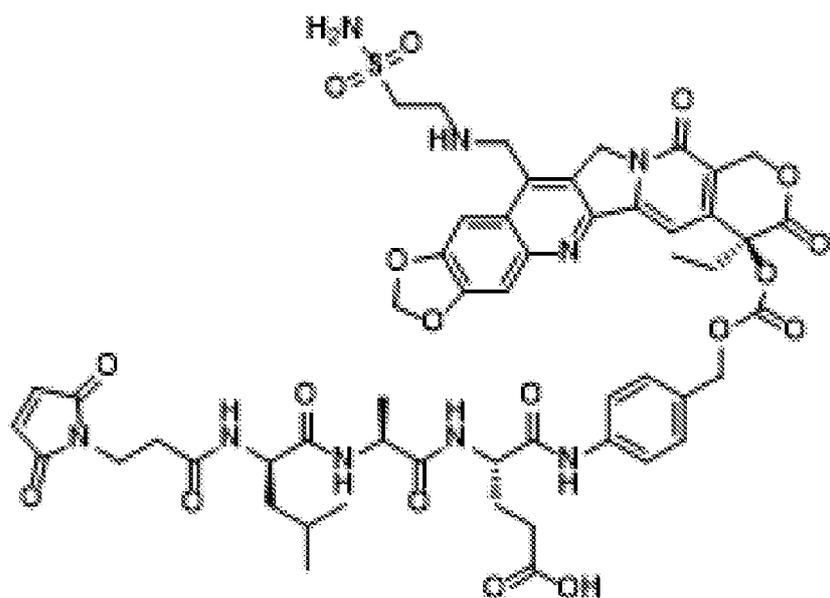


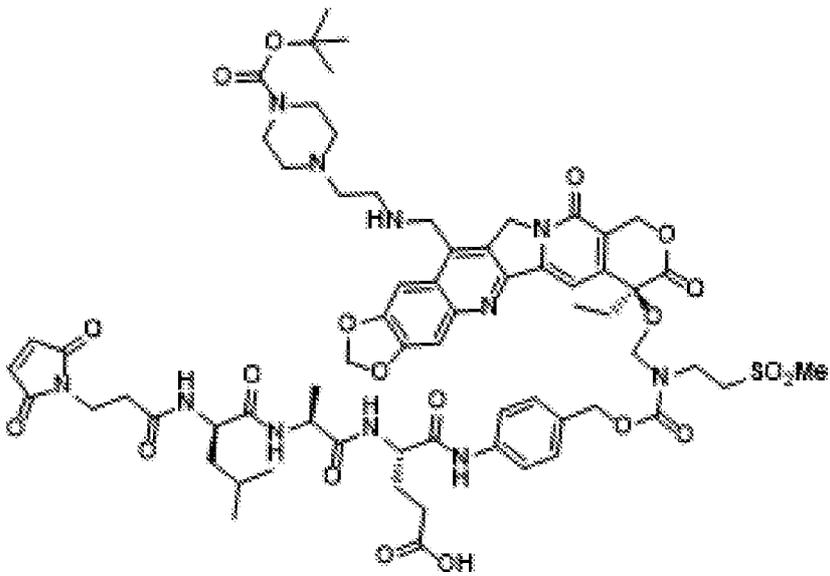
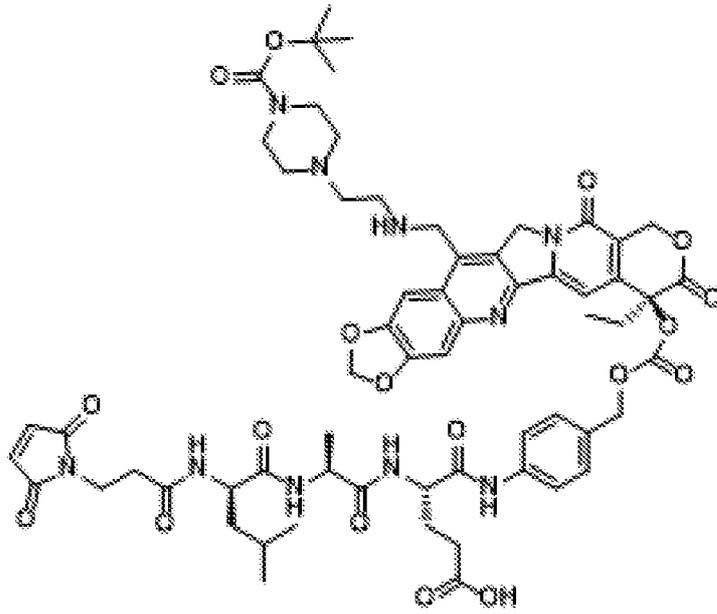
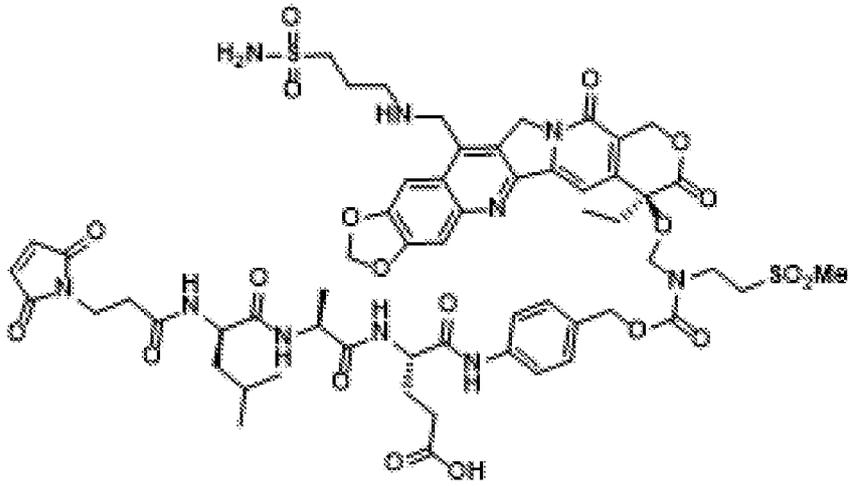


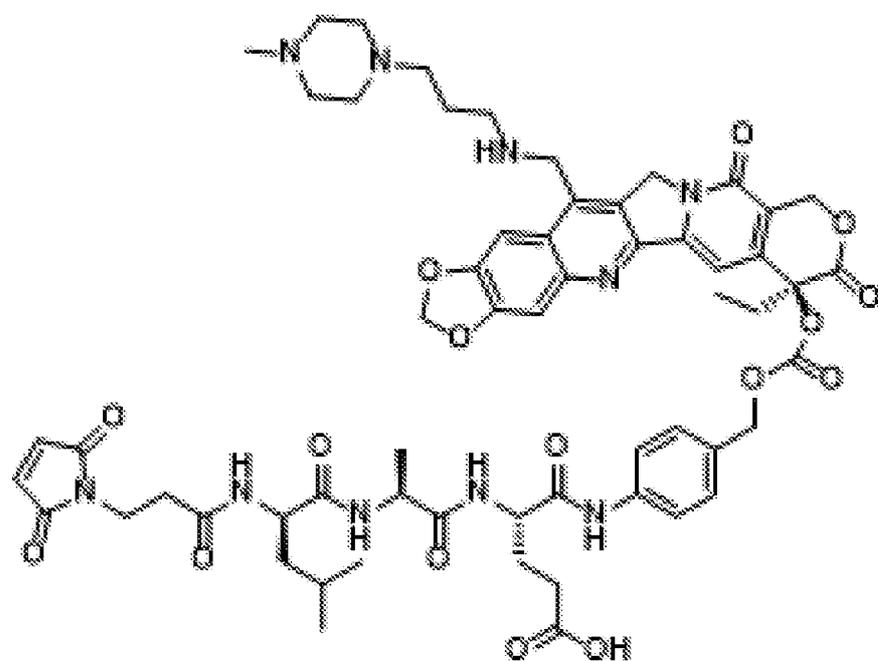
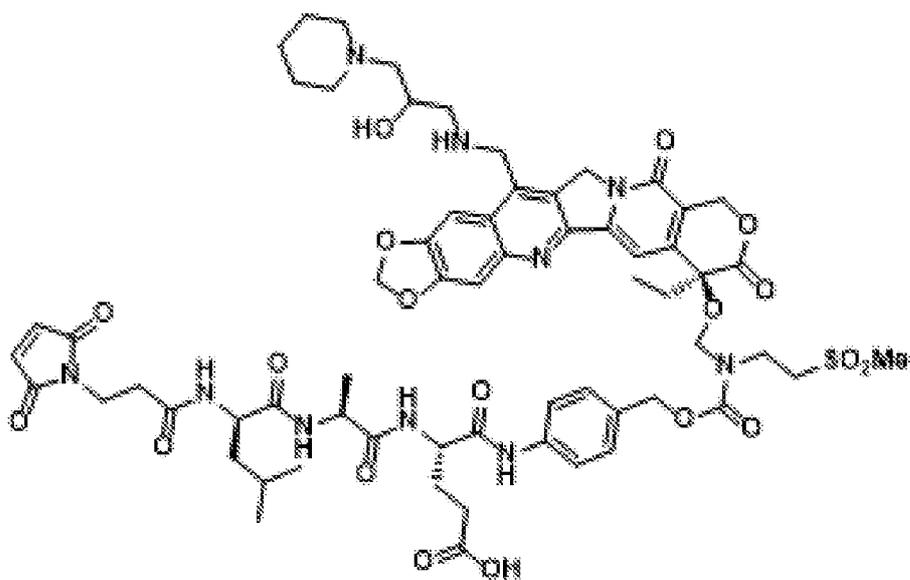
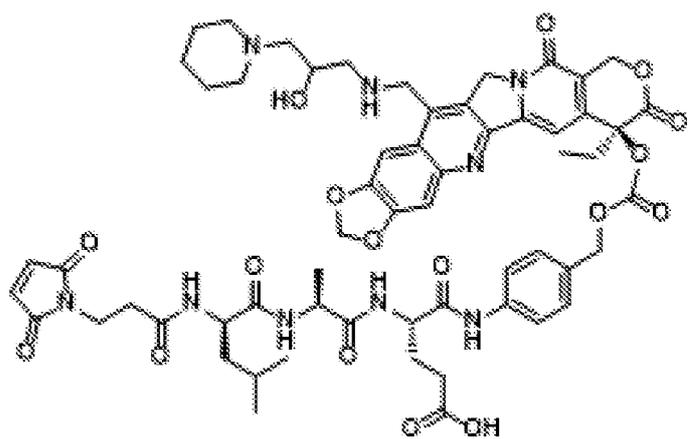


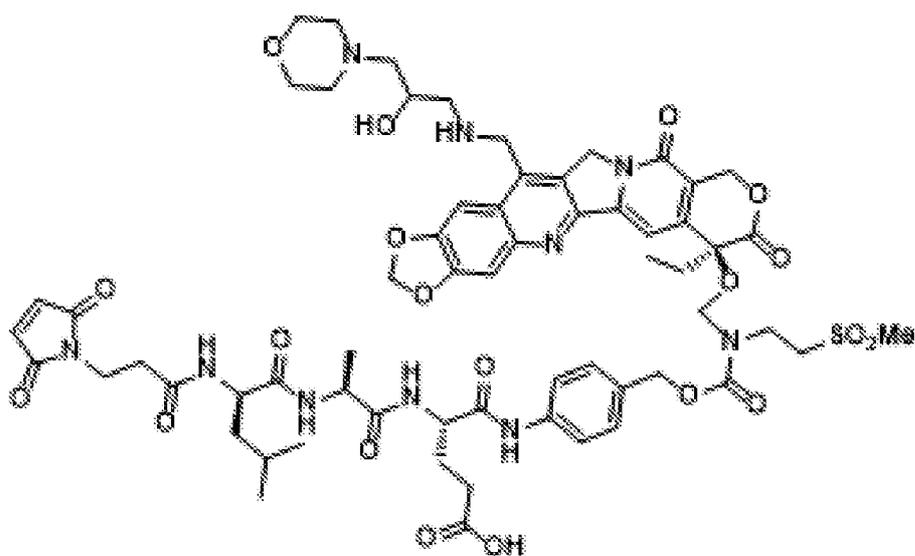
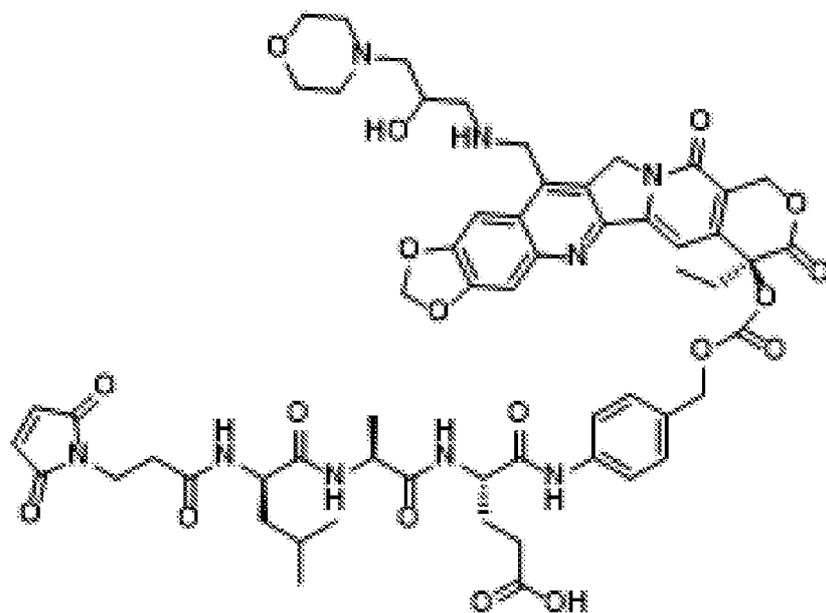
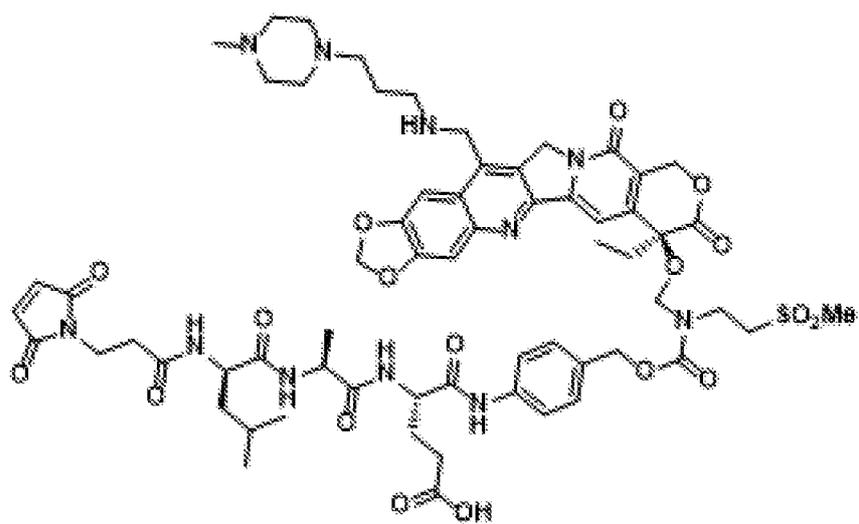


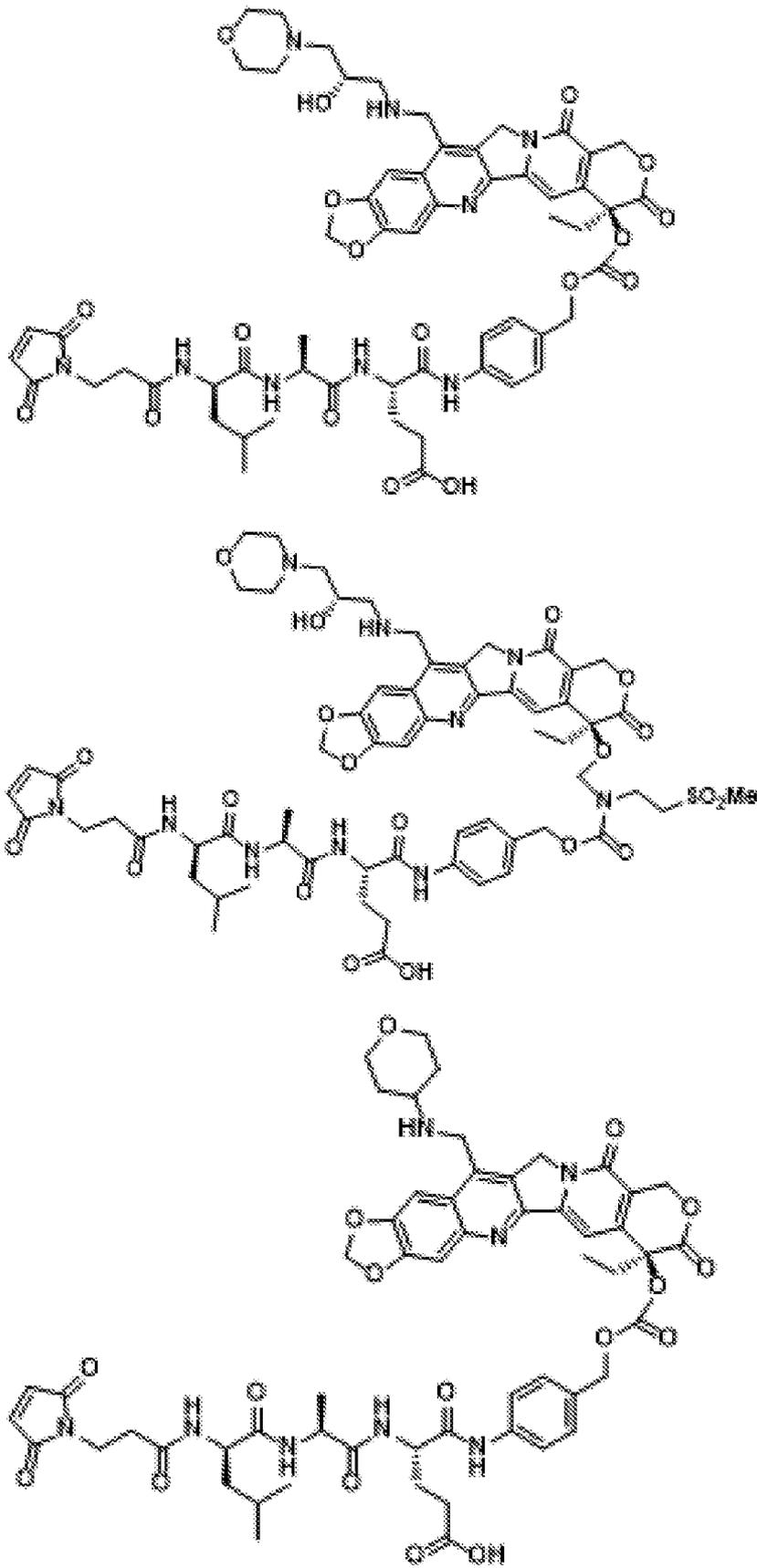


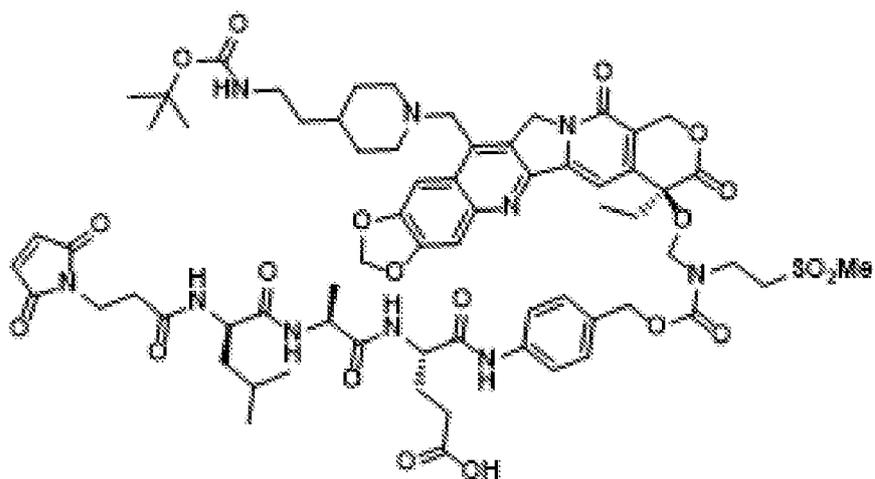
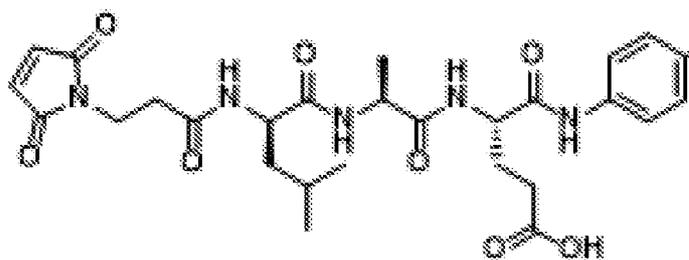
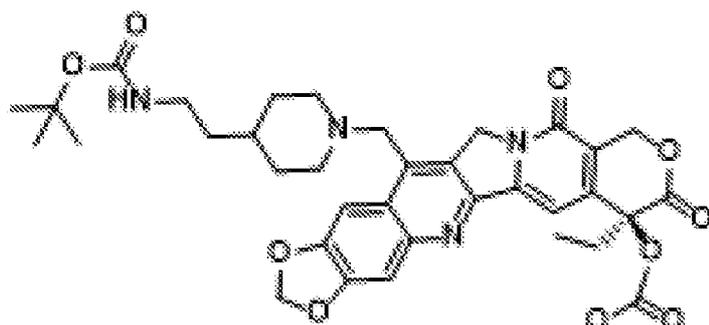
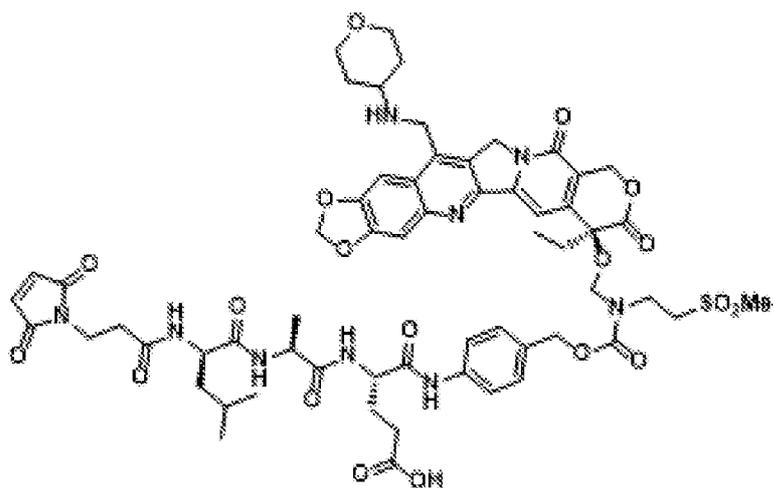


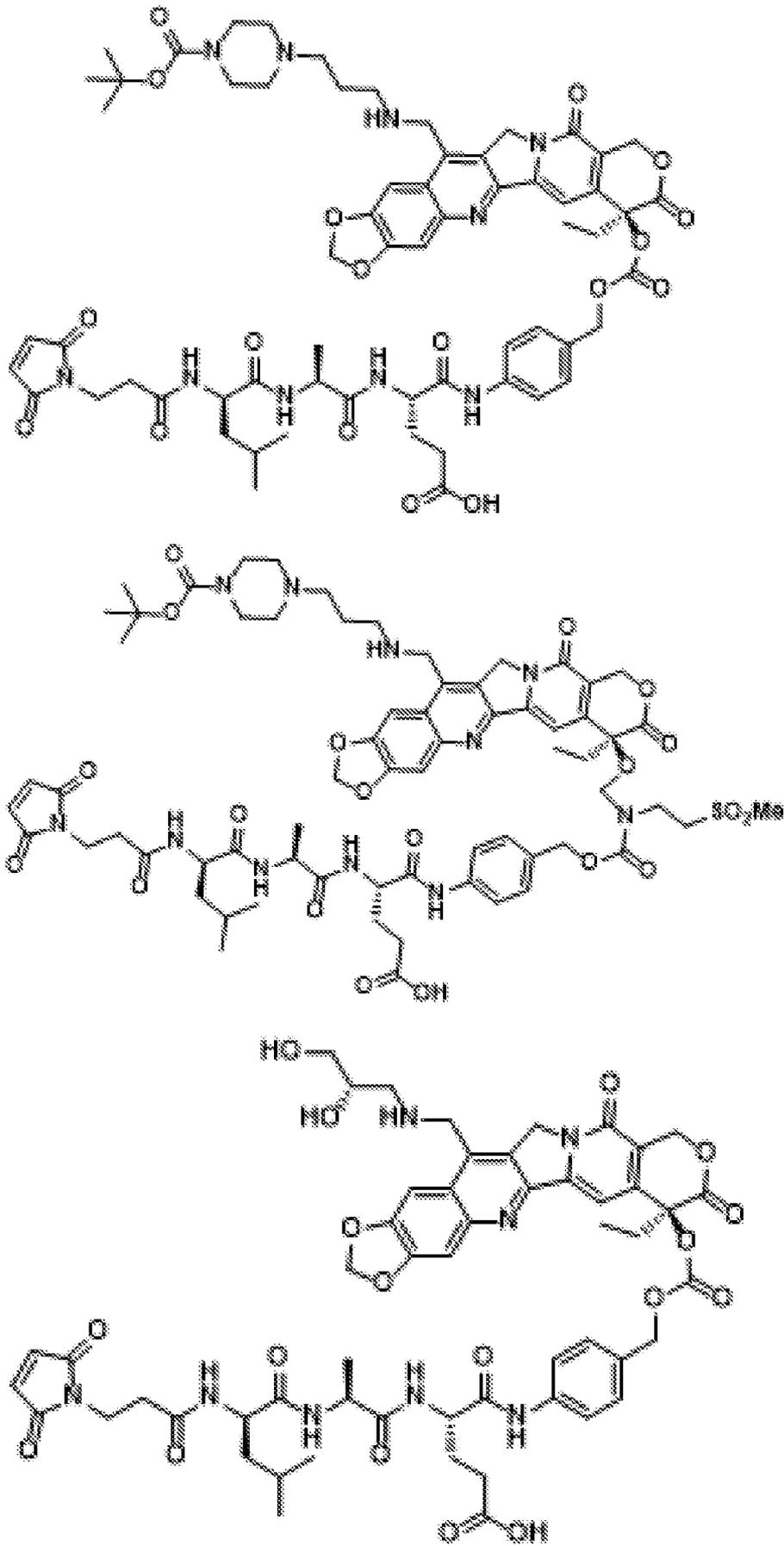


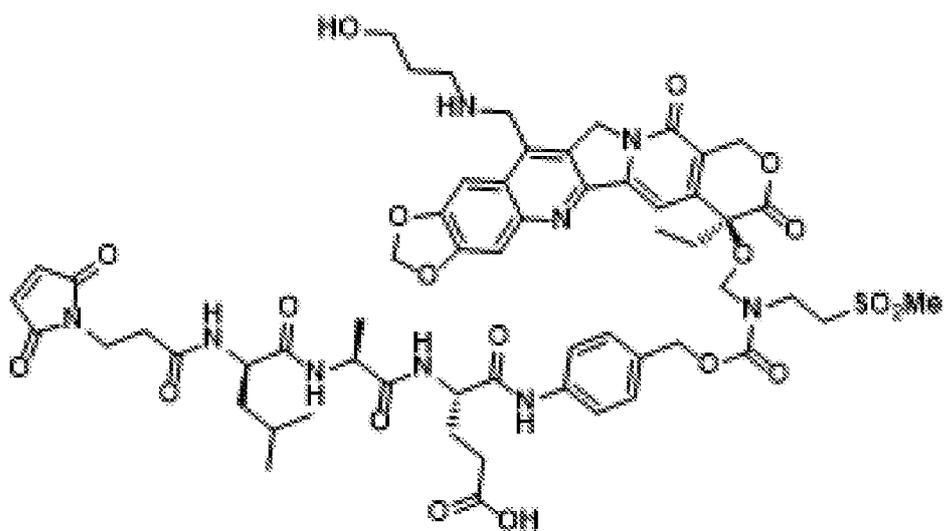
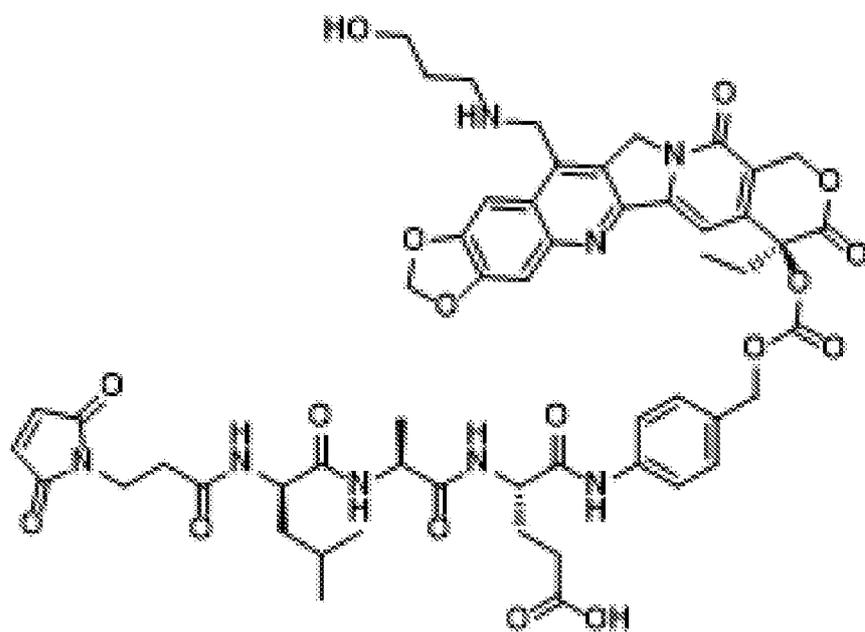
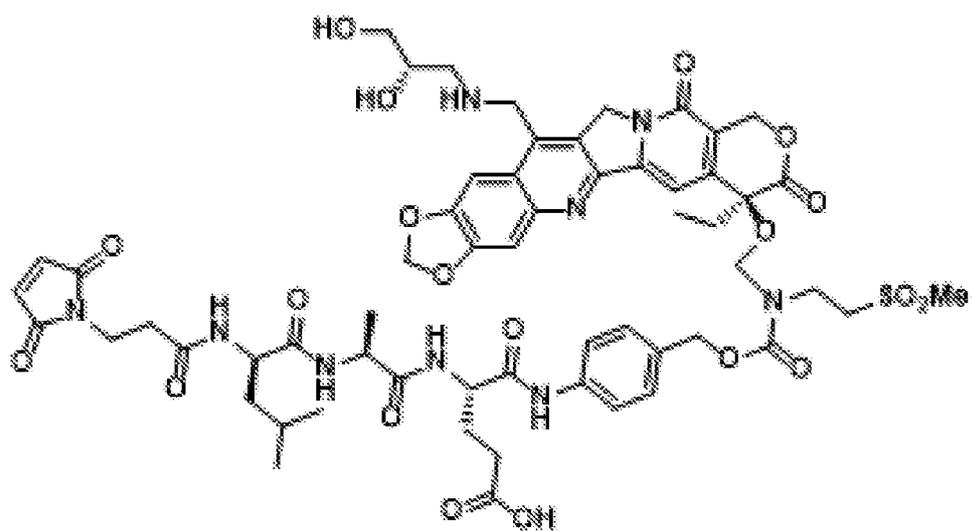


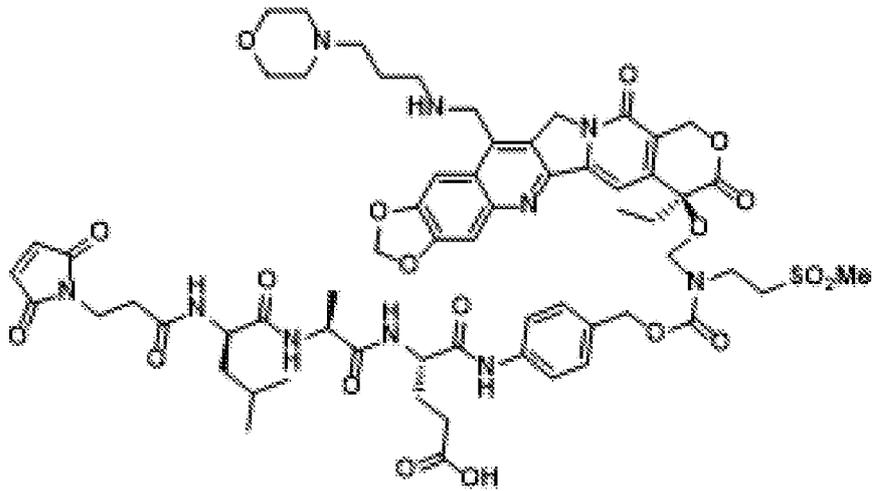
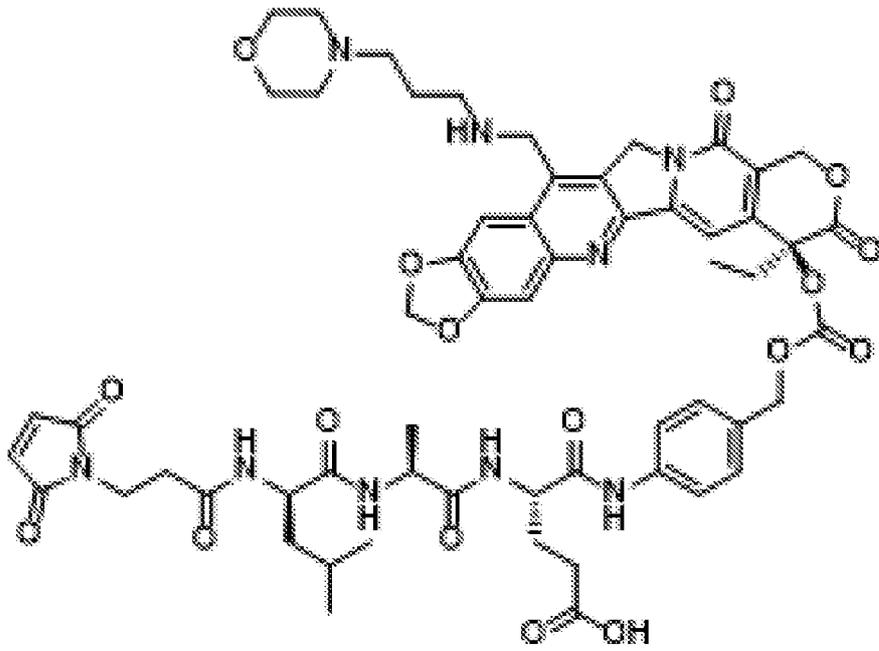


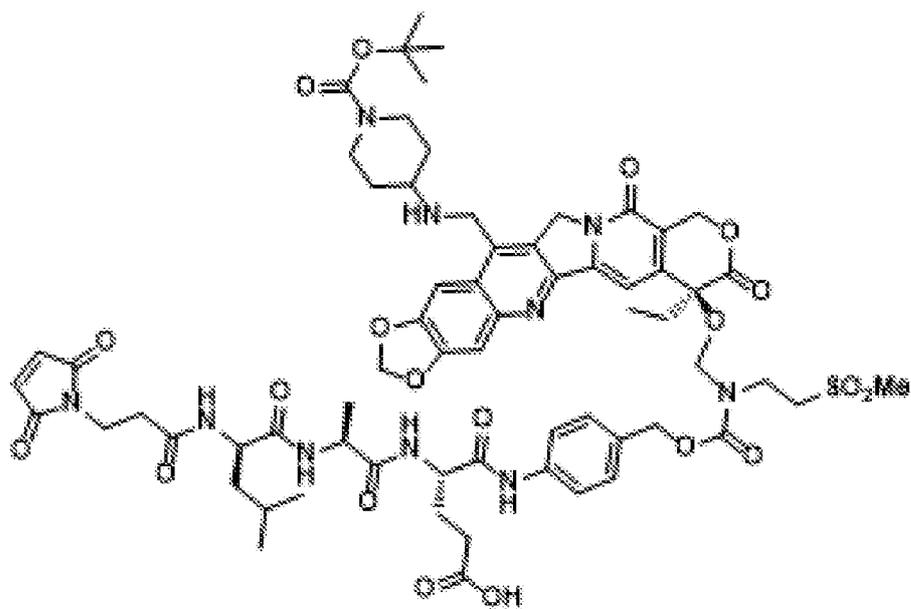
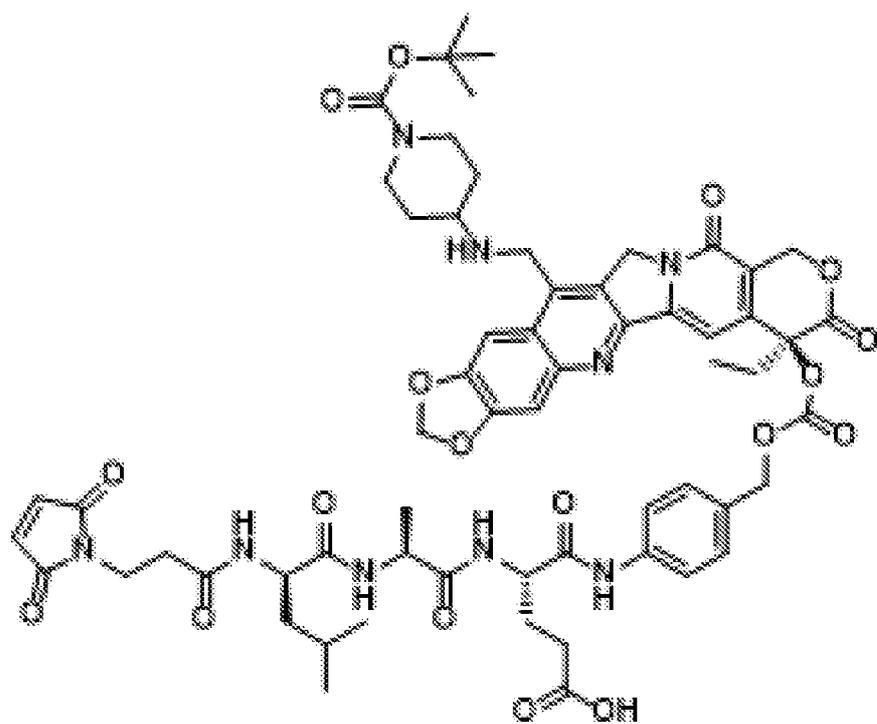


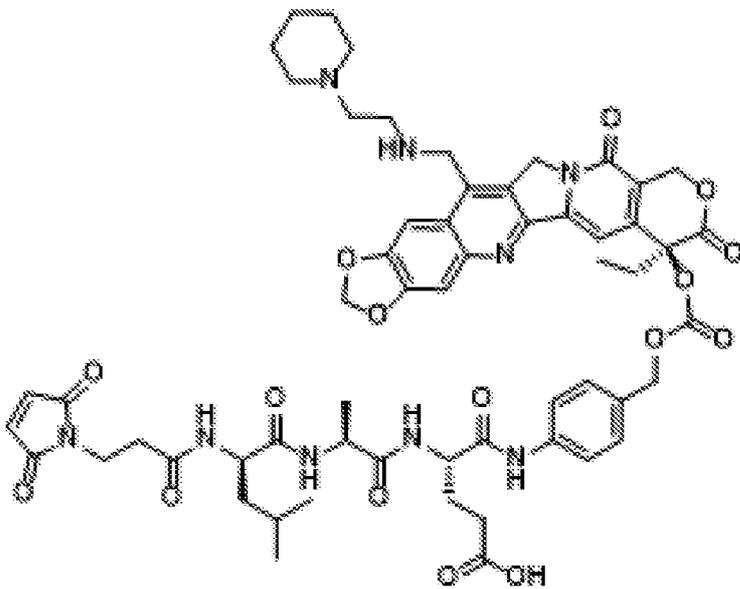
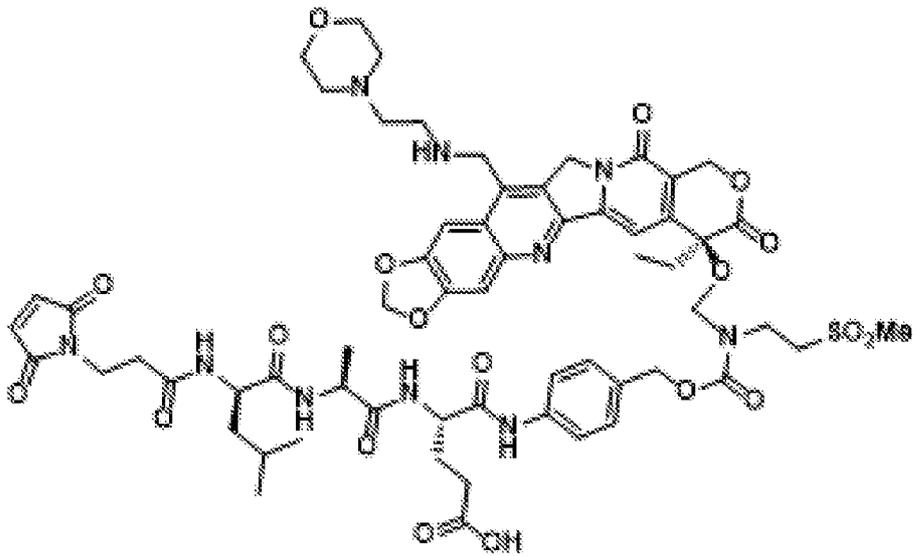
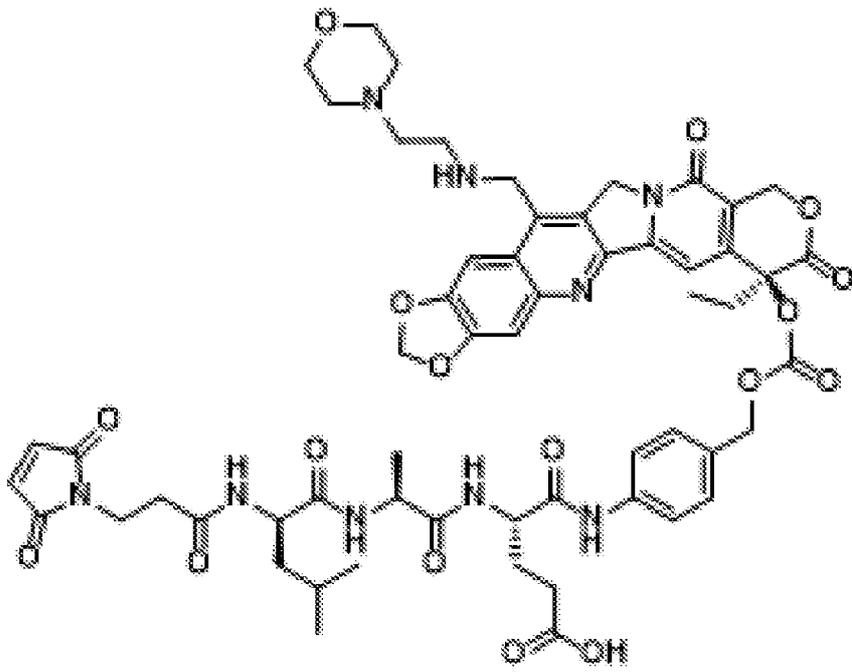


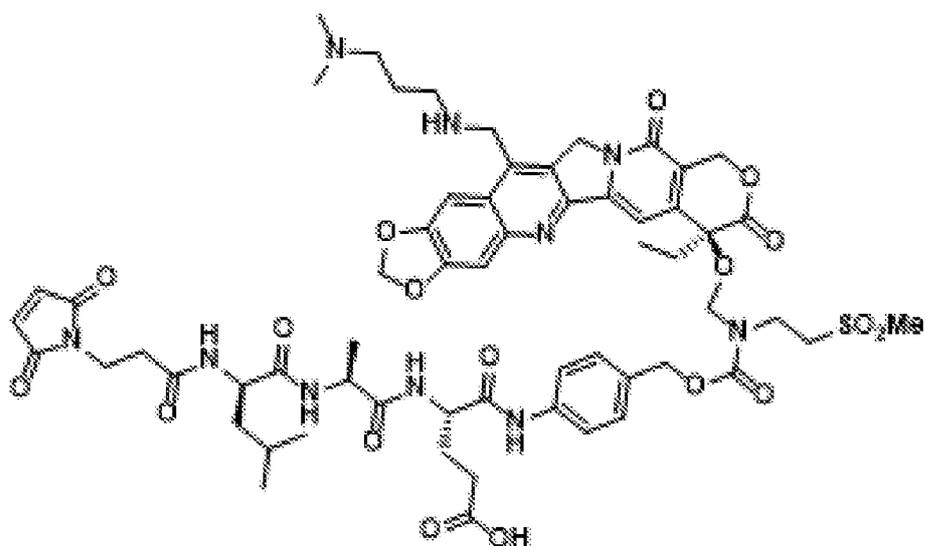
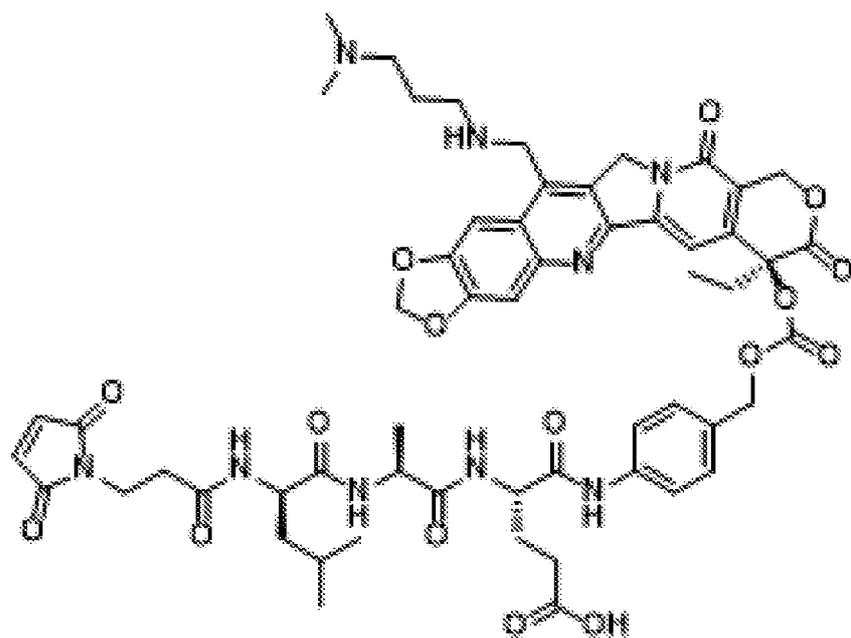
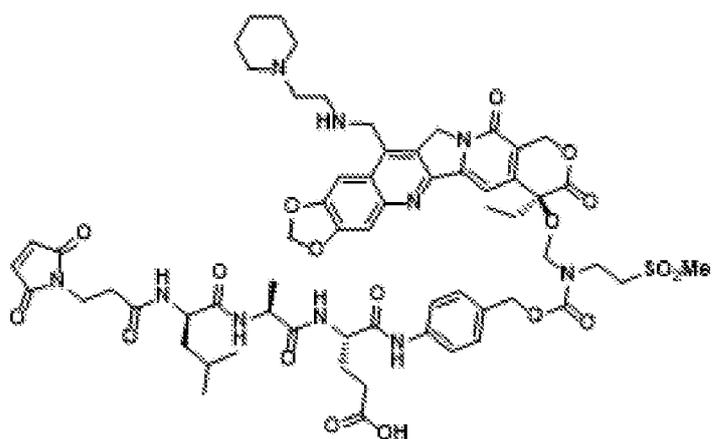


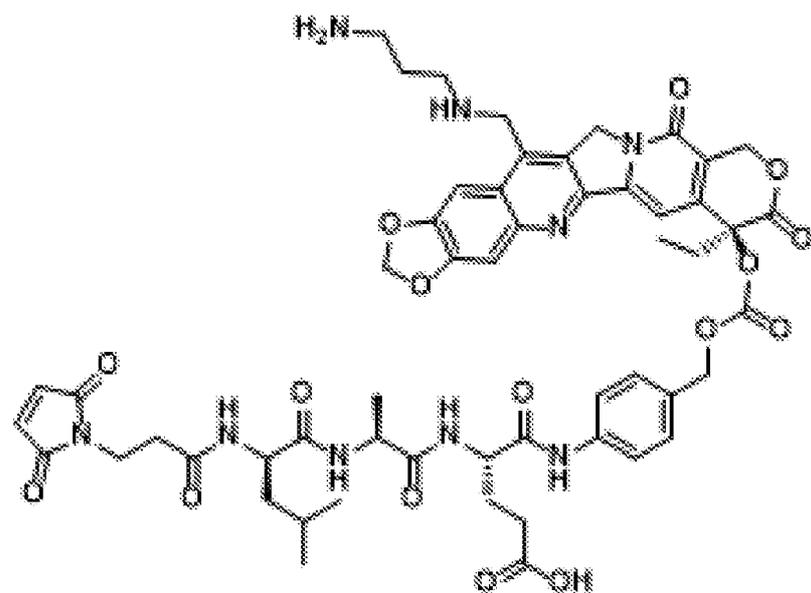
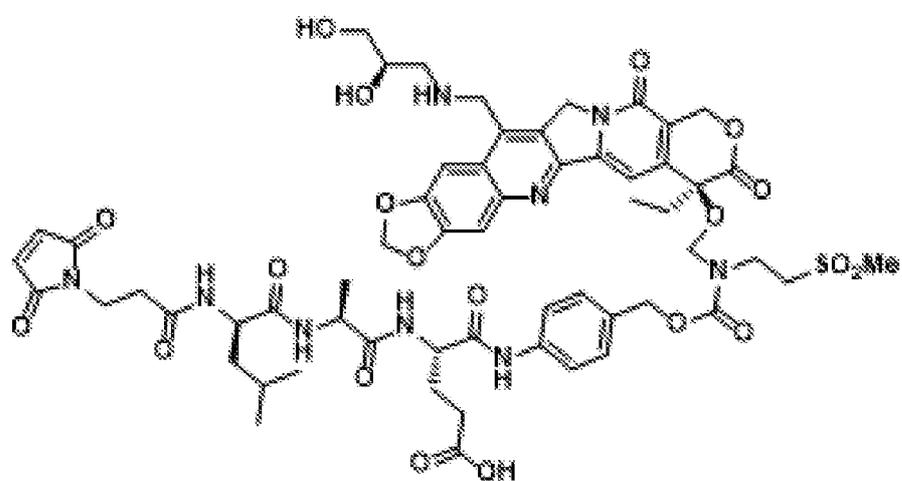
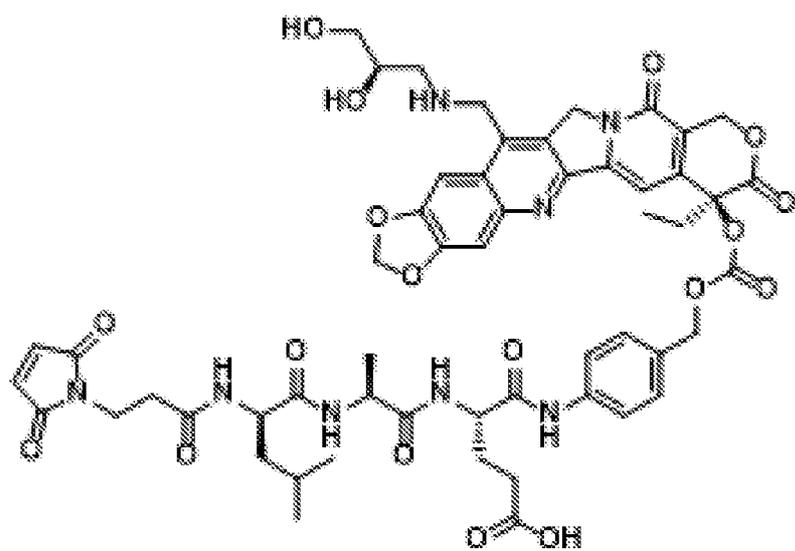


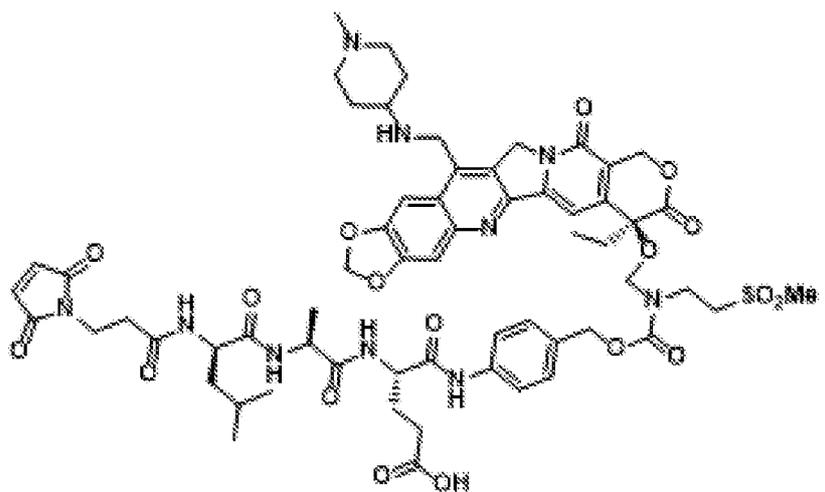
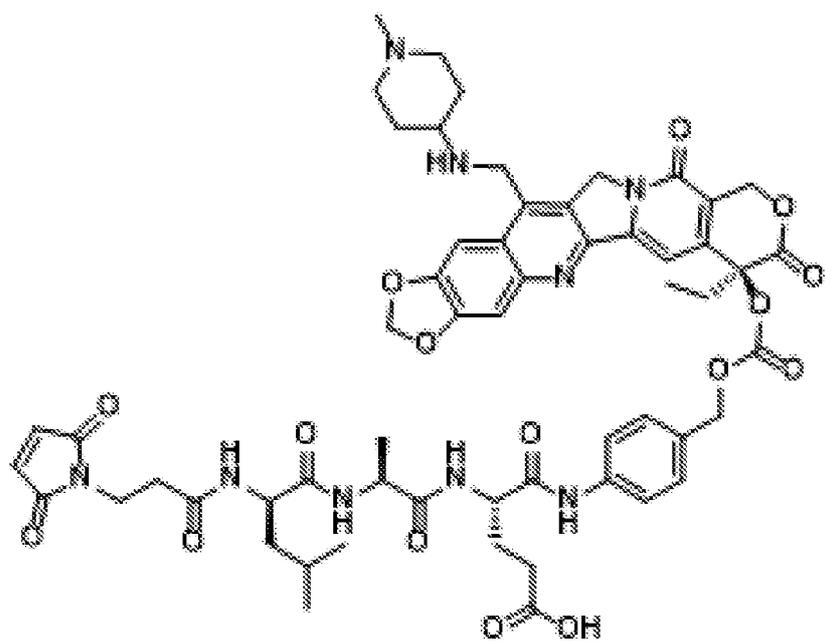
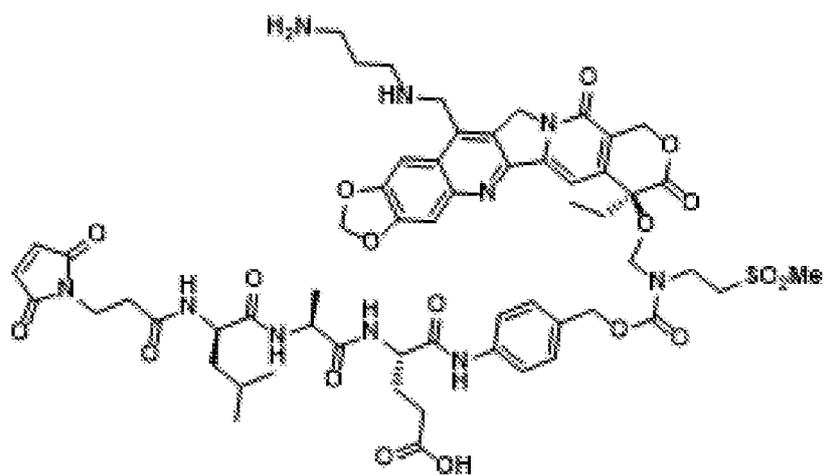


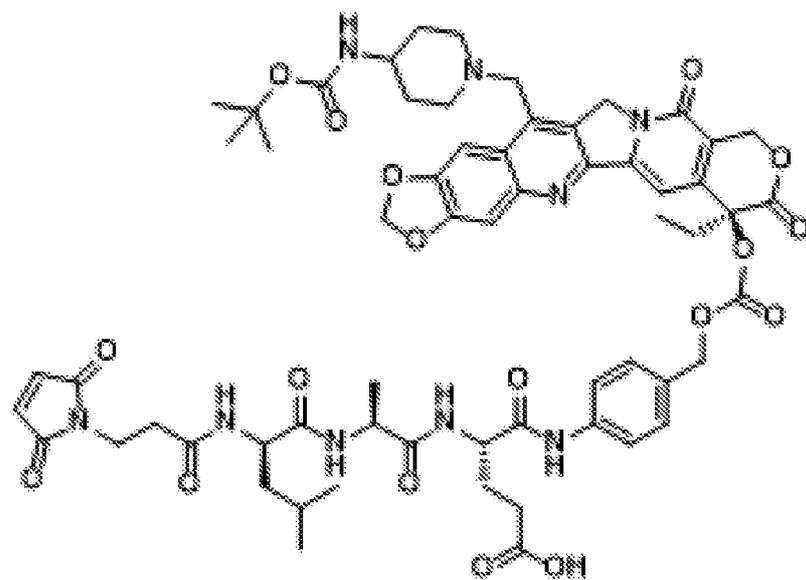
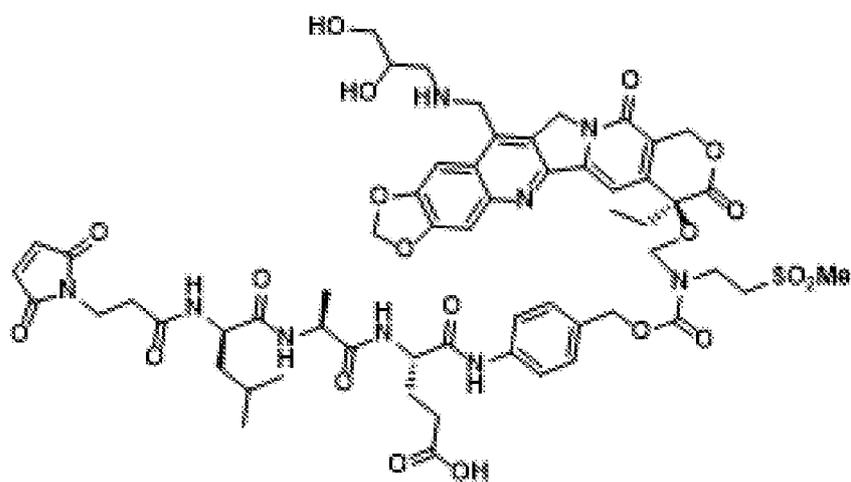
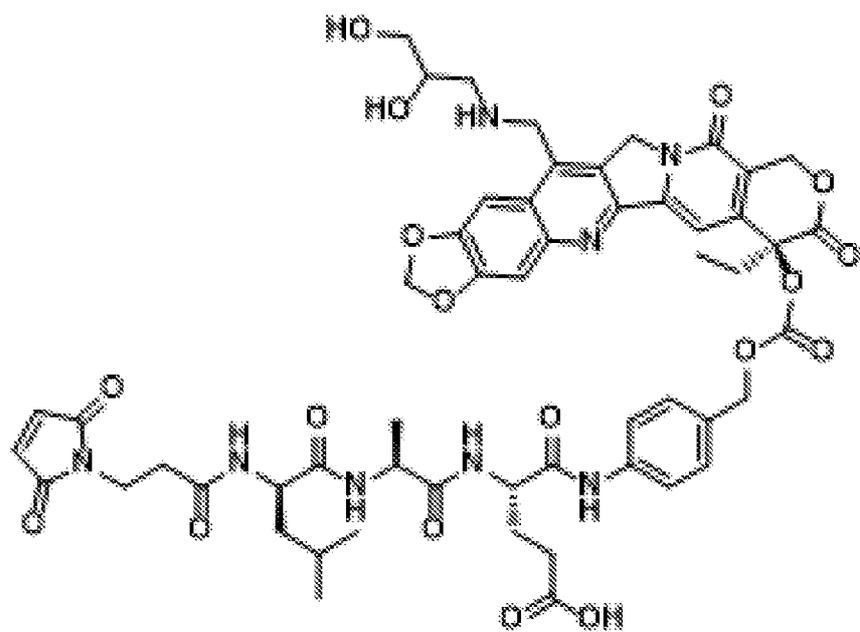


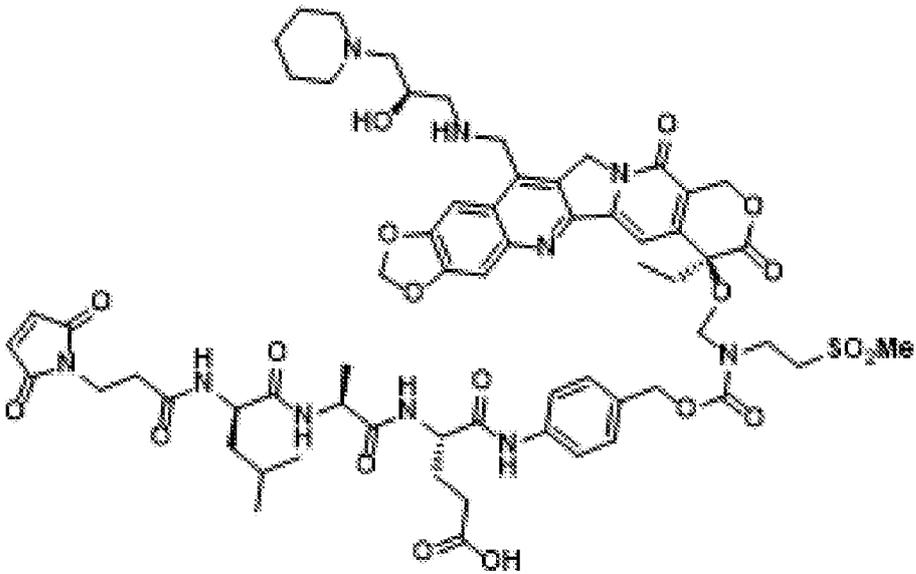
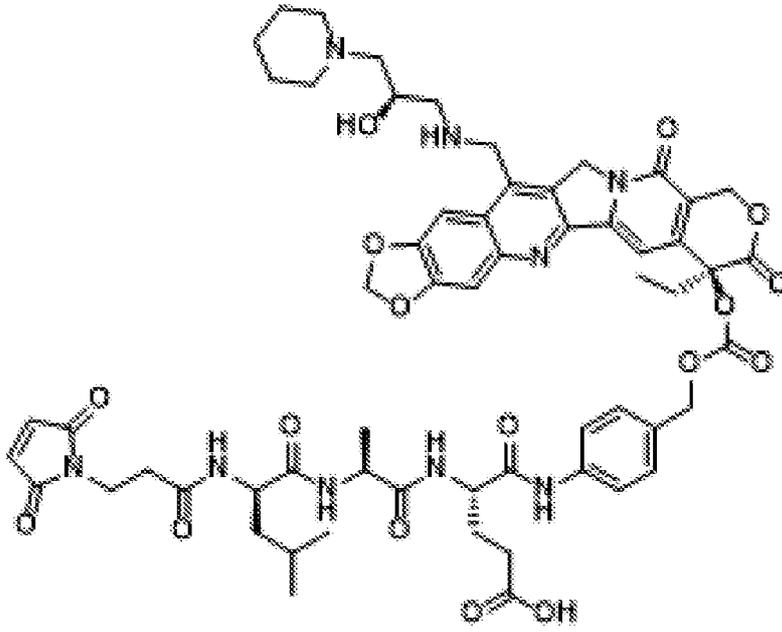
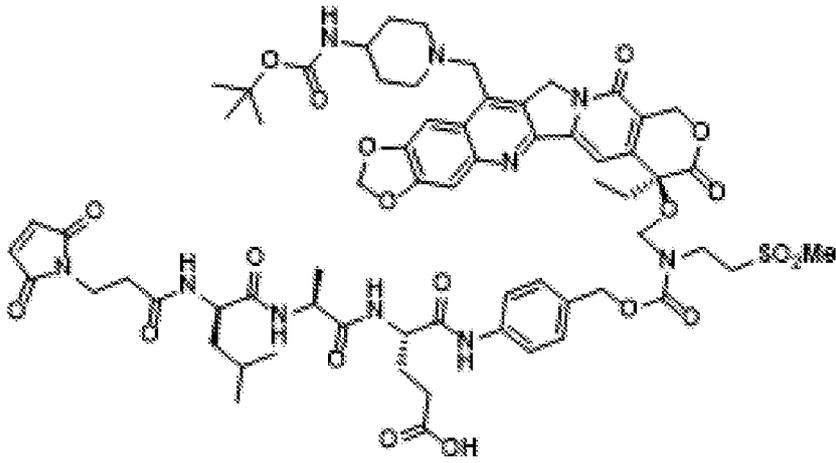


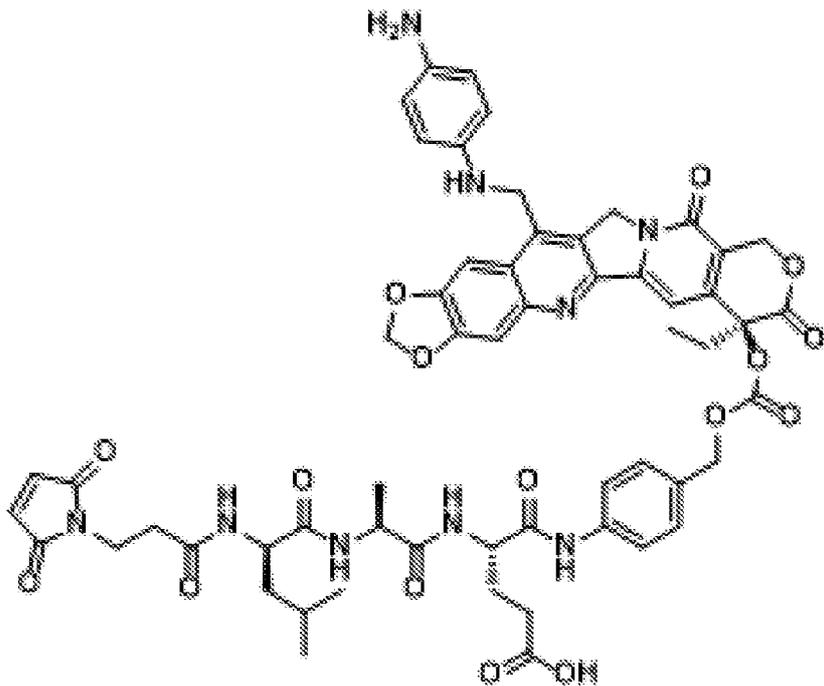
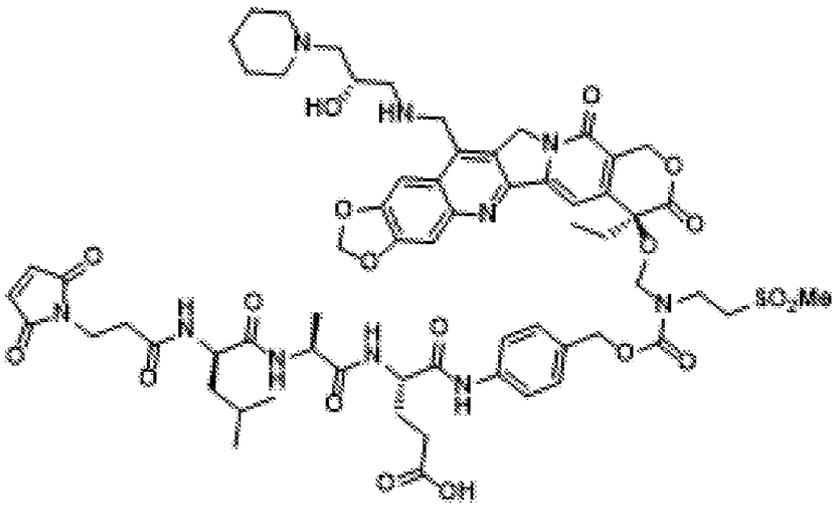
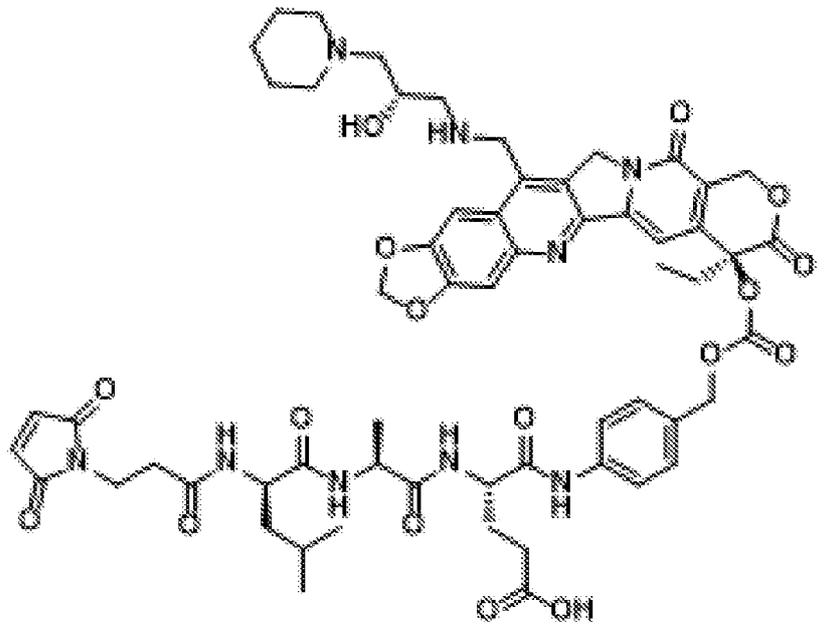


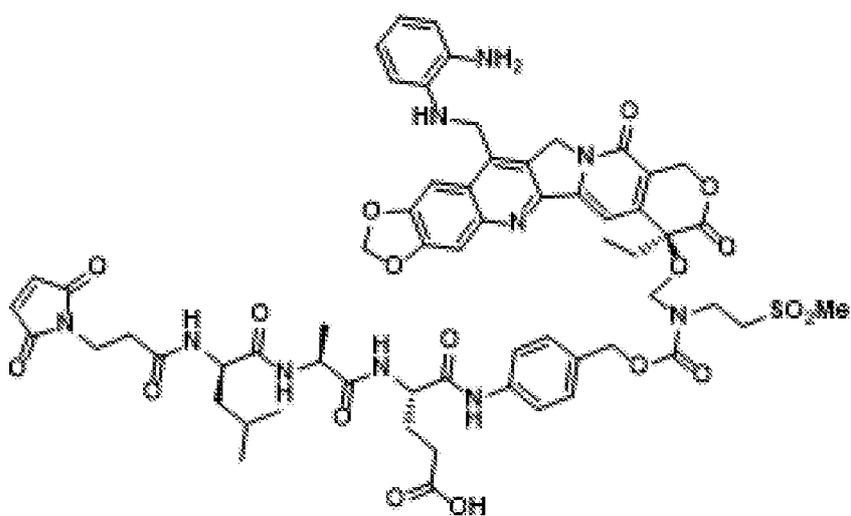
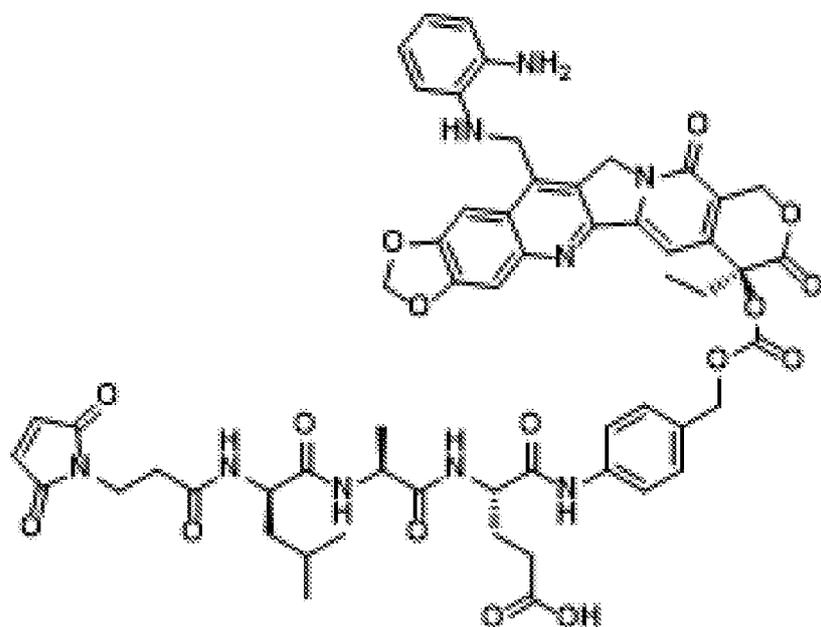
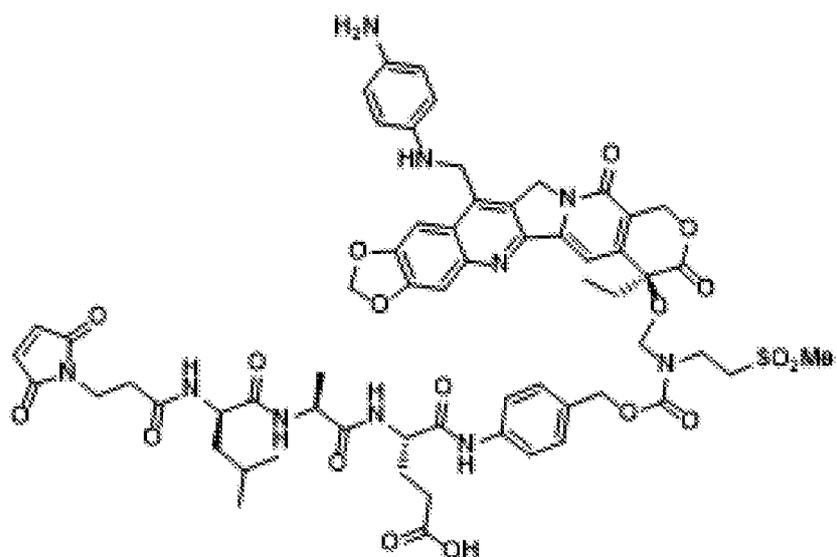


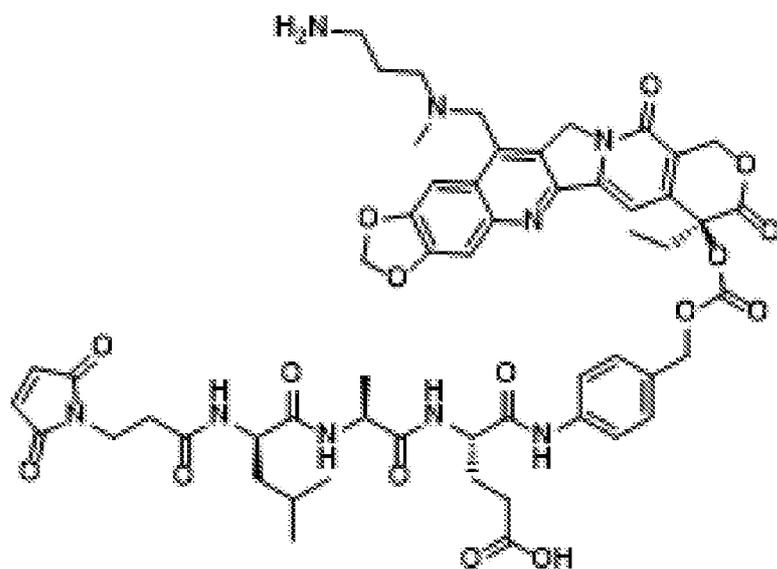
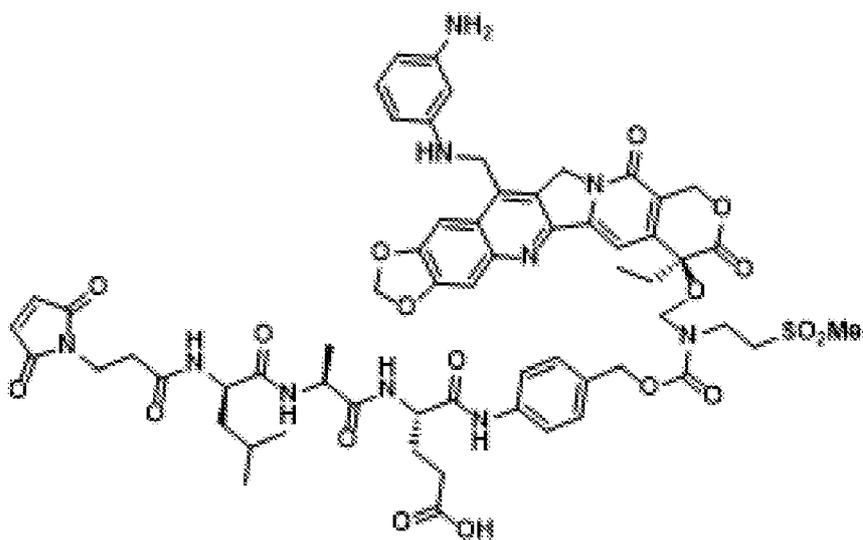
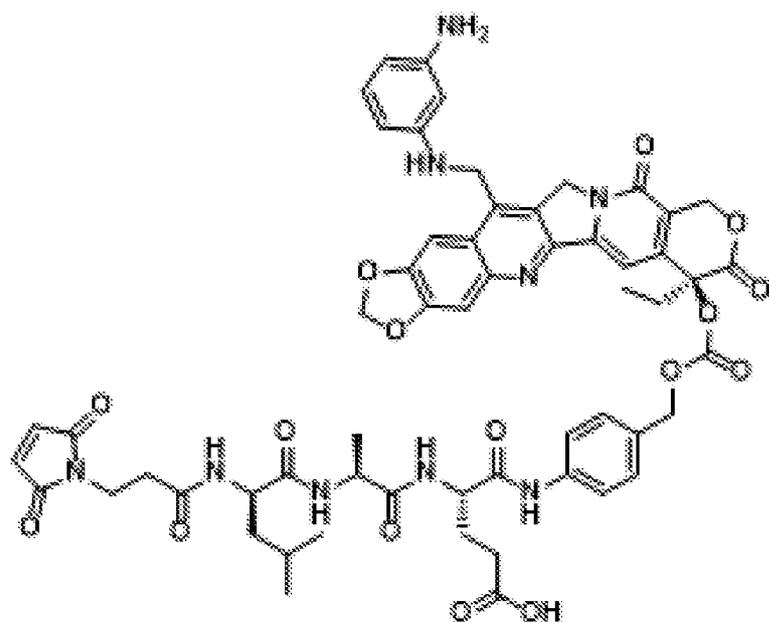


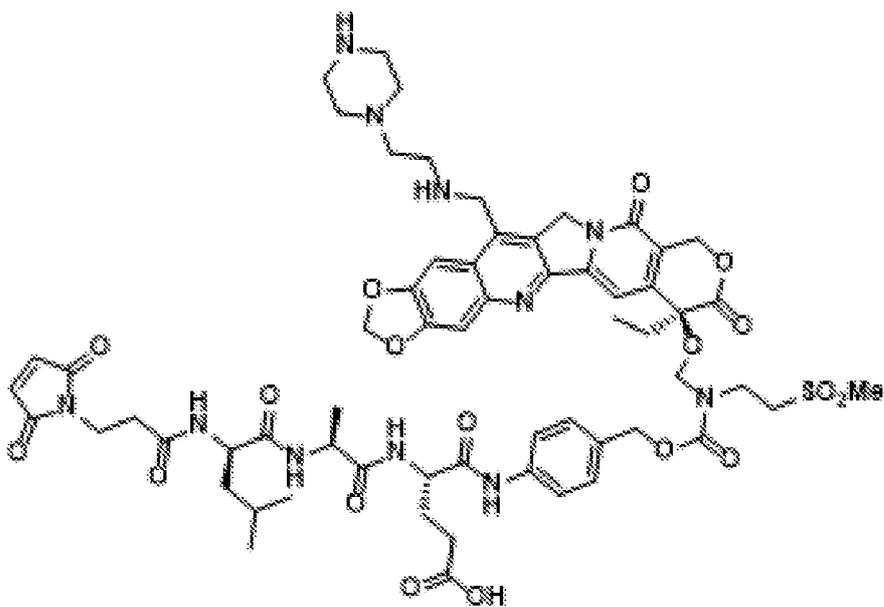
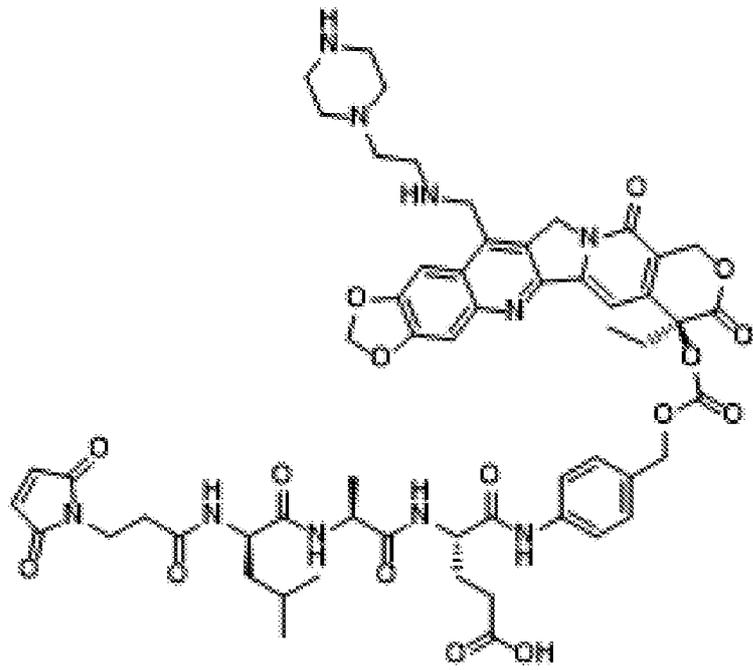
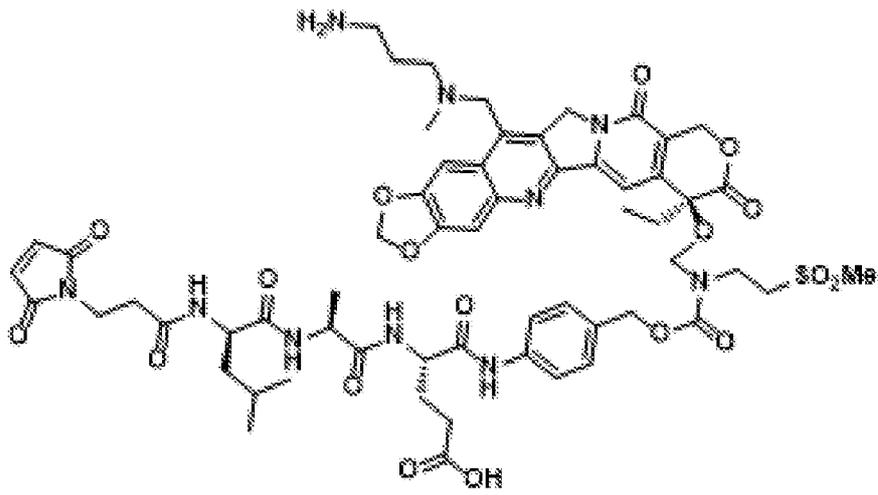


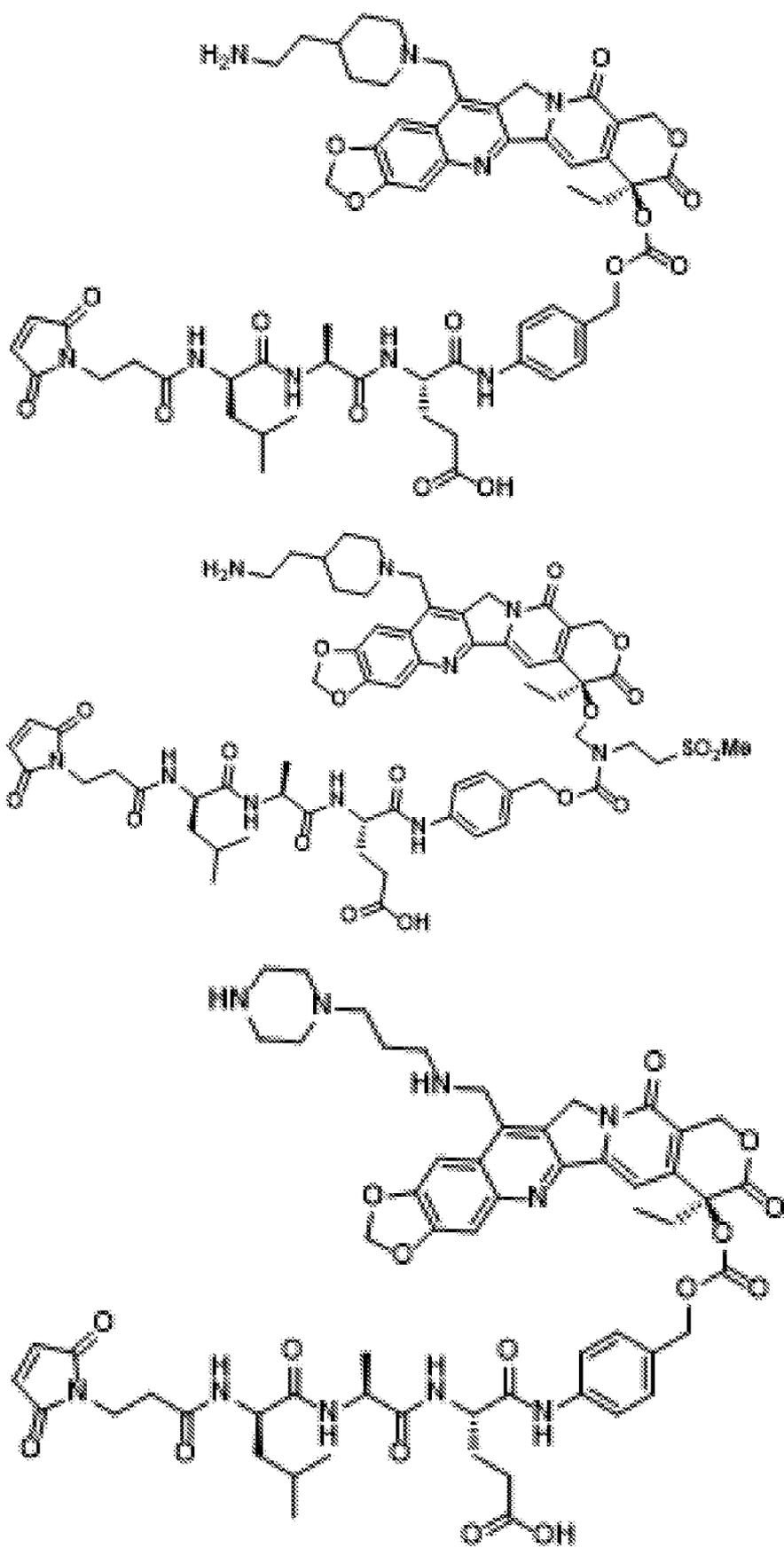


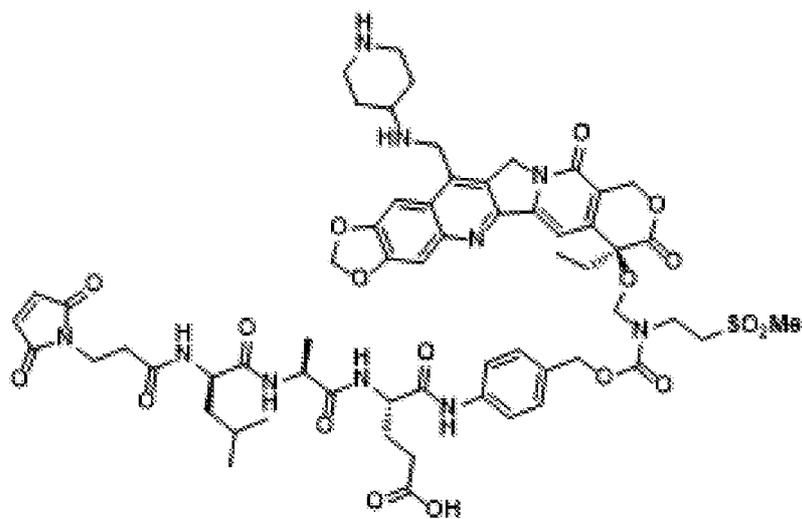
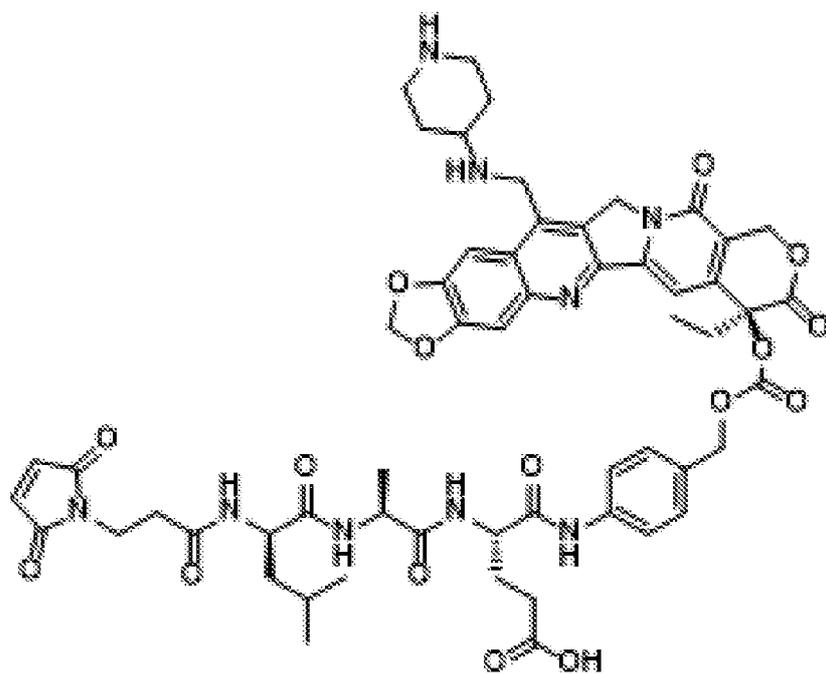
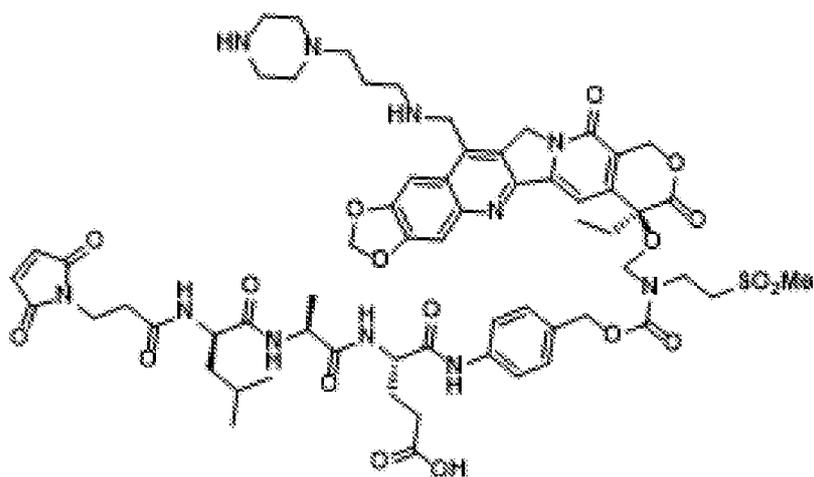


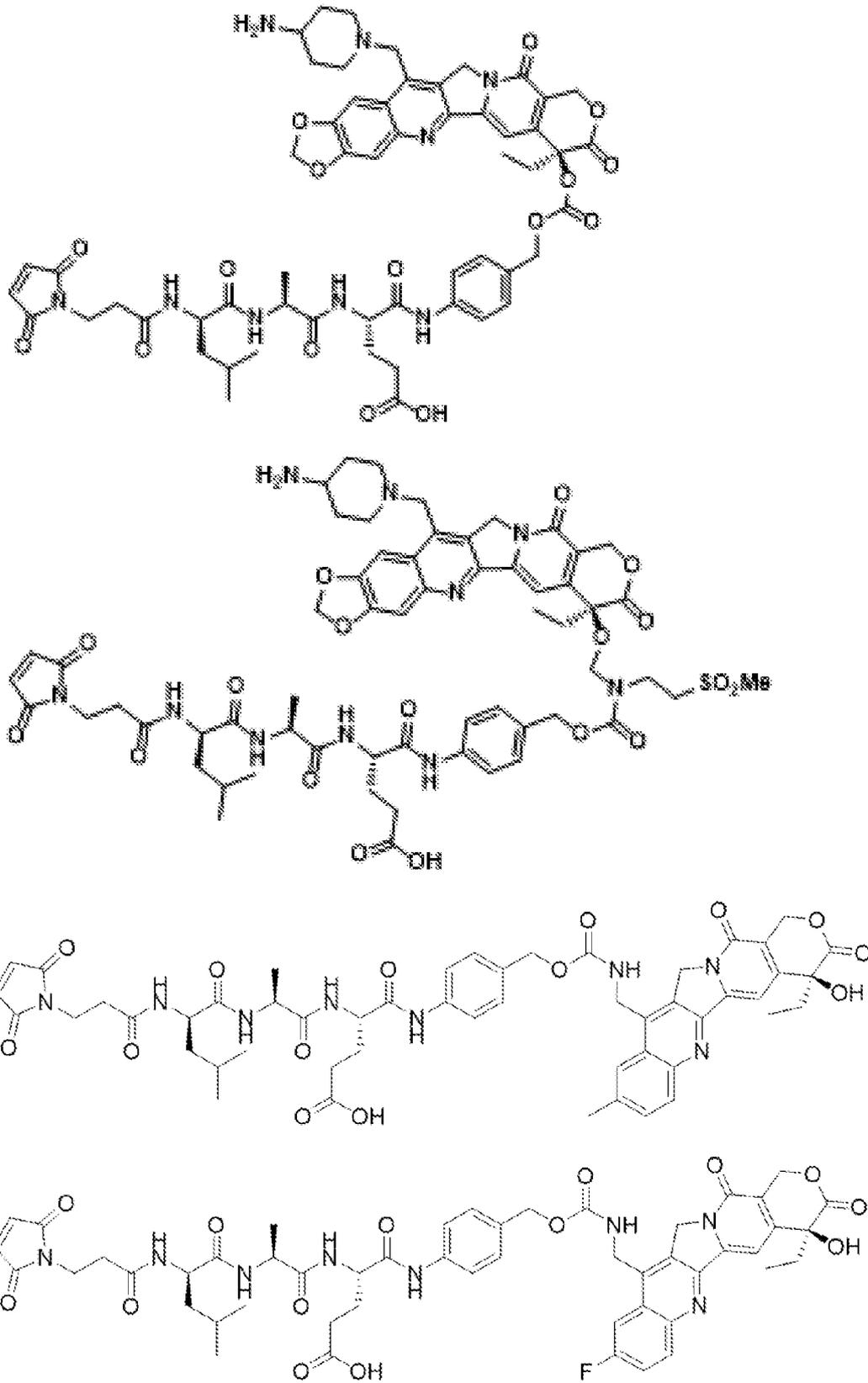


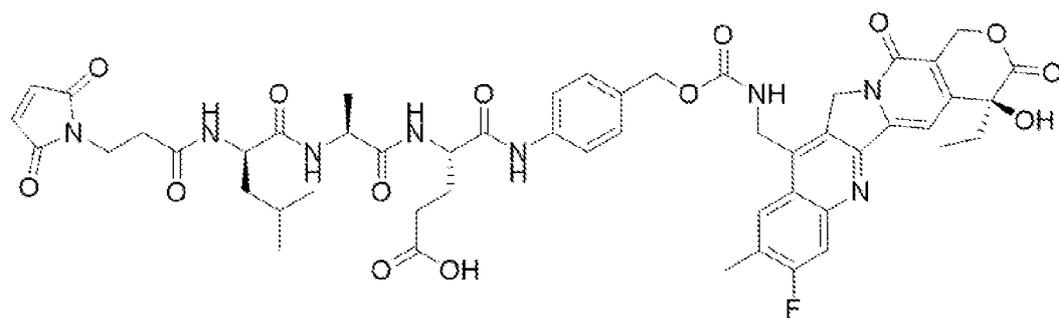
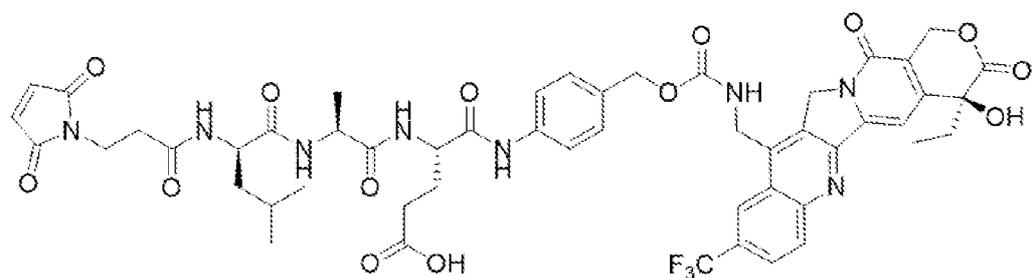
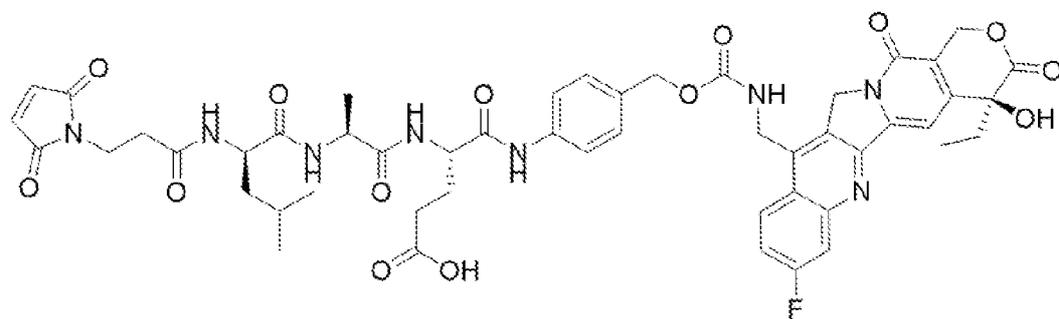
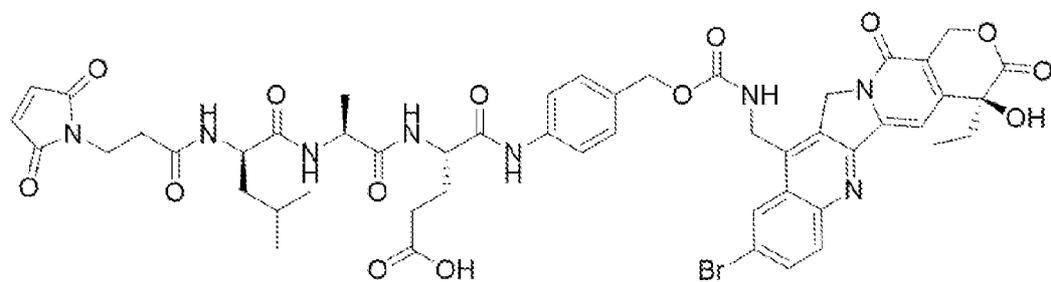
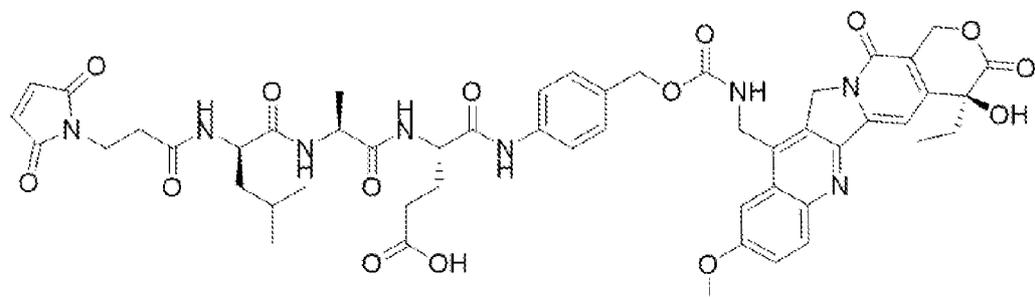
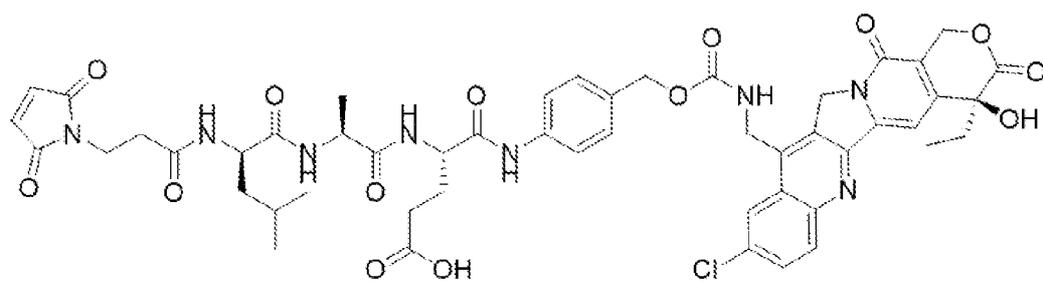


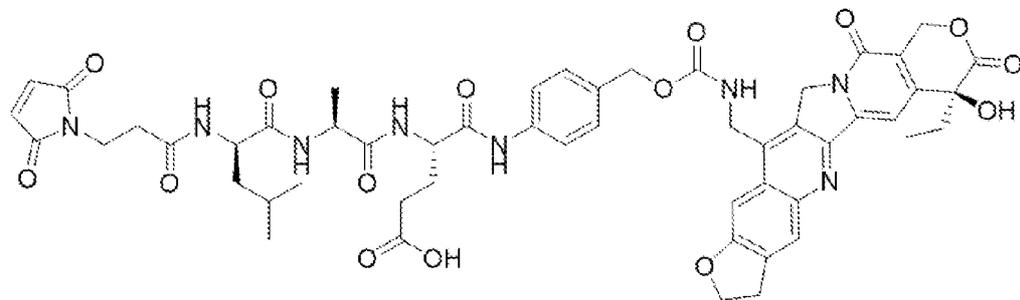
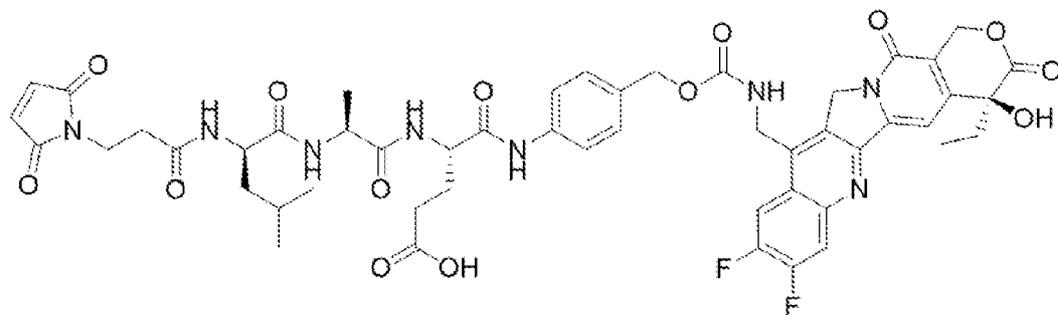
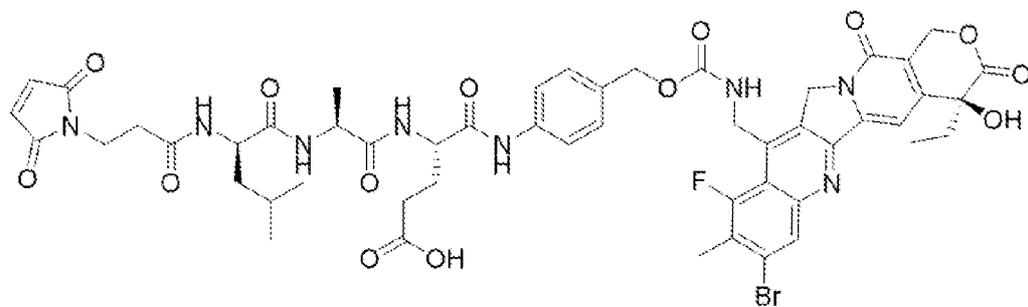
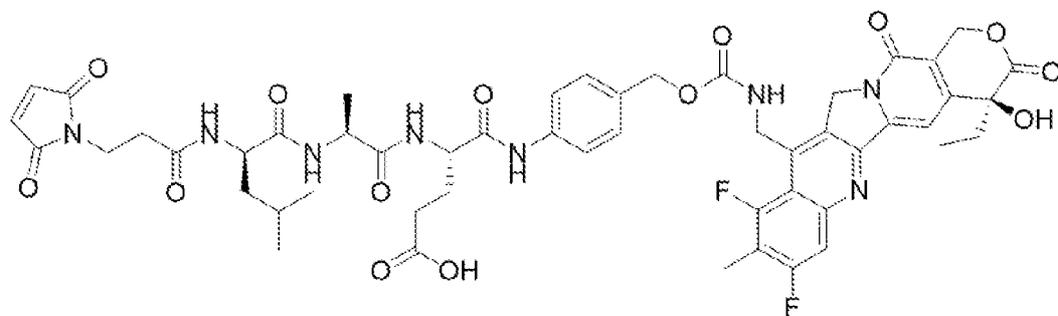
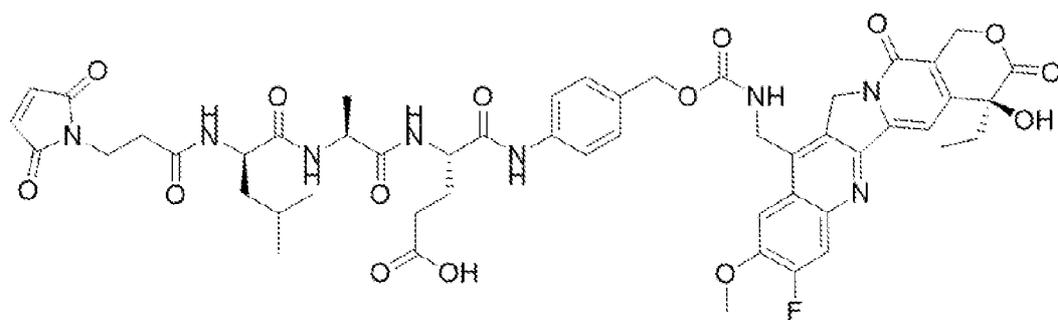


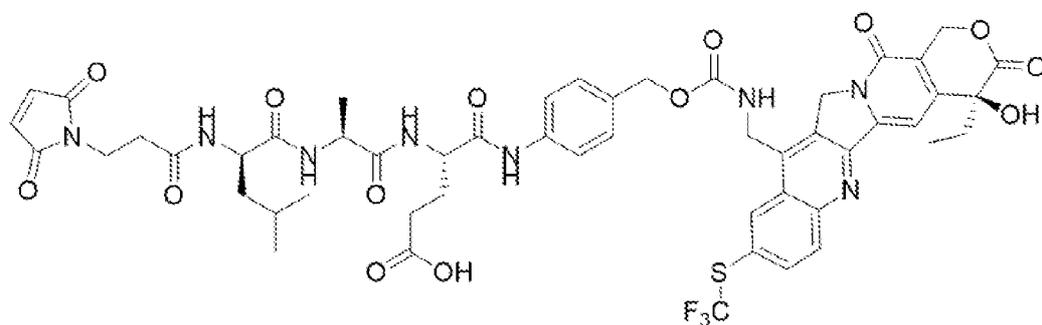
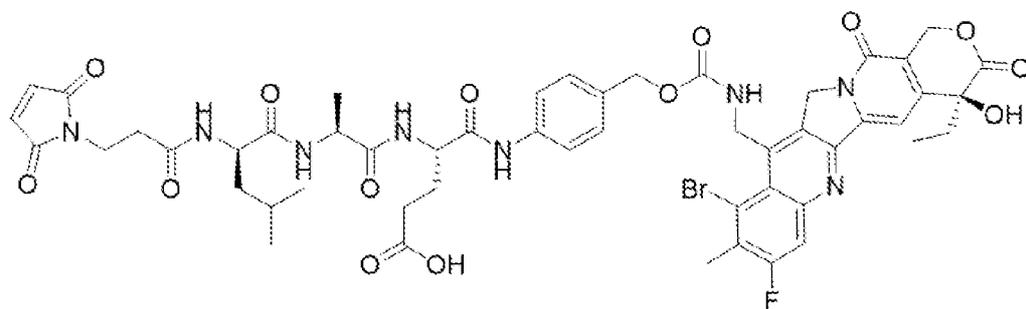
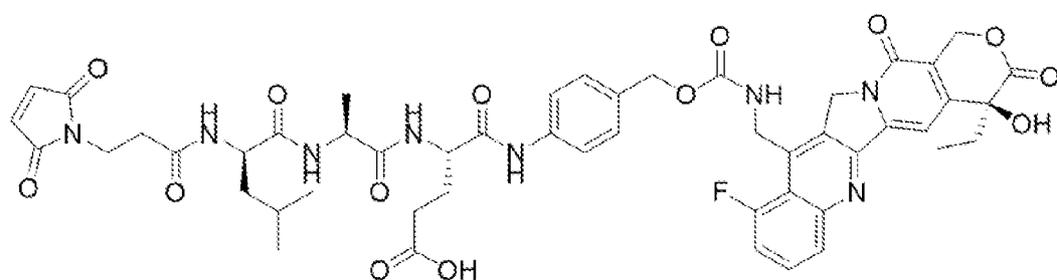
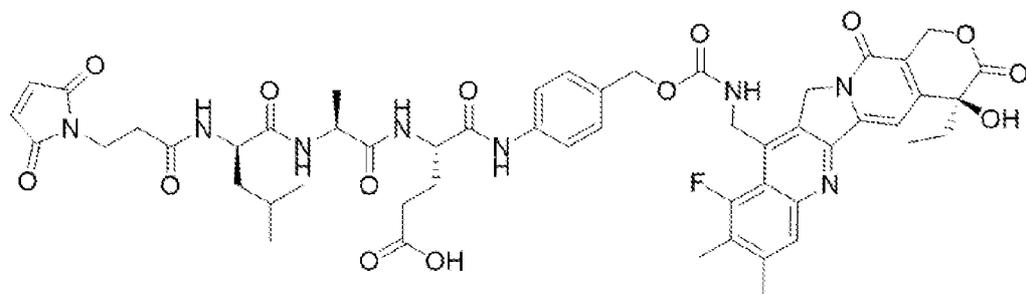
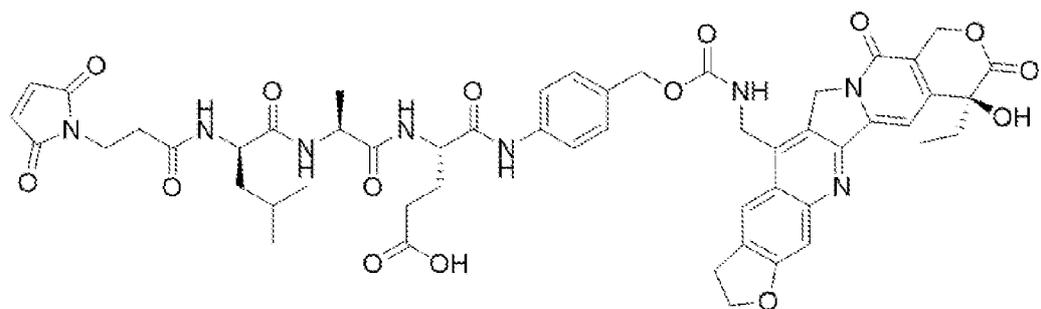


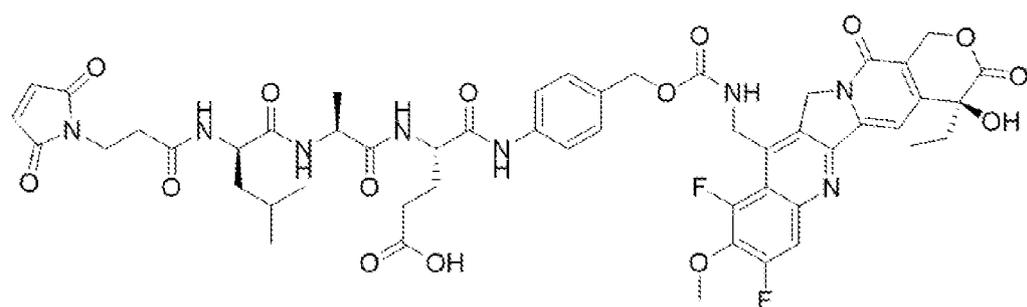
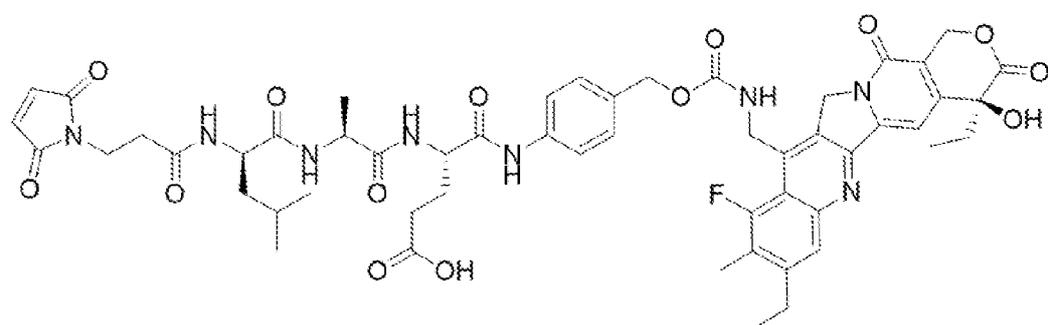
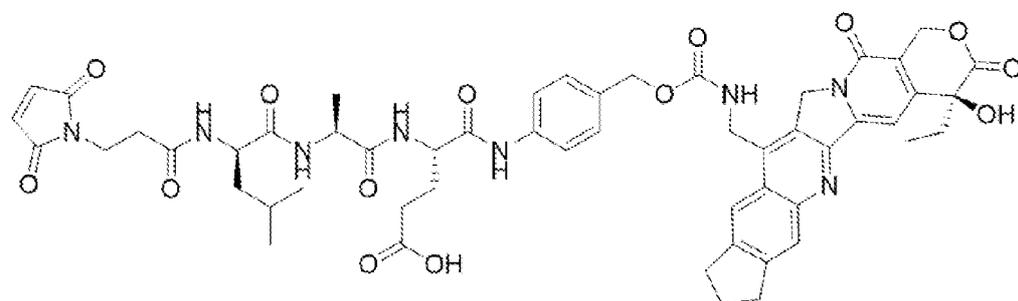
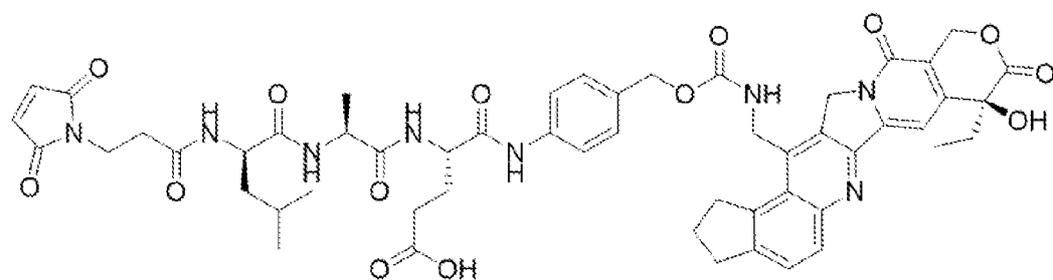
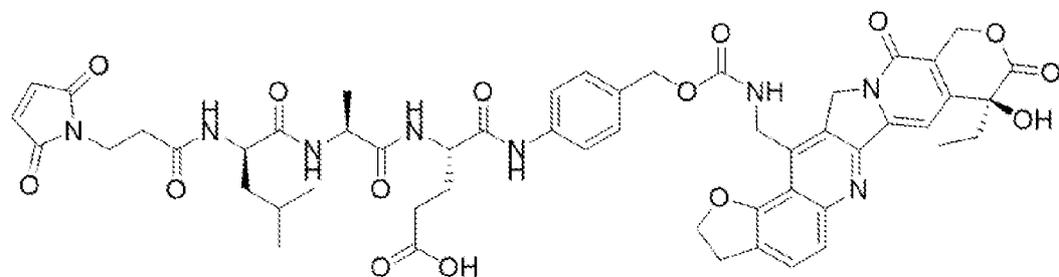
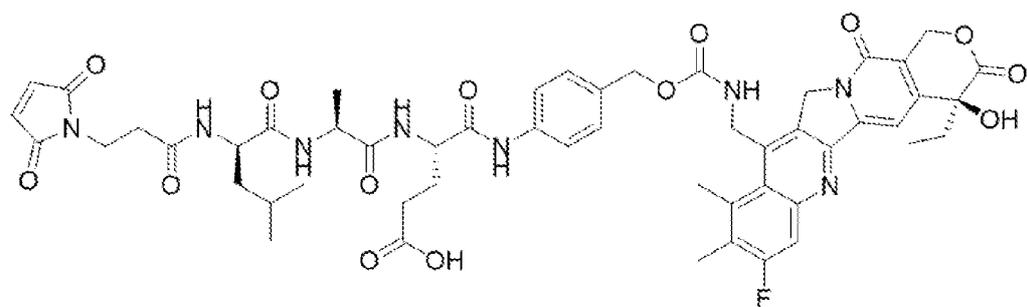


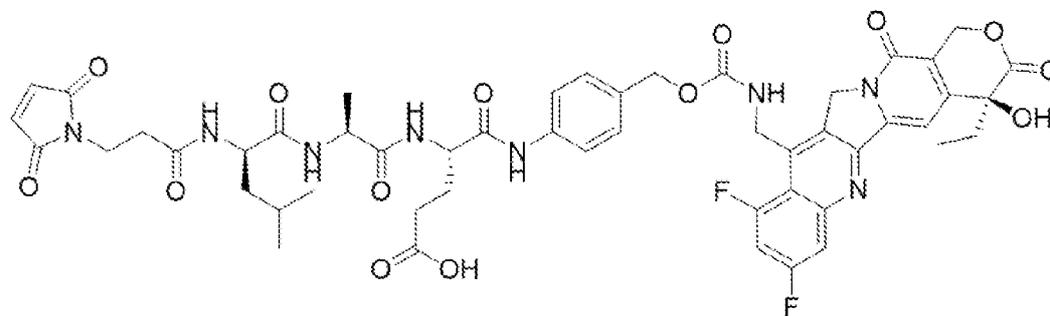
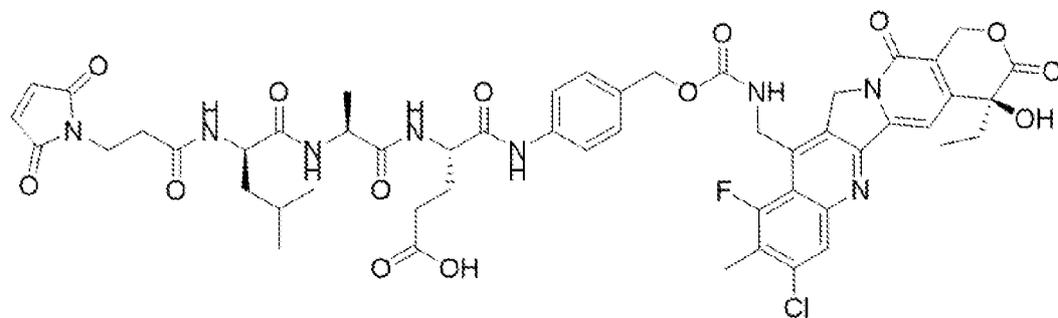
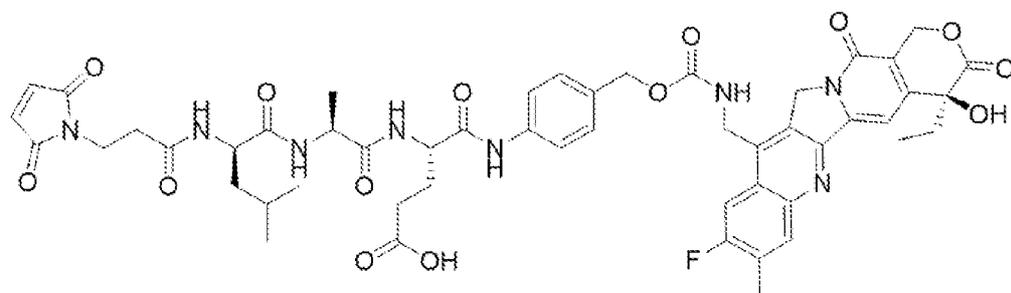
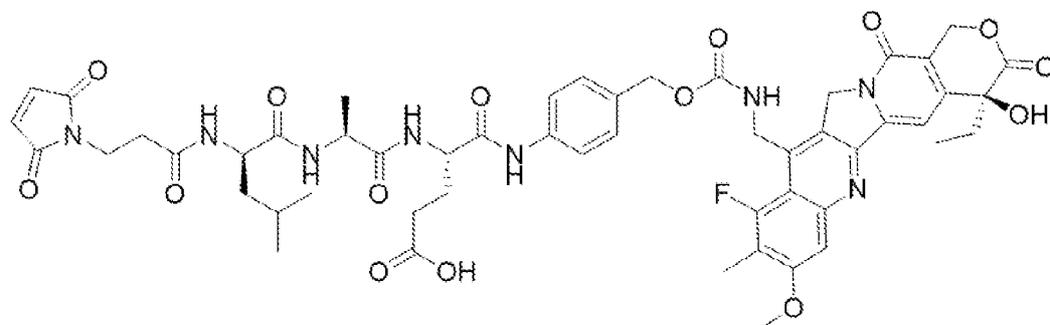
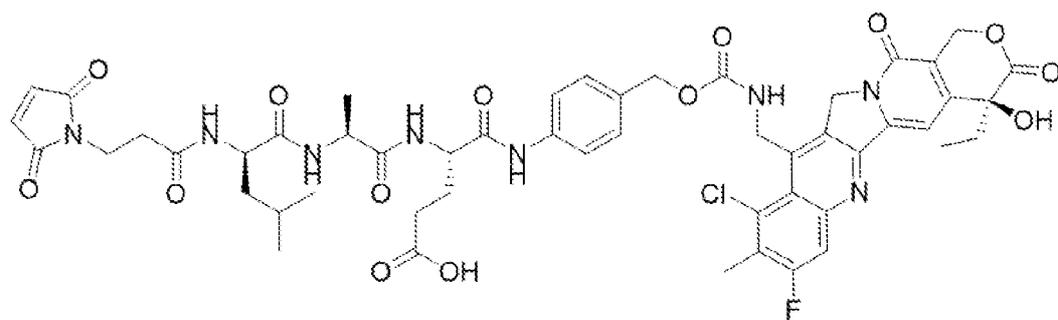


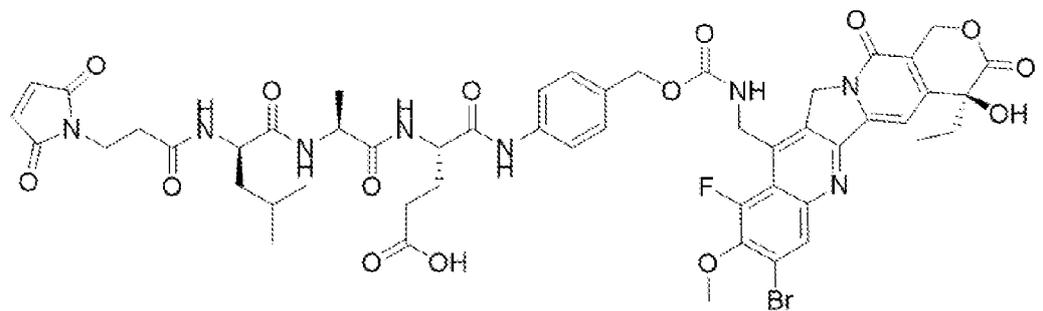
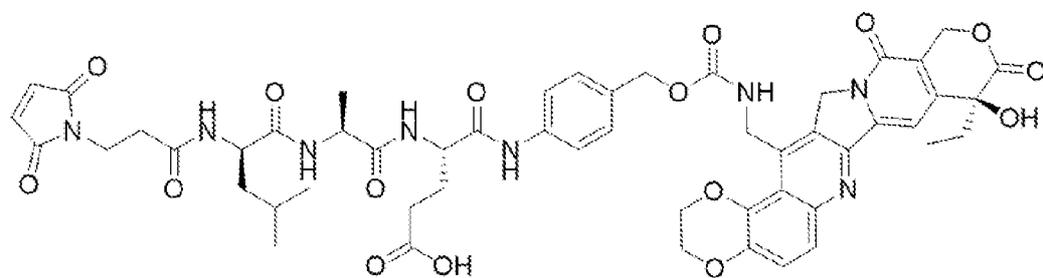
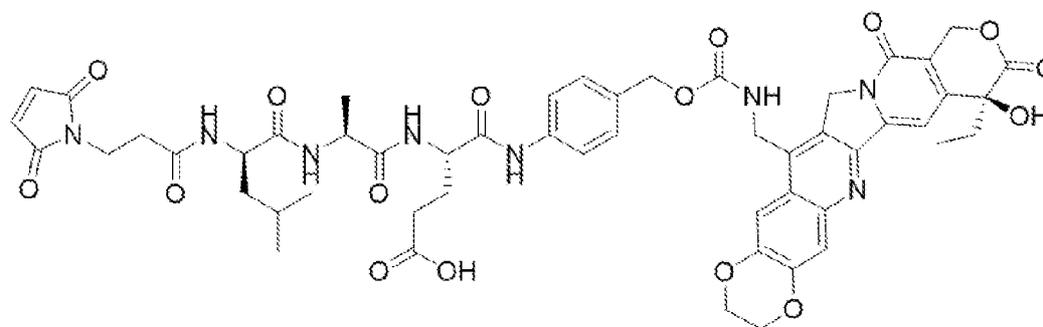
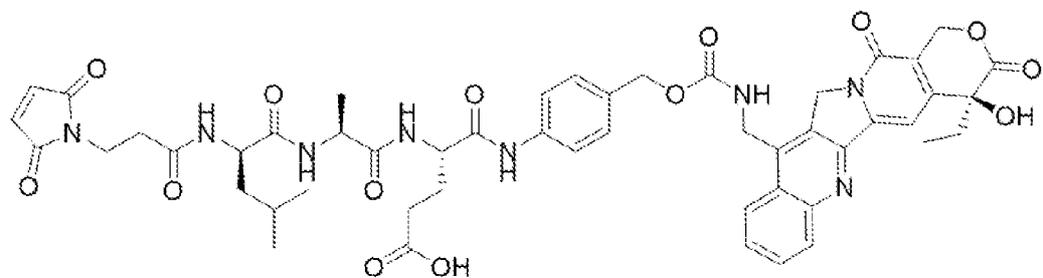
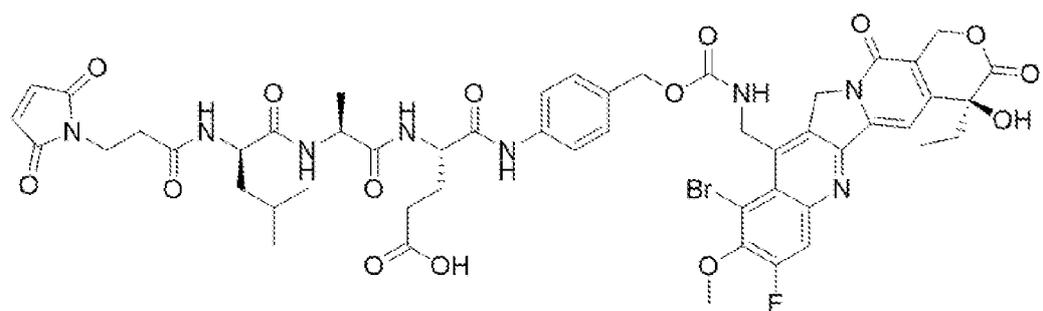


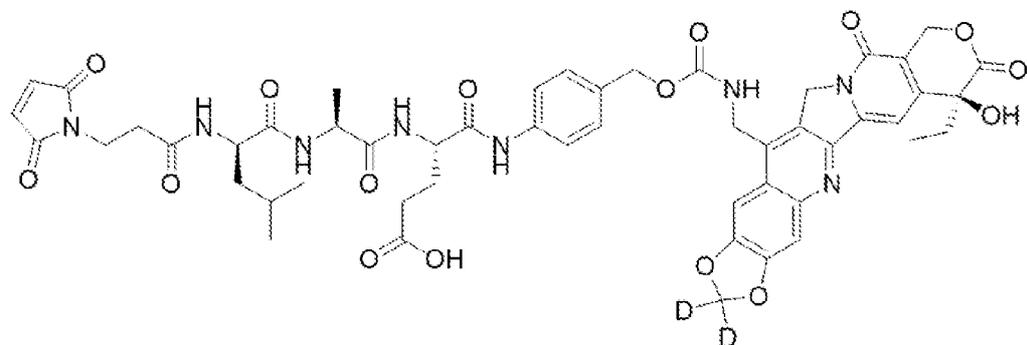
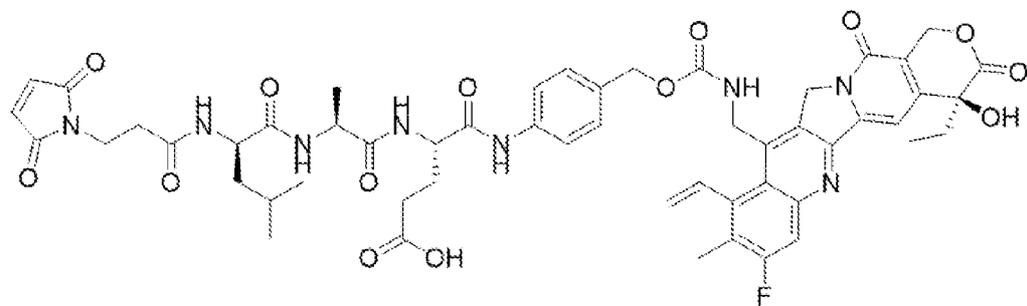
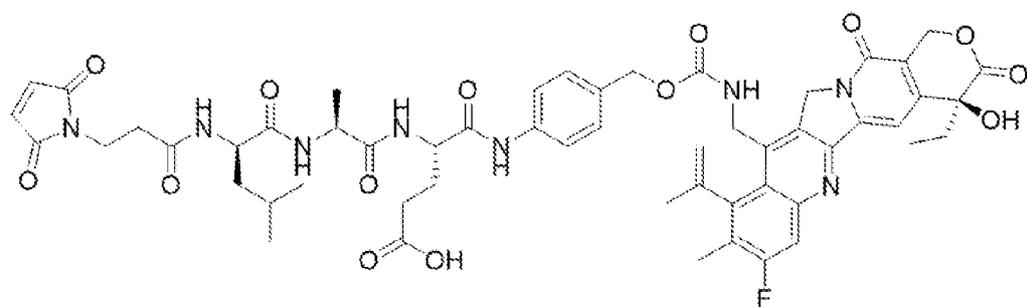
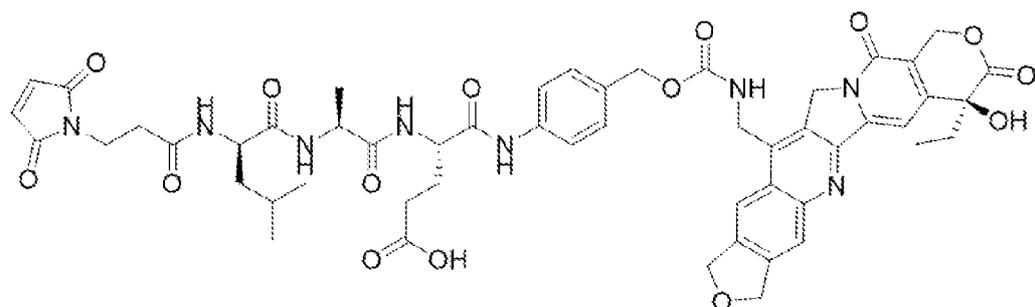
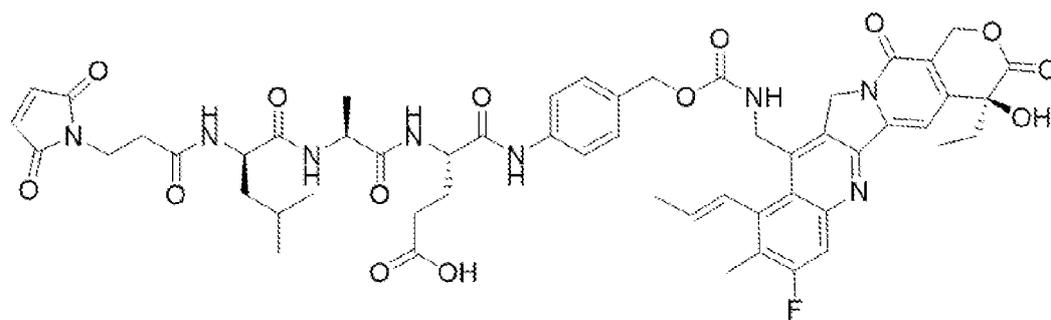


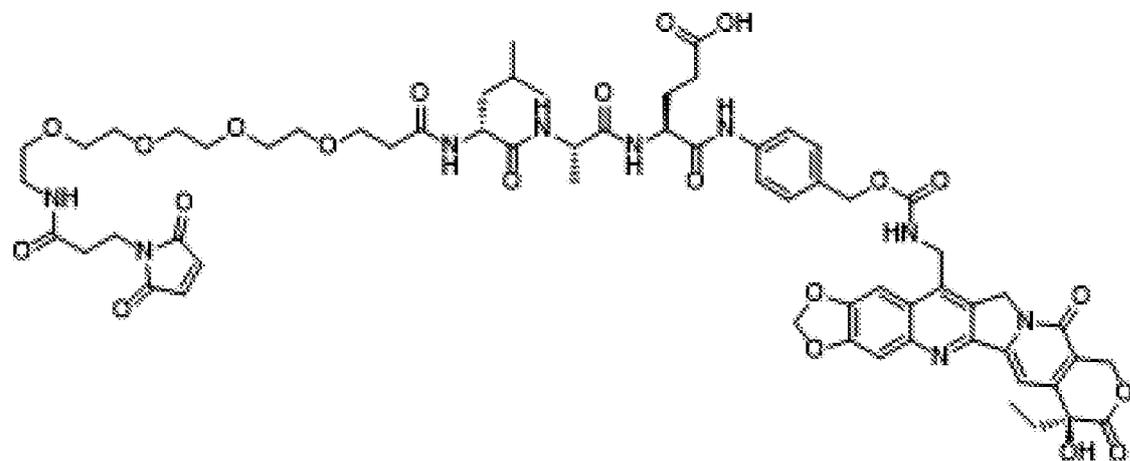
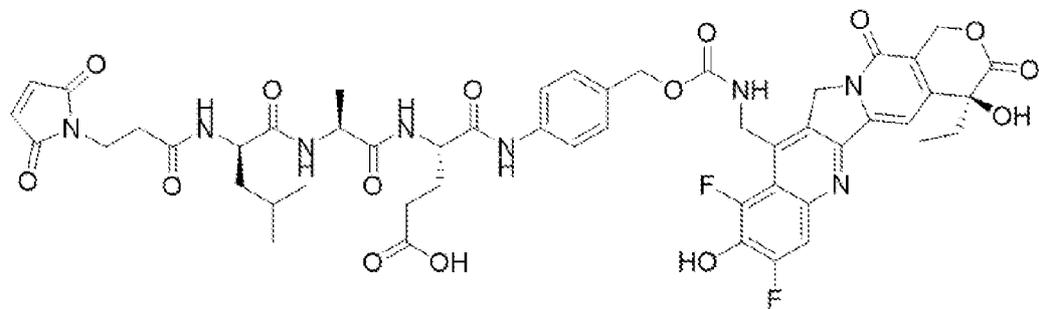
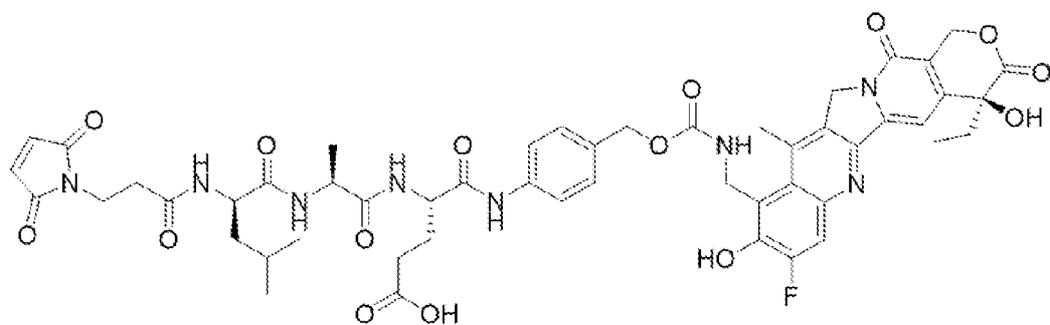
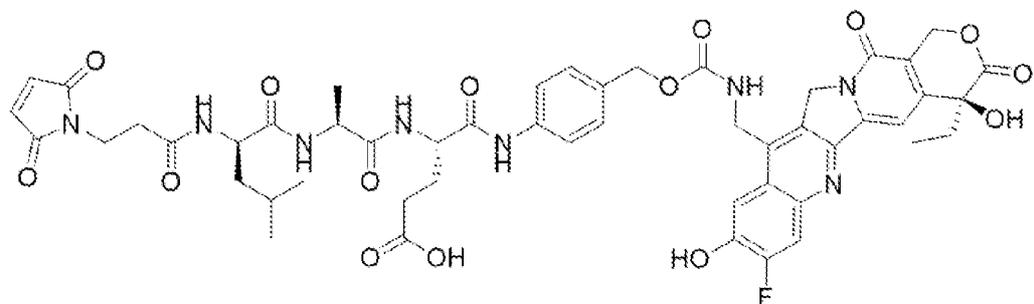
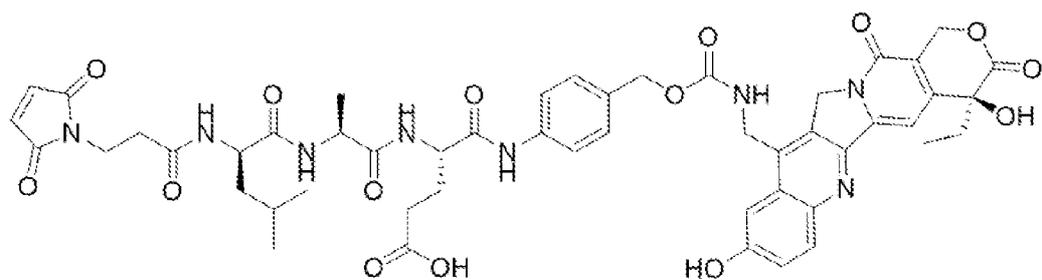


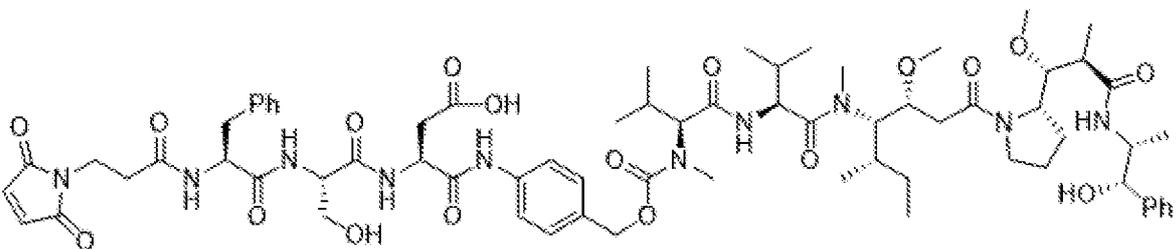
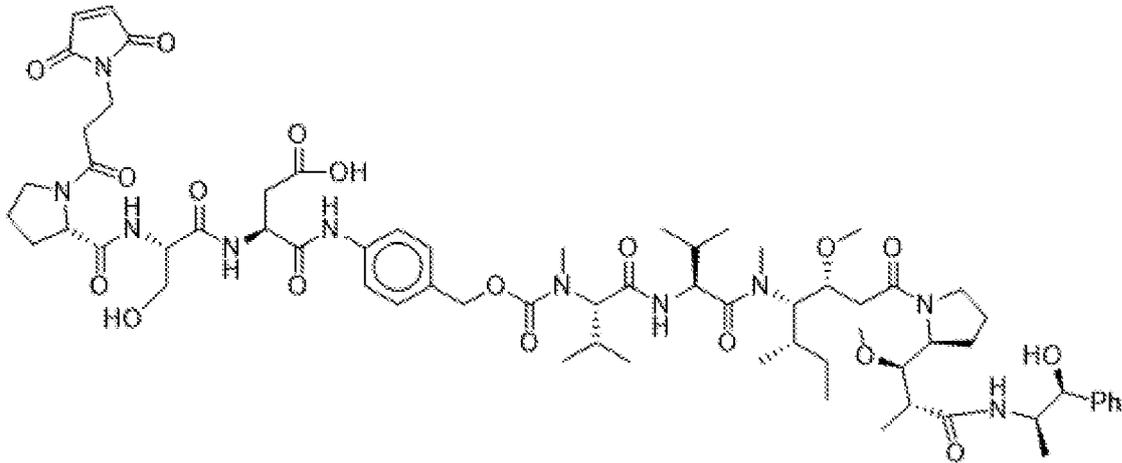
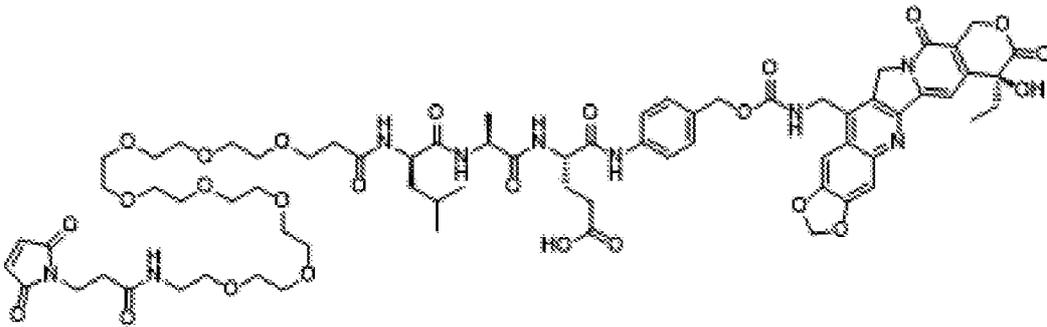
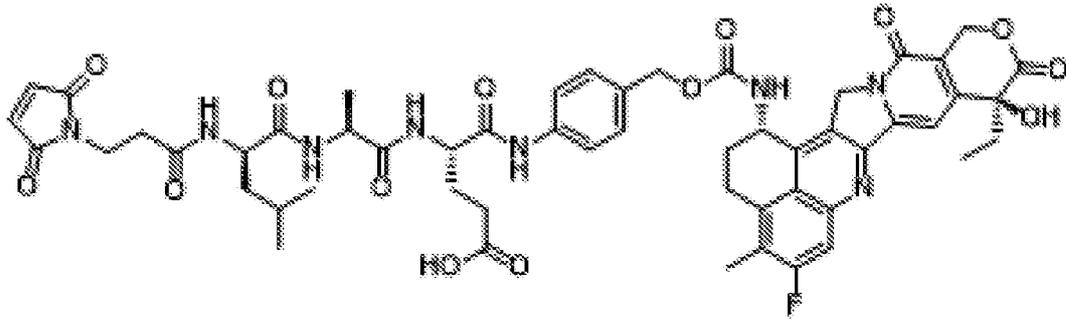
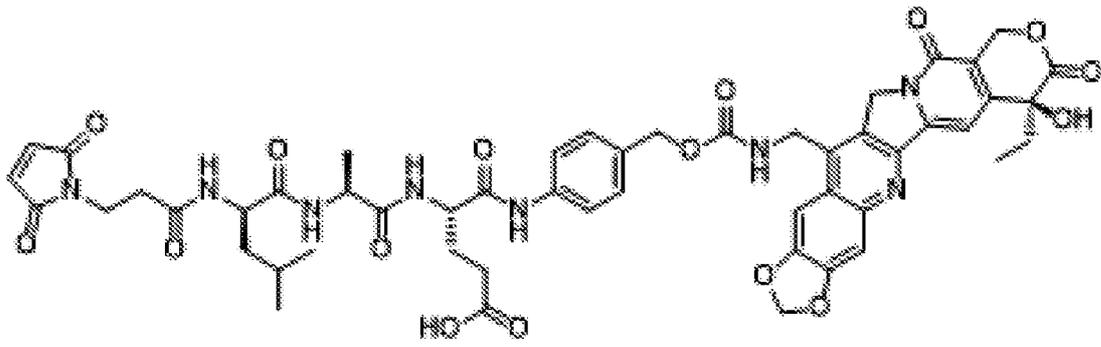


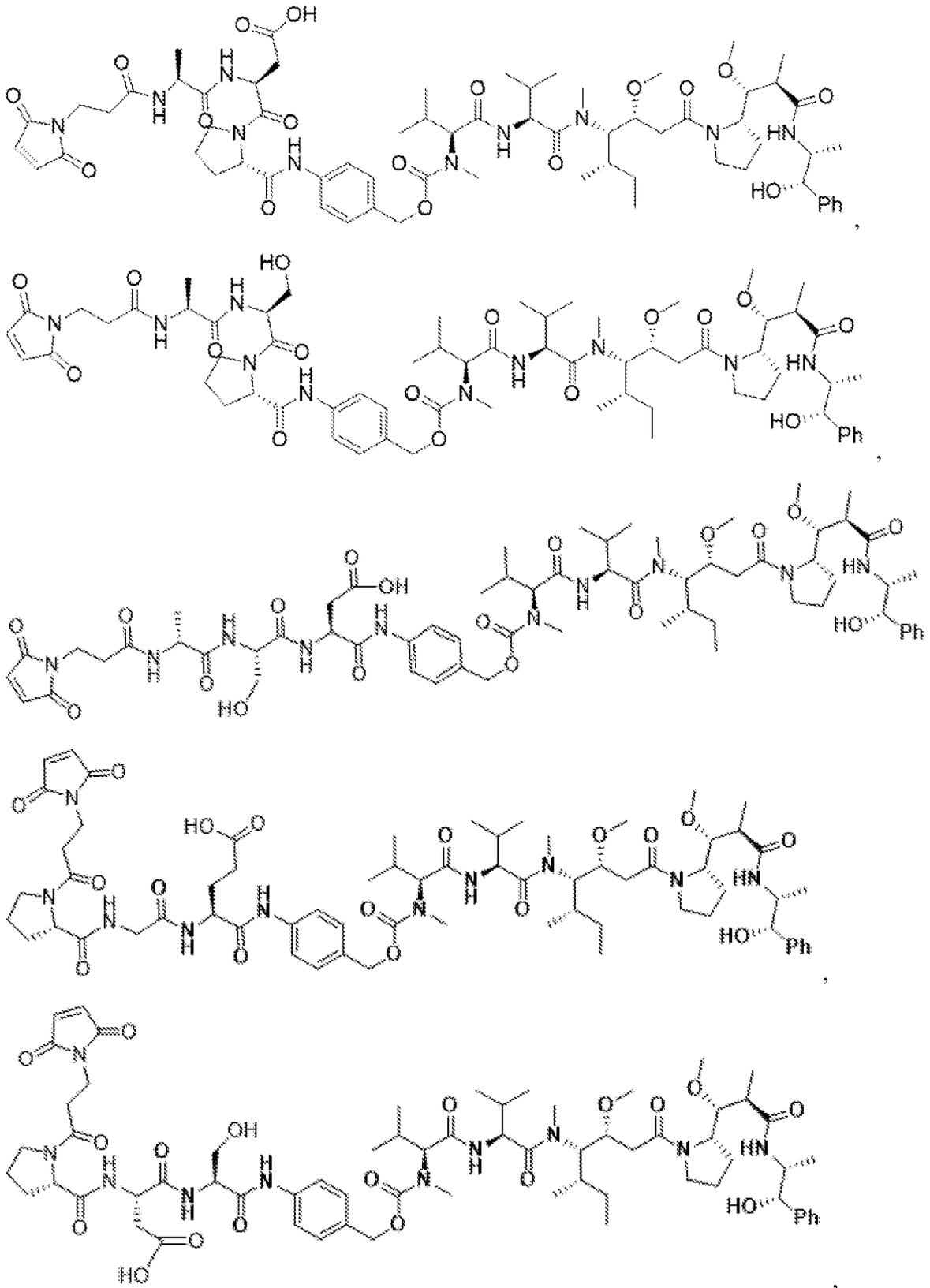


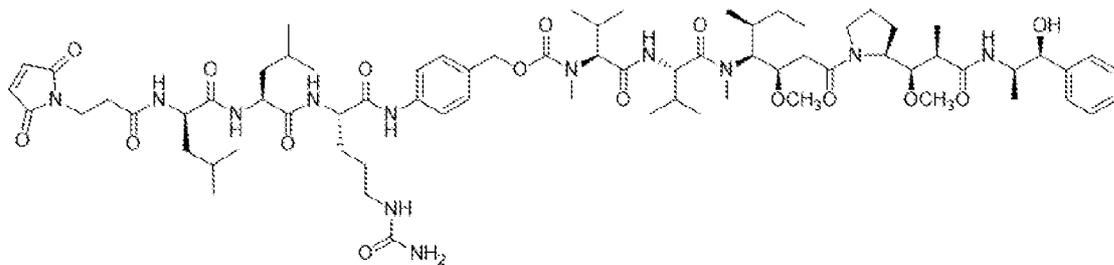
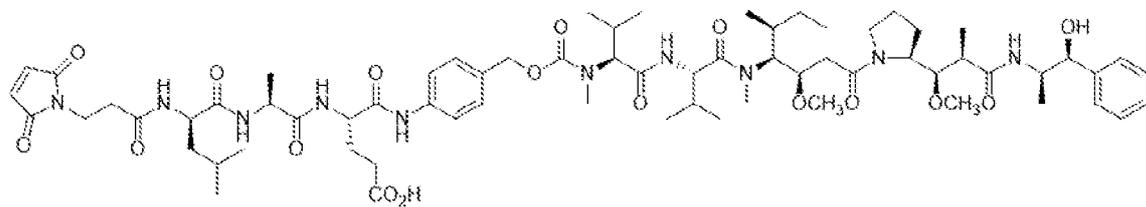
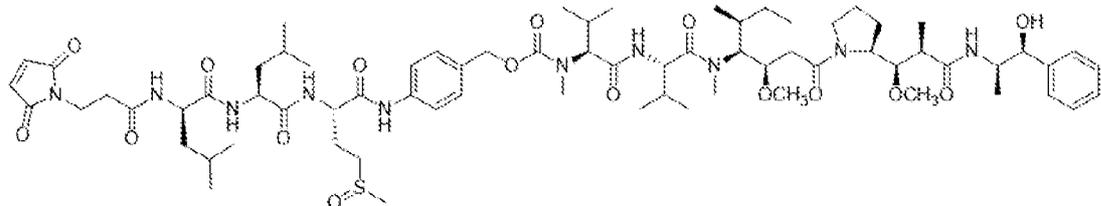
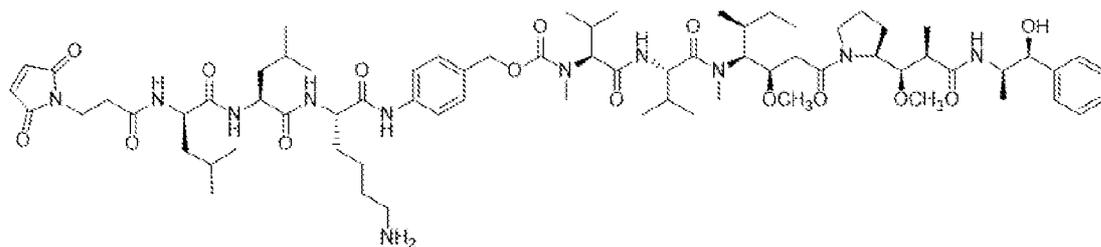
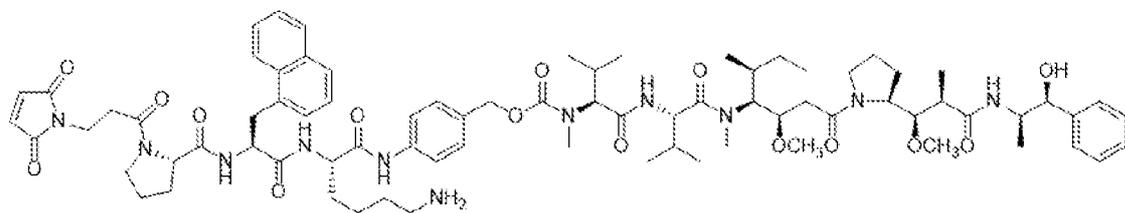
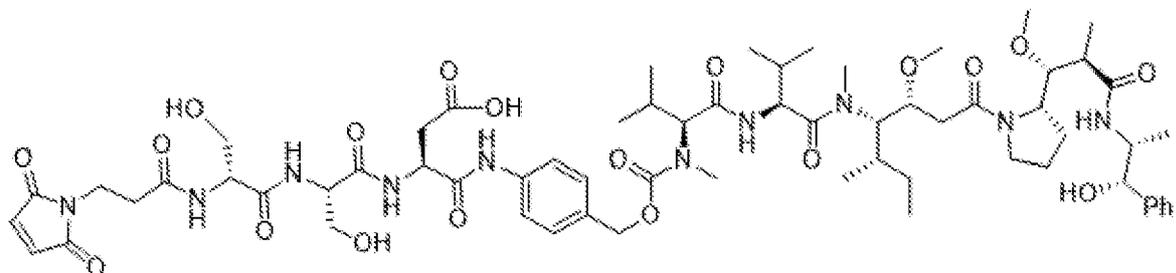
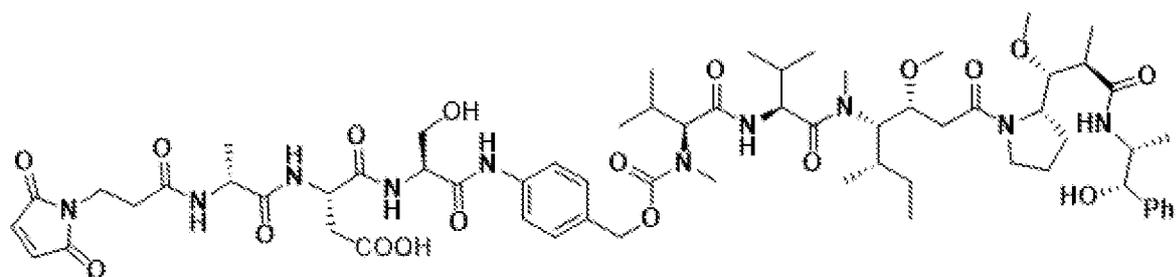


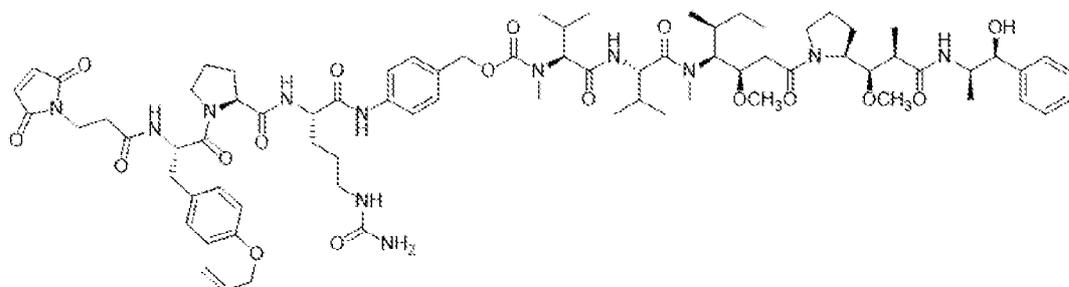
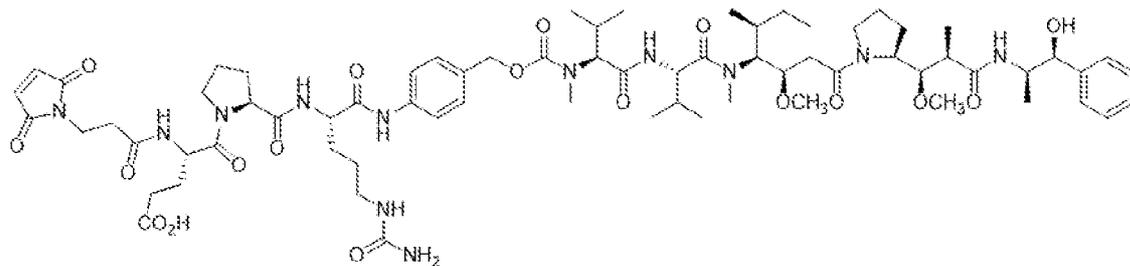
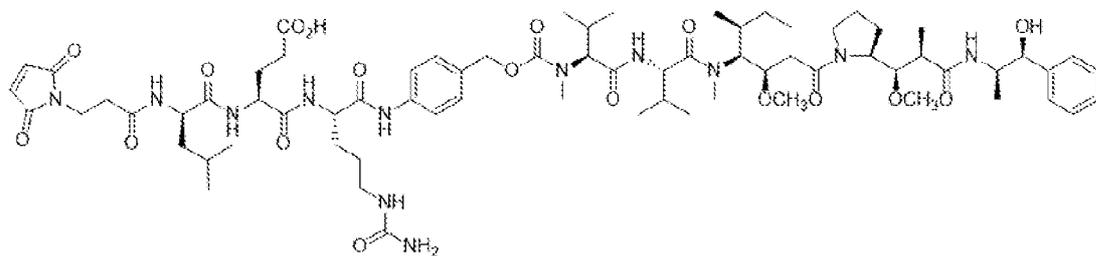
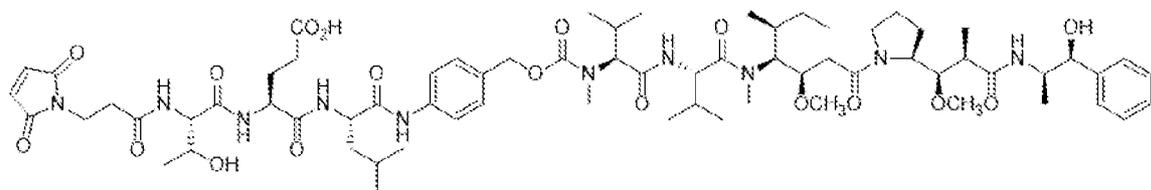
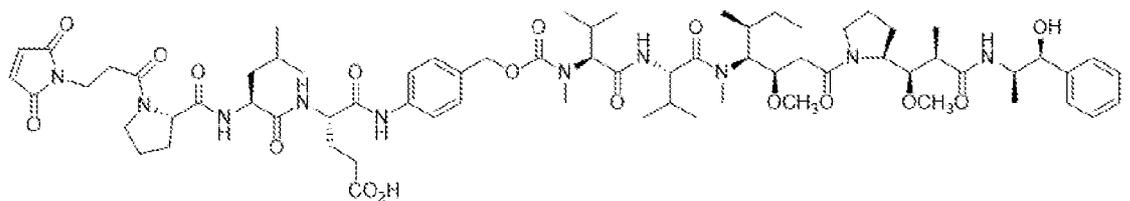
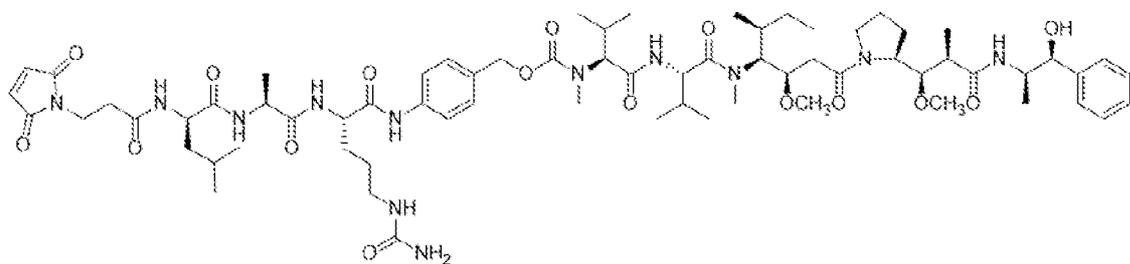
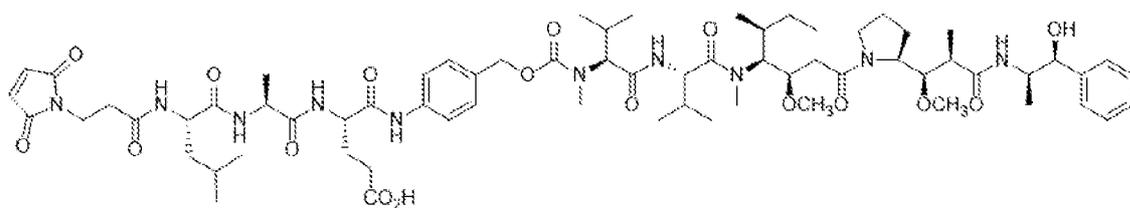


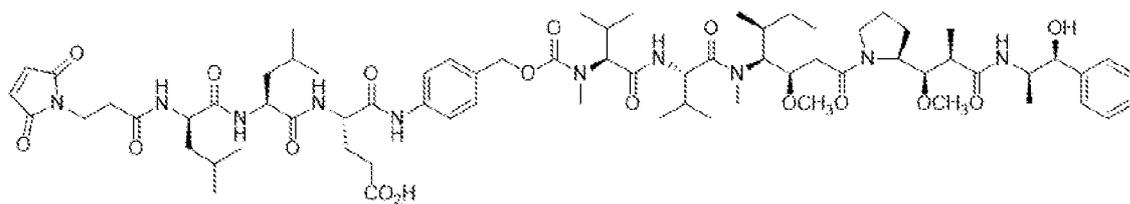
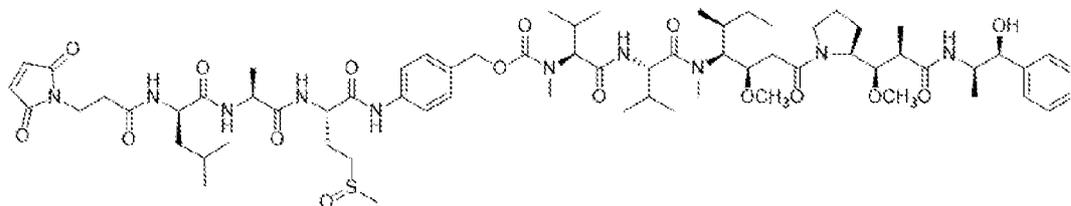
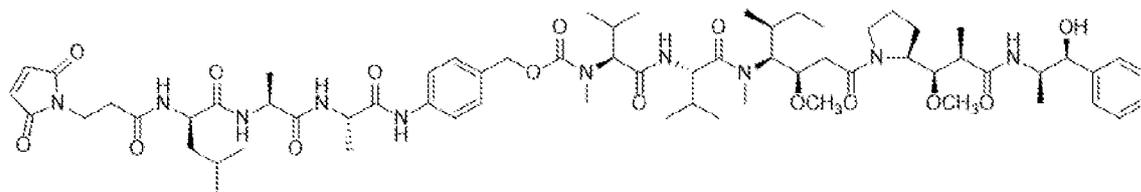
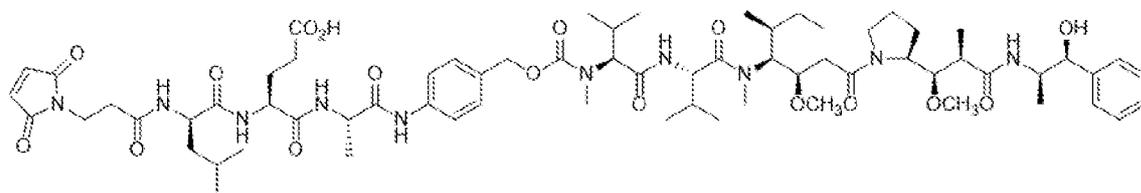
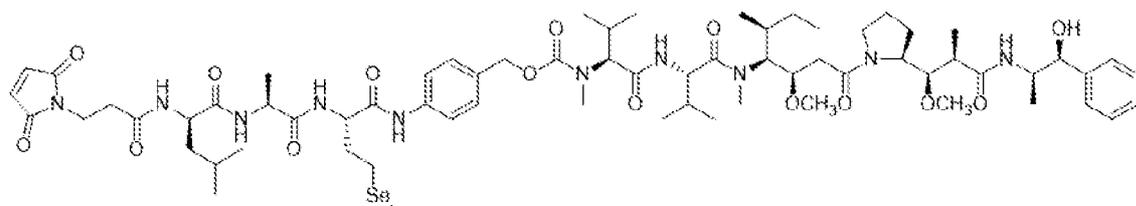
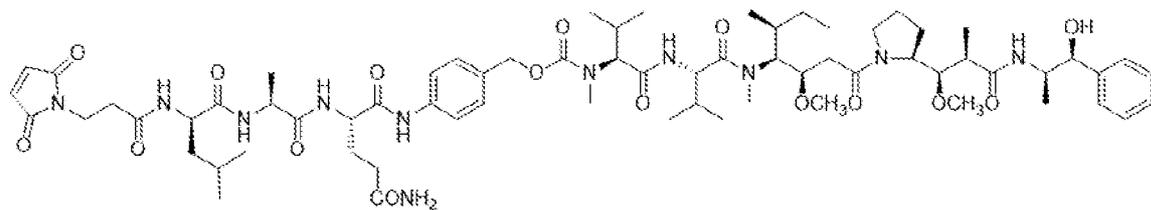
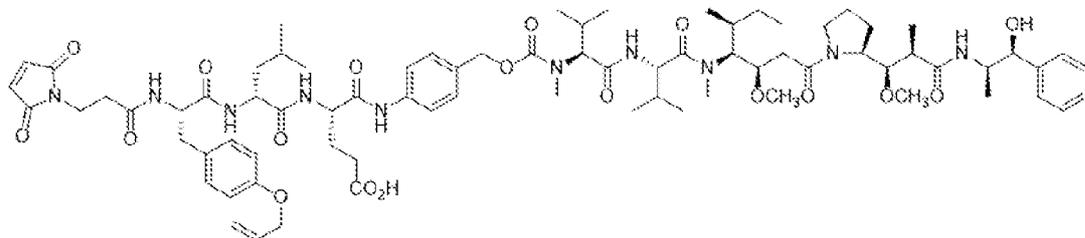
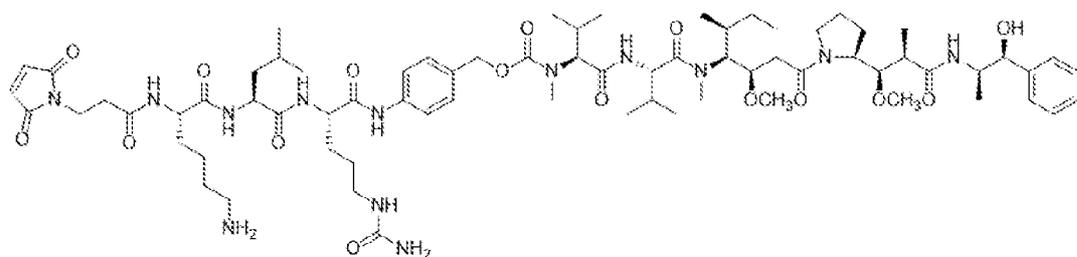


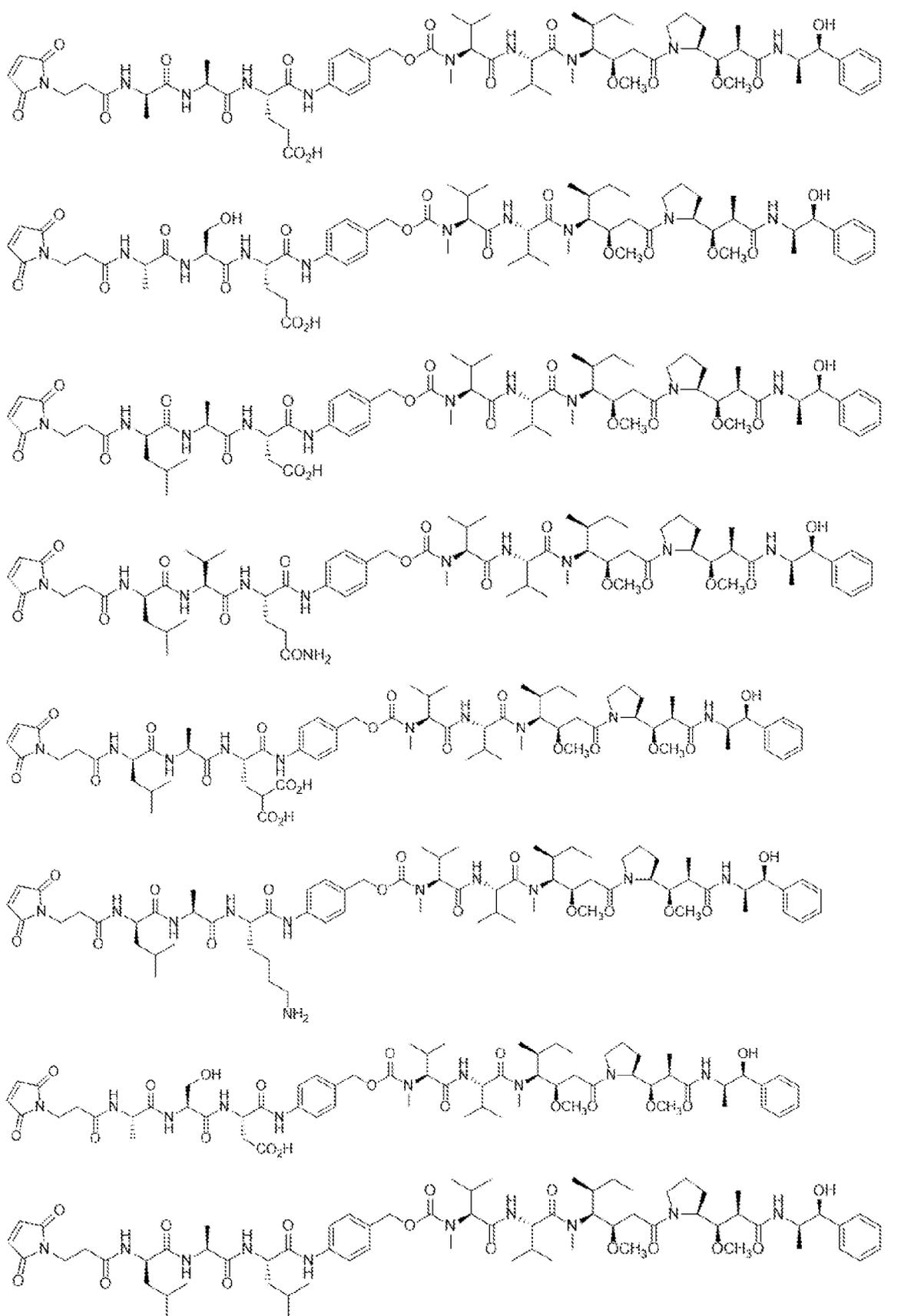


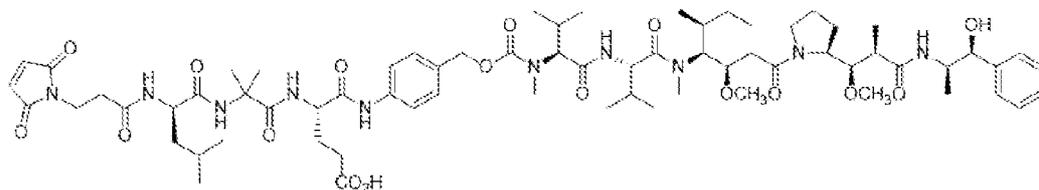
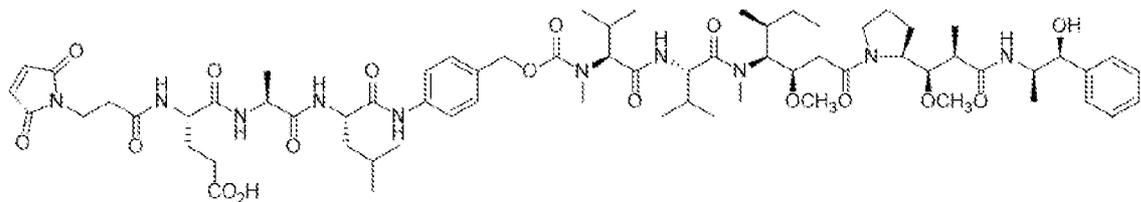
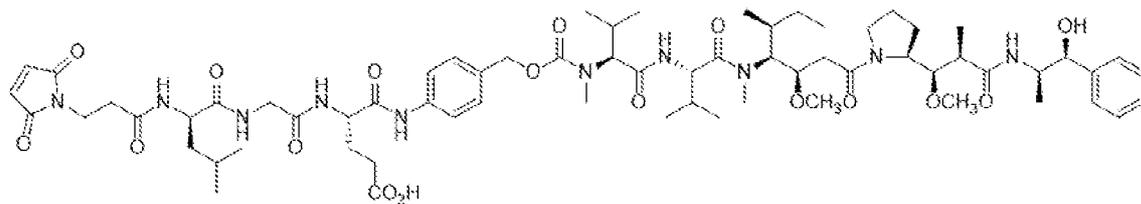
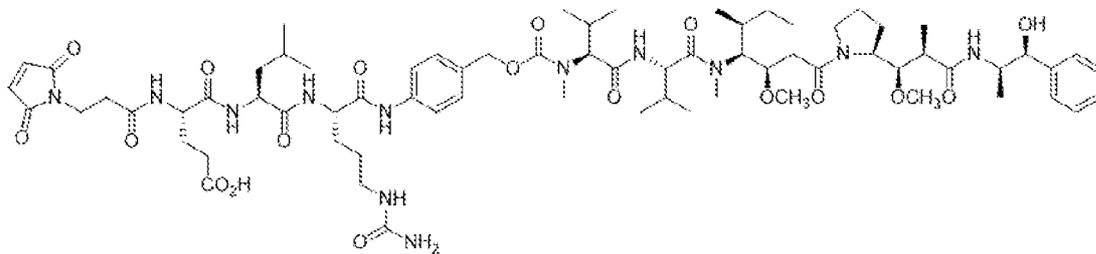
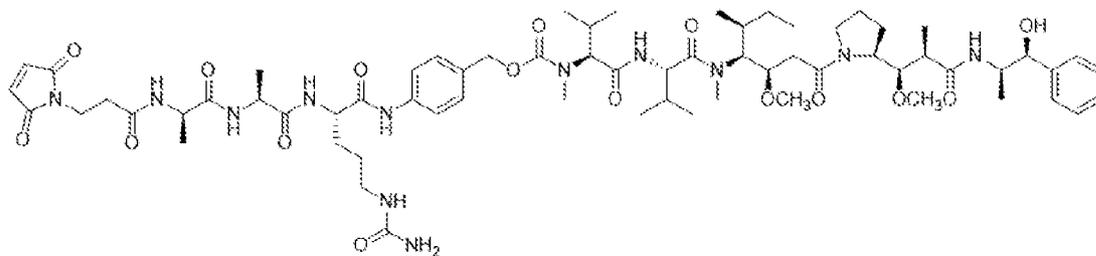
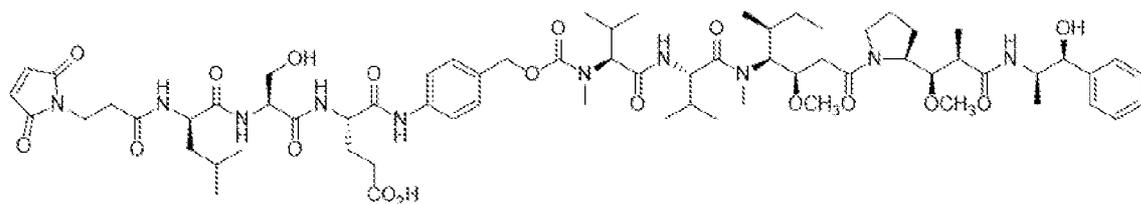
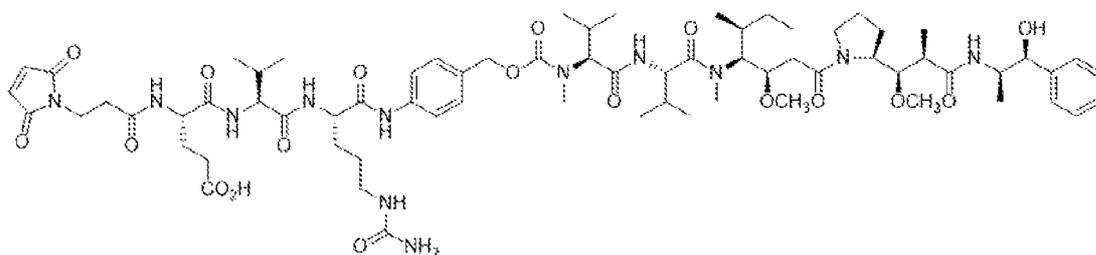
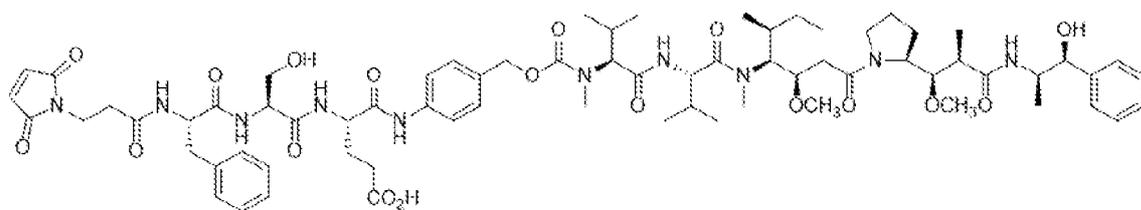


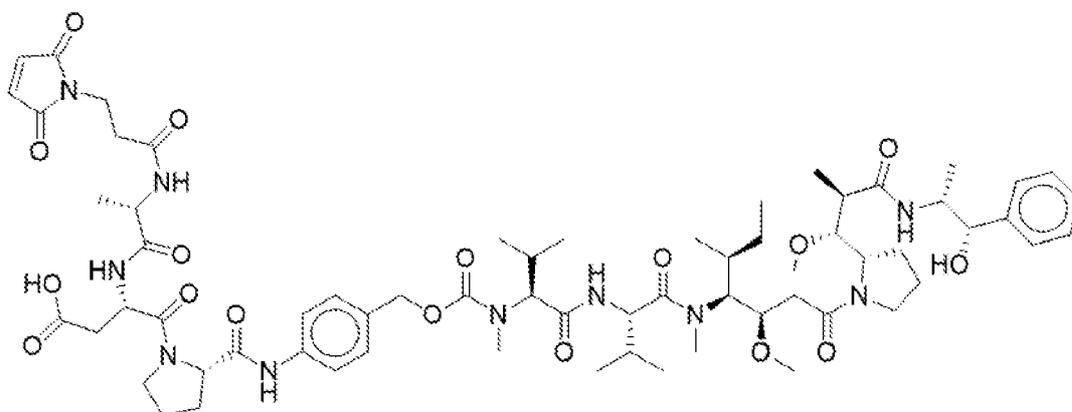
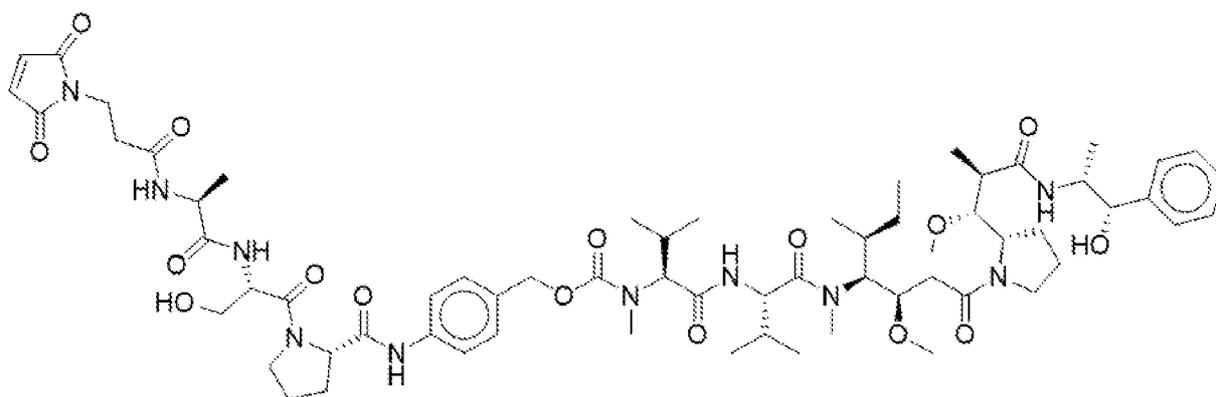
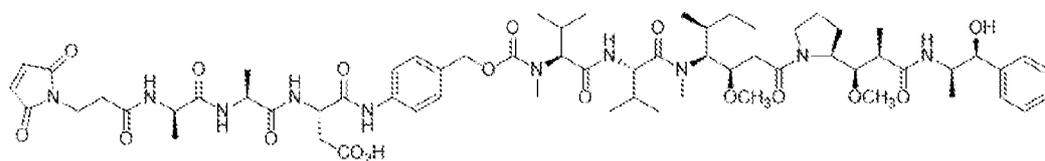
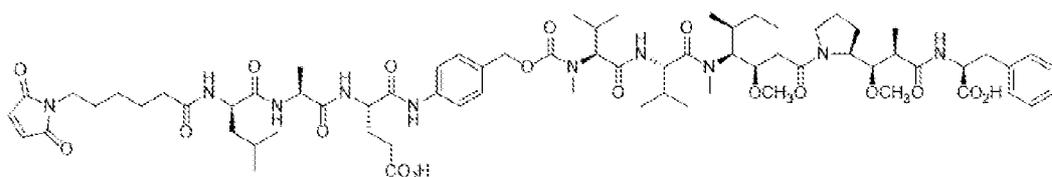
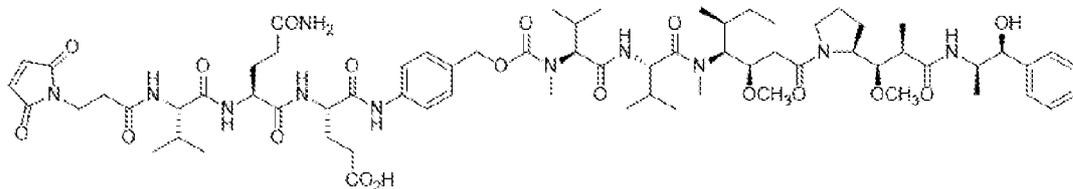
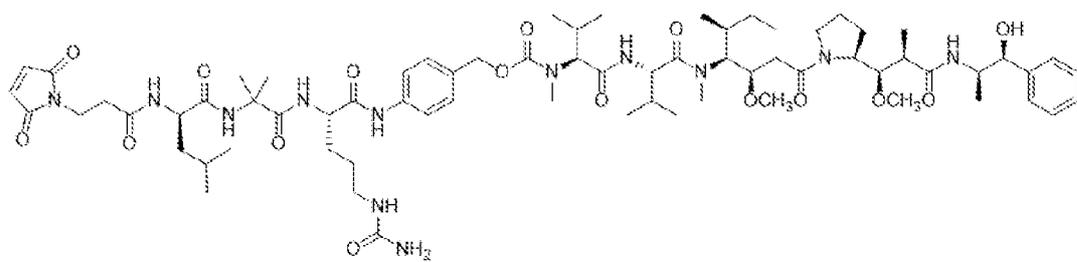


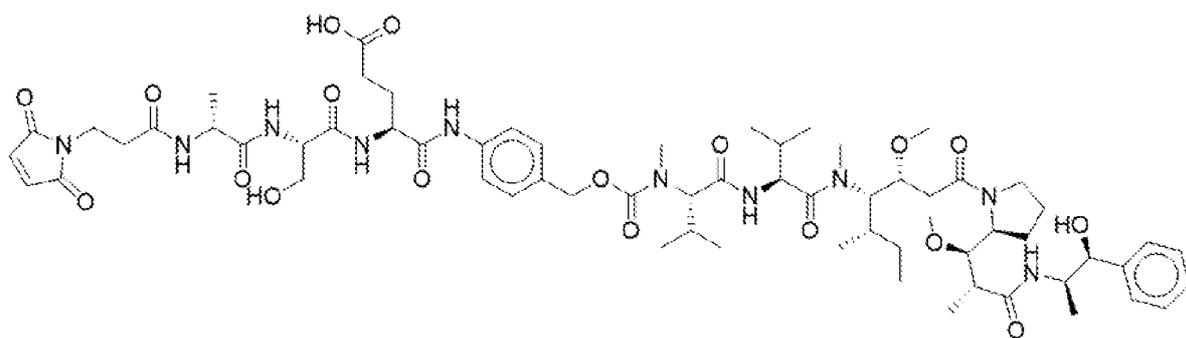
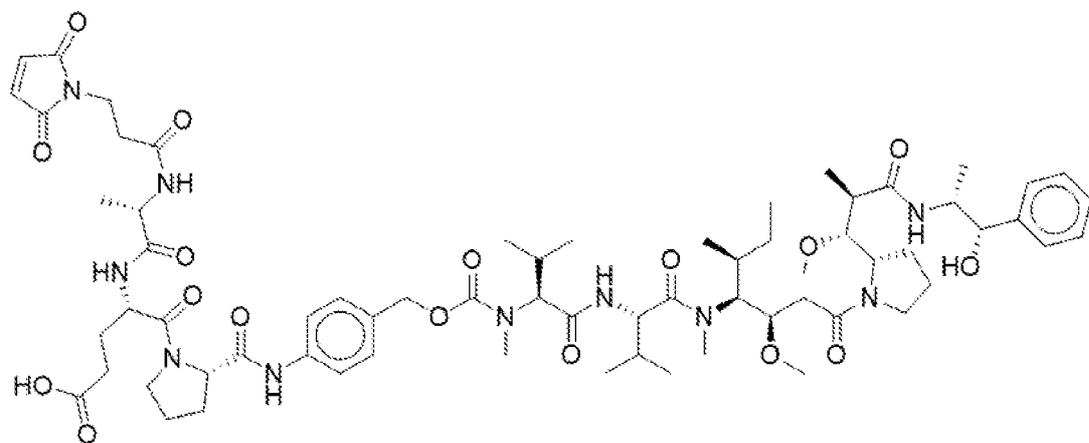
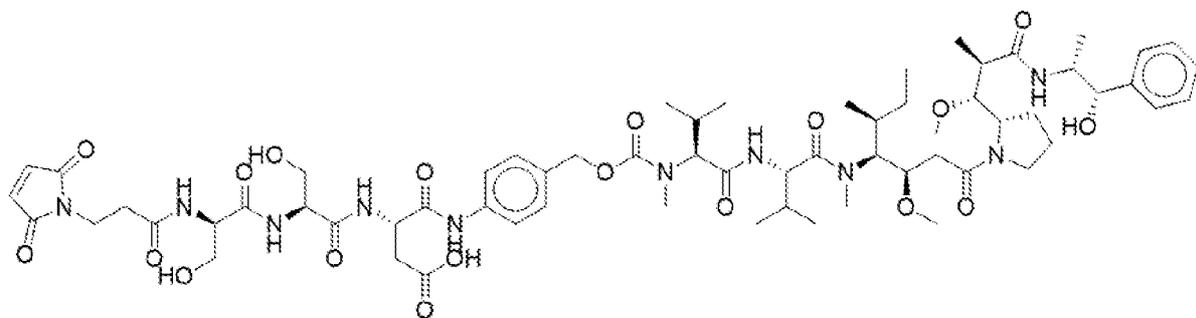
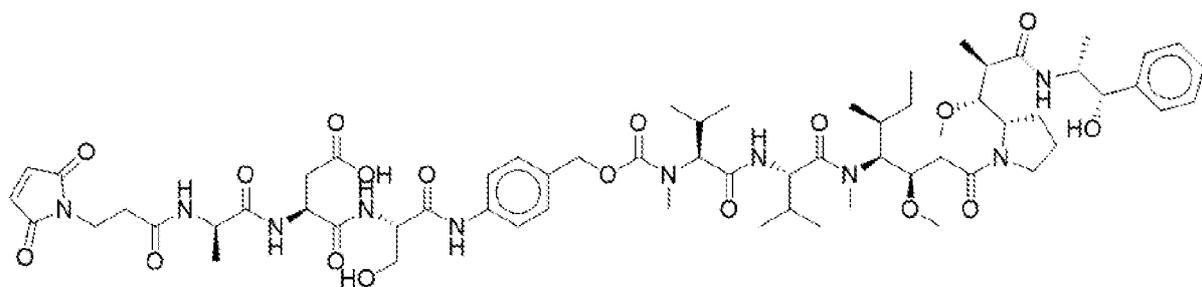


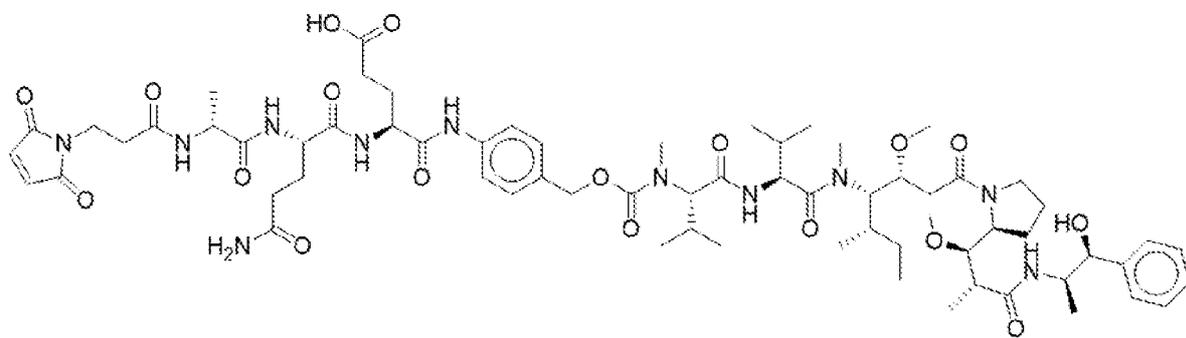
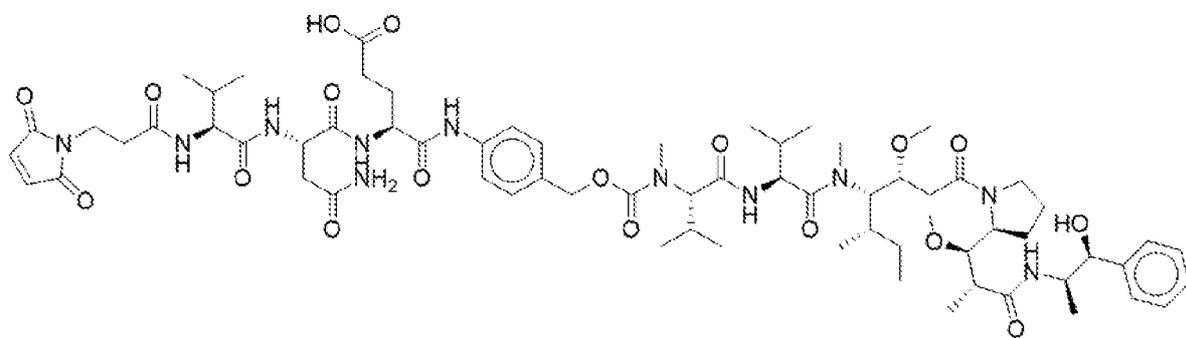
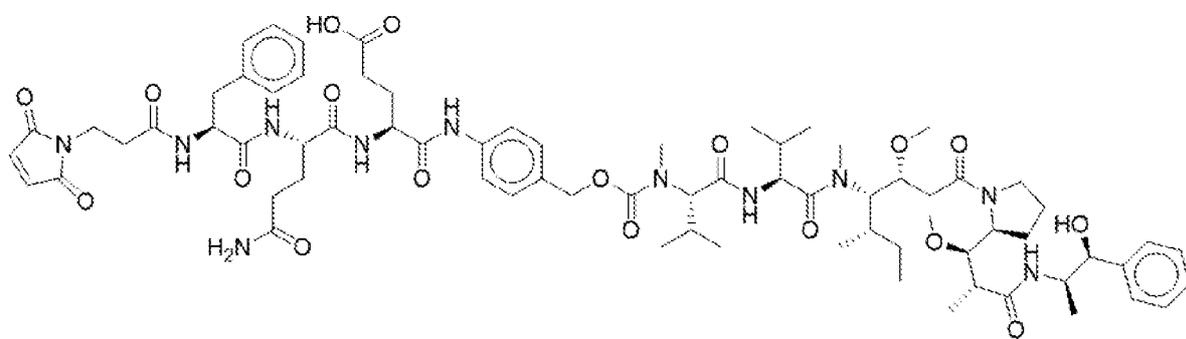
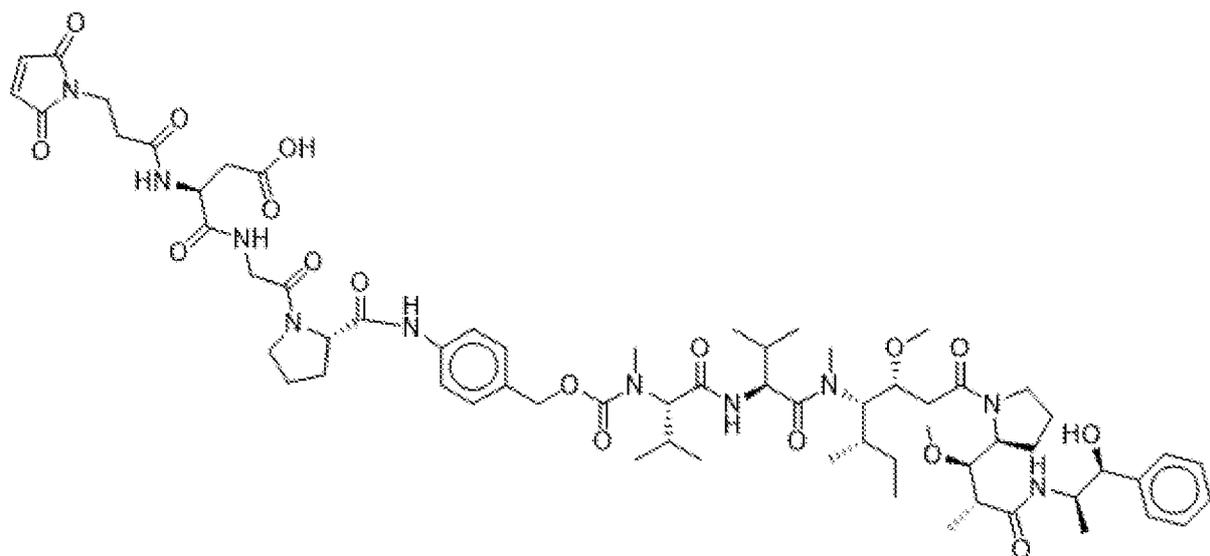


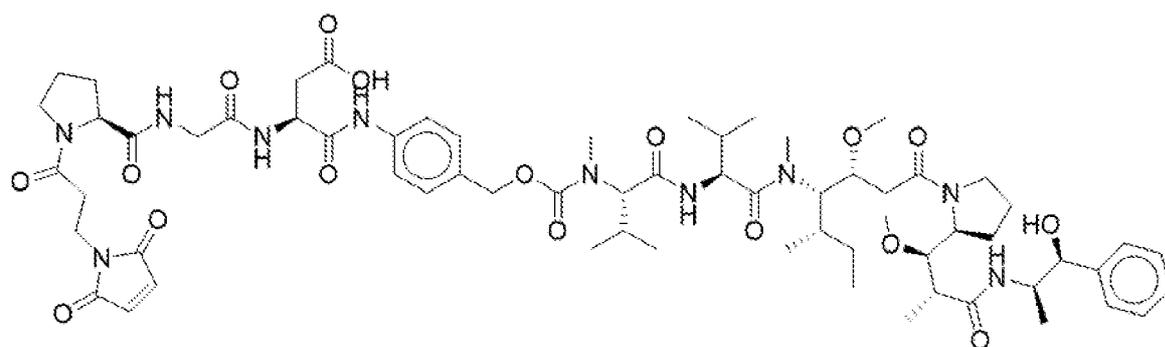
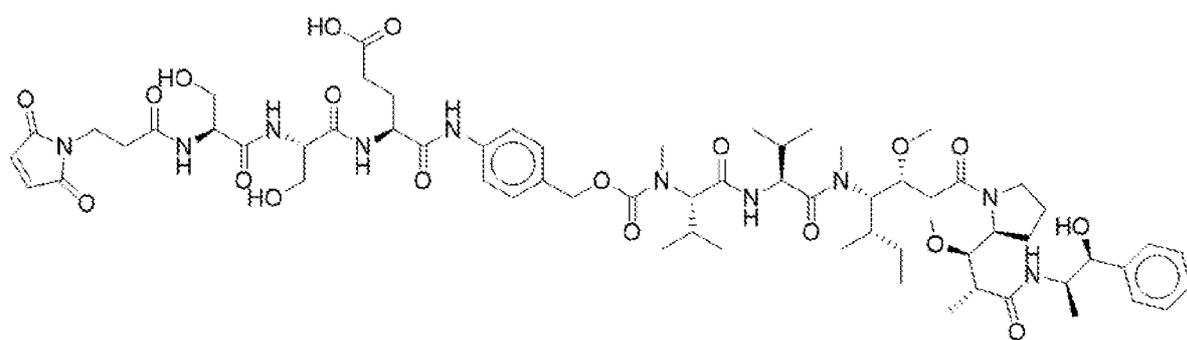
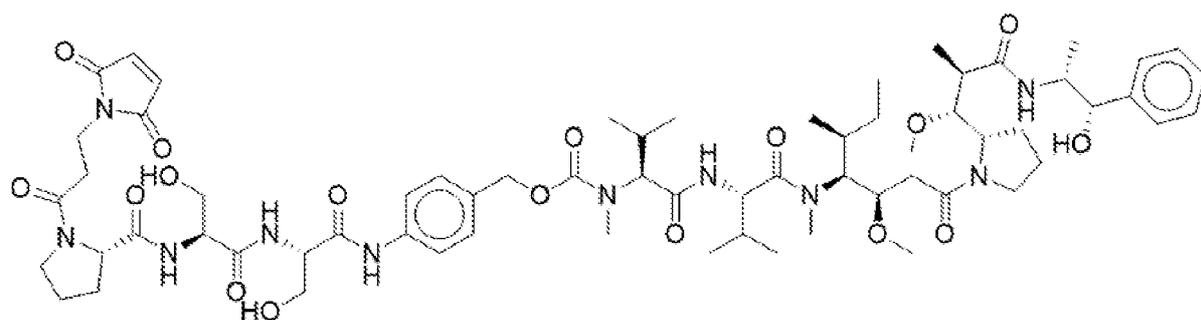
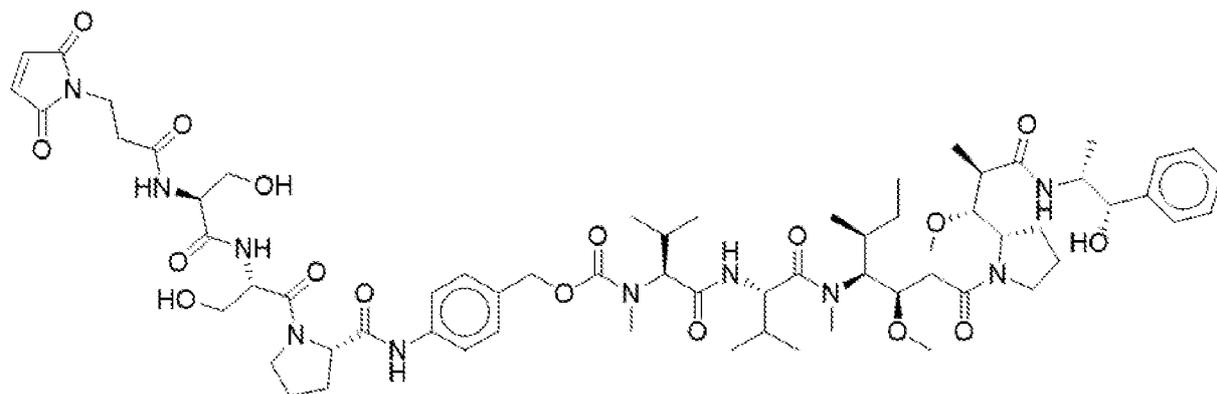
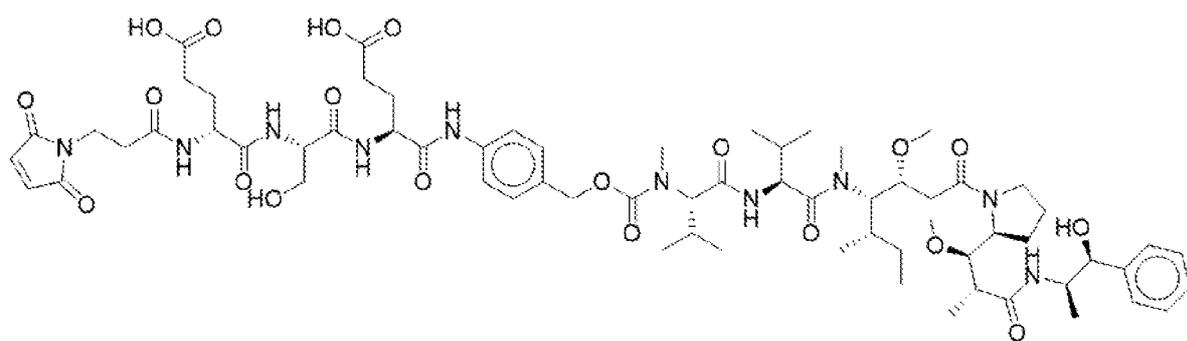


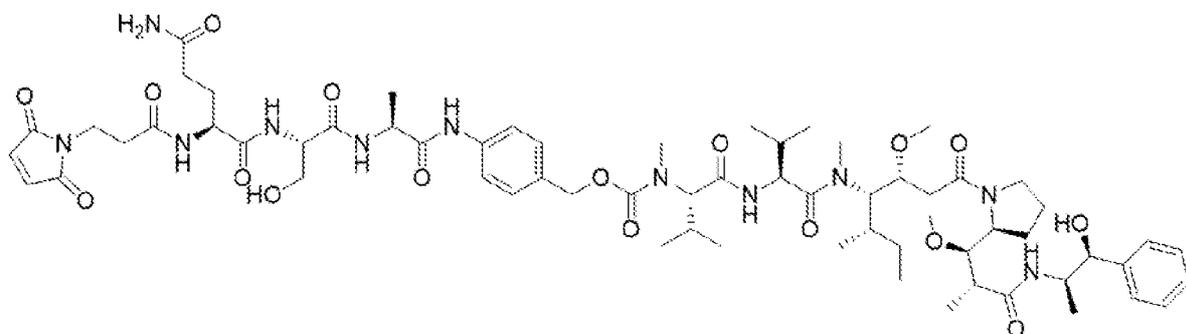
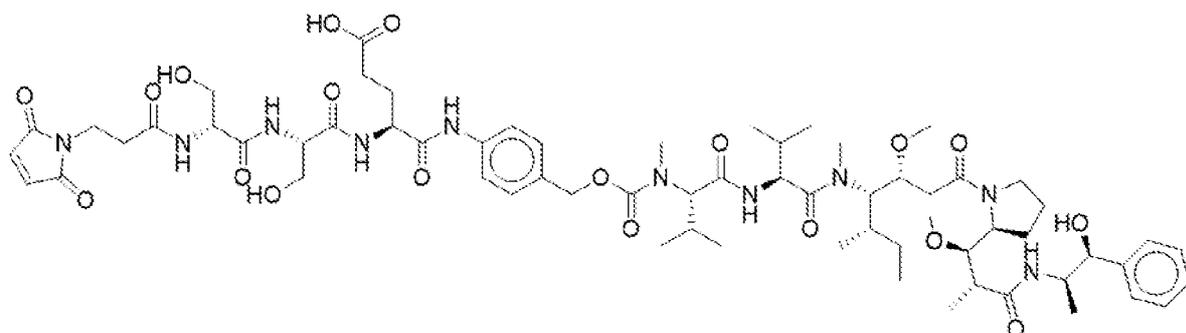
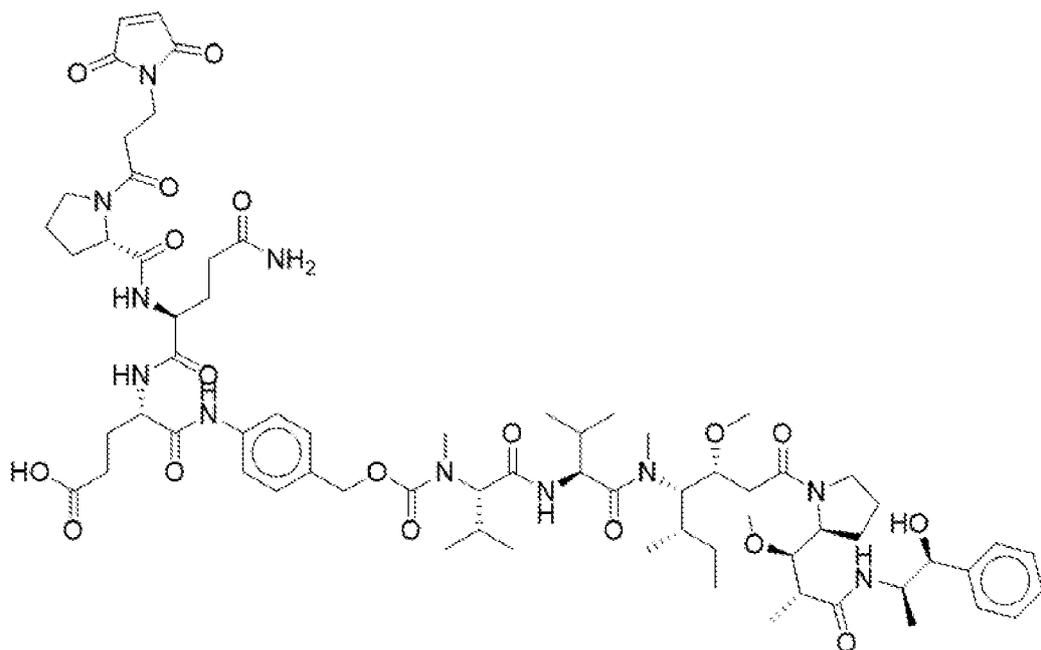
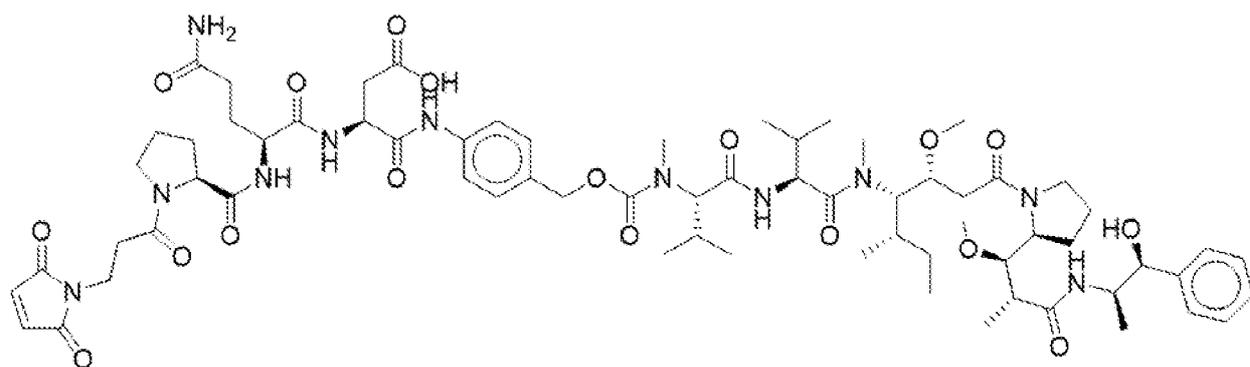


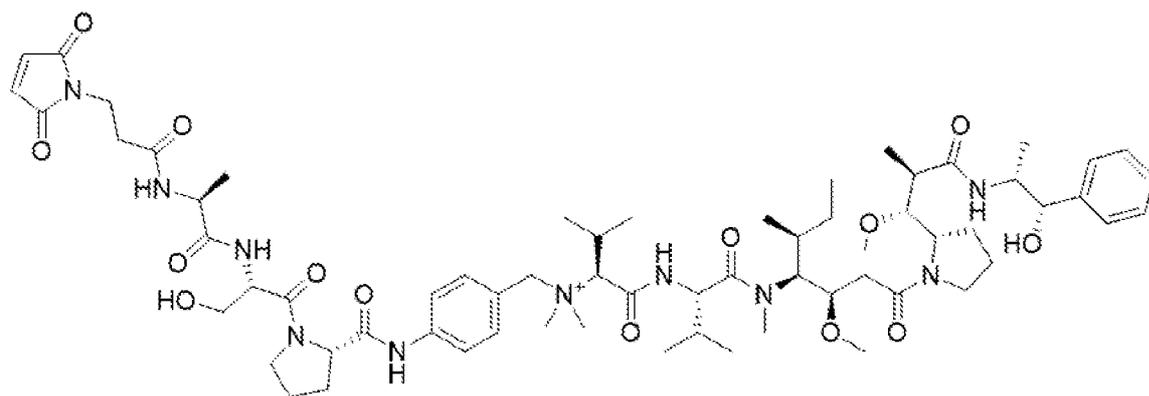
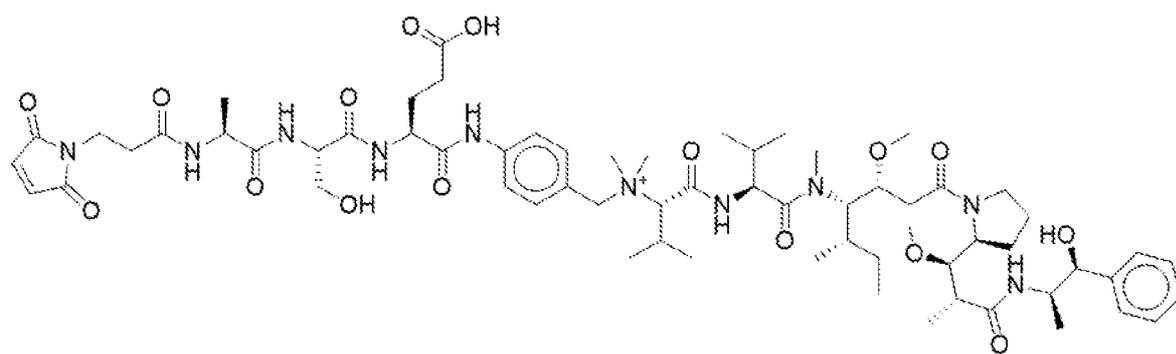
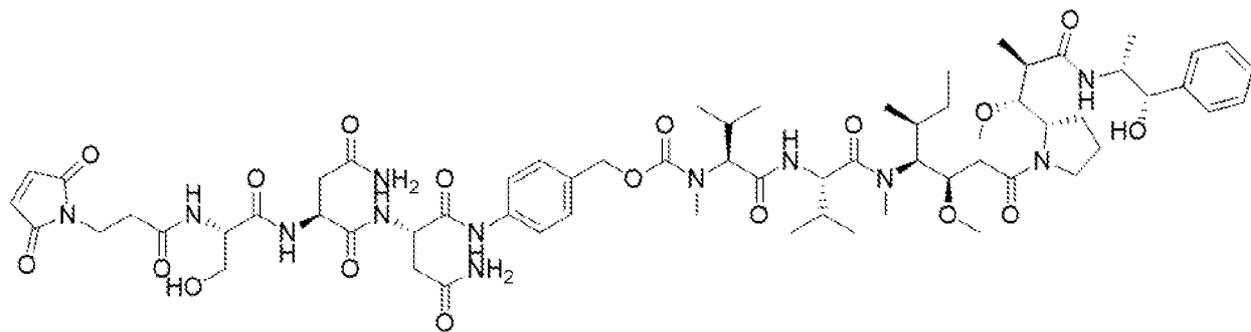
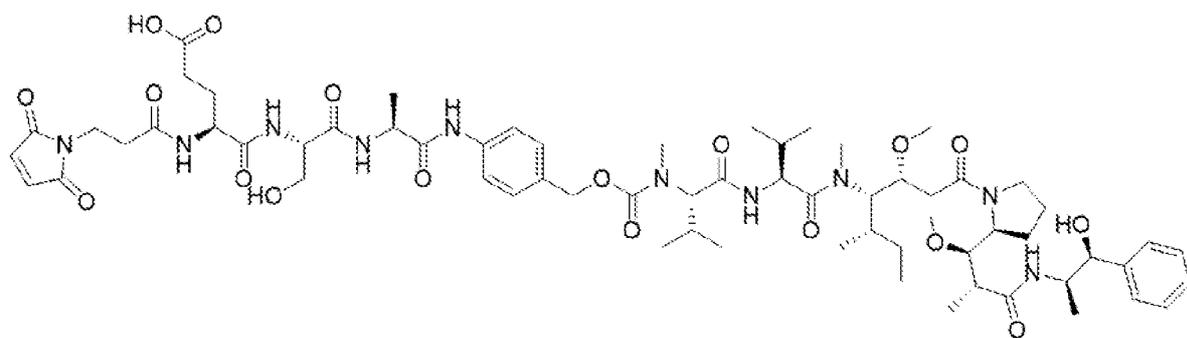


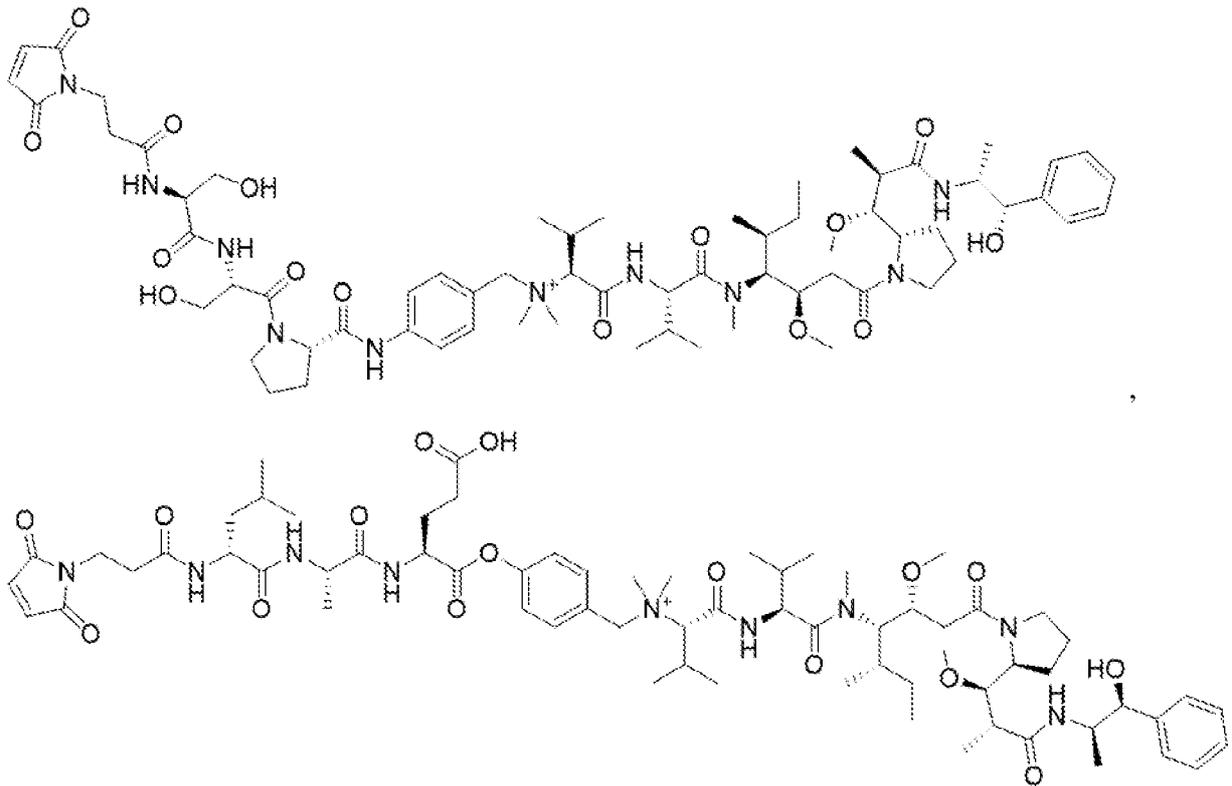




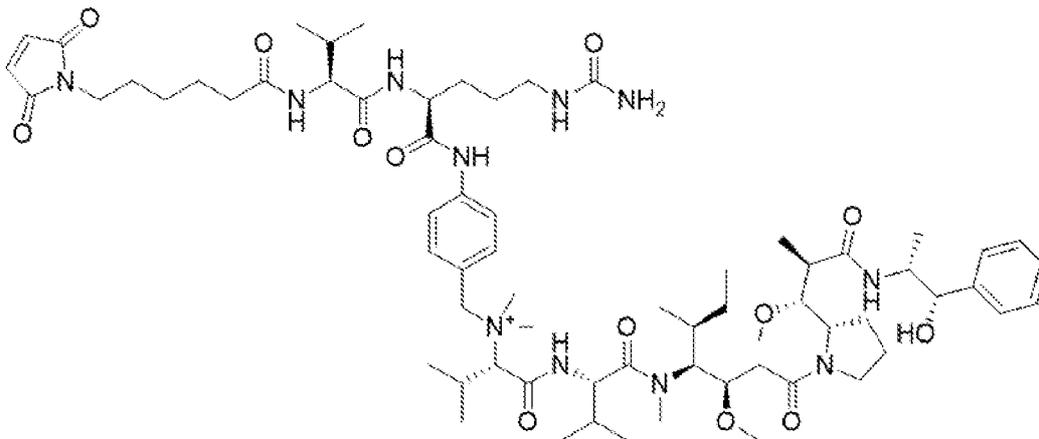








или



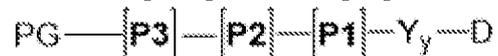
или его соль.

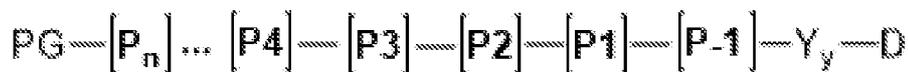
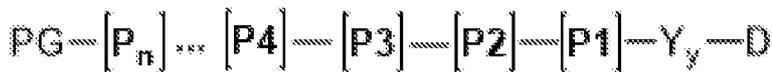
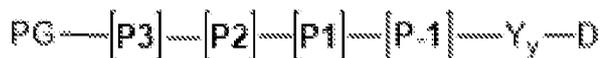
[678] В некоторых вариантах осуществления предложен предшественник соединения лекарственный препарат-линкер, представленный структурой:



[679] или ее соль, где W, Y, нижний индекс y и D сохраняют свои вышеприведенные значения и PG представляет собой amino-защитную группу или водород. В некоторых вариантах осуществления amino-защитная группа представляет собой Fmoc.

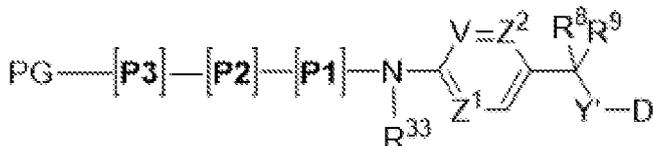
[680] В некоторых вариантах осуществления предшественник соединения лекарственный препарат-линкер представлен структурой:





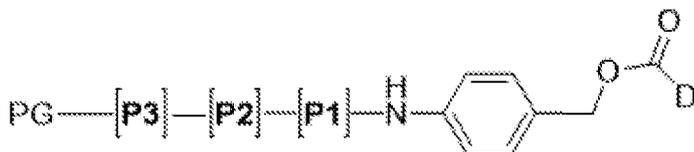
[681] или ее солью, где P-1, P1, P2, P3...P_n, Y, нижний индекс y и D сохраняют свои вышеприведенные значения и PG представляет собой амино-защитную группу или водород.

[682] В некоторых вариантах осуществления предшественник соединения лекарственный препарат-линкер представлен структурой:



[683] или ее солью, где P1, P2, P3, R⁸, R⁹, R³³, V, Y', Z¹, Z² и D сохраняют свои вышеприведенные значения и PG представляет собой амино-защитную группу или водород.

[684] В любом из соединений лекарственный препарат-линкер, описанных в данном документе, часть L_B'-A_a-B_b-A'_a' может быть замещена PG с образованием предшественника соединения лекарственный препарат-линкер, представленного структурой:



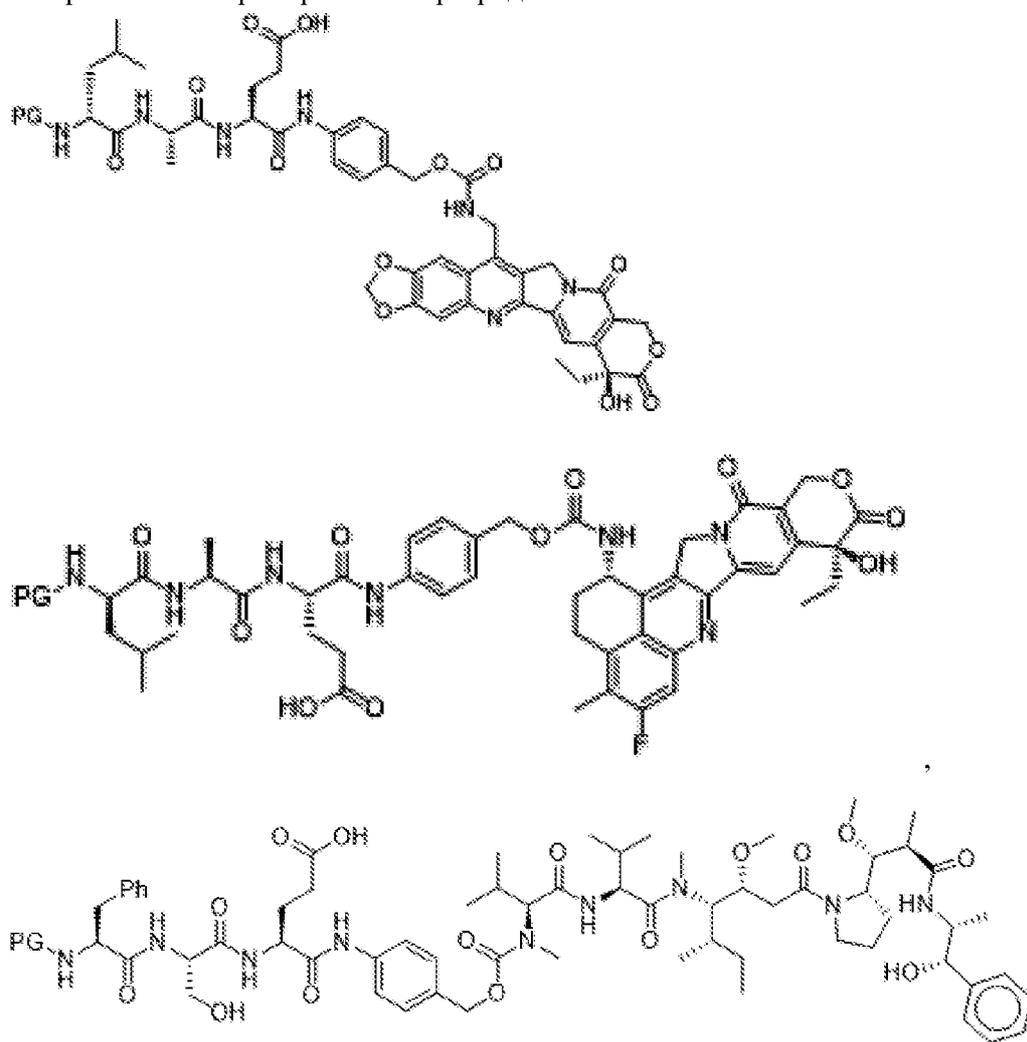
[685] или ее солью, где P1, P2, P3 и D сохраняют свои вышеприведенные значения и PG представляет собой амино-защитную группу или водород.

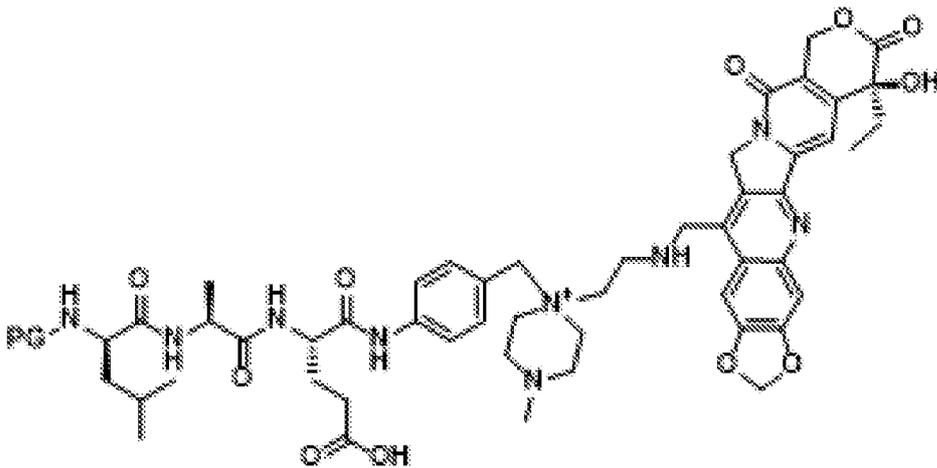
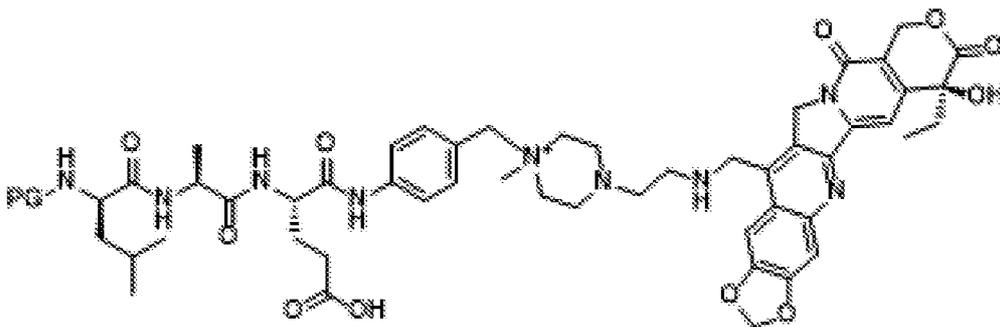
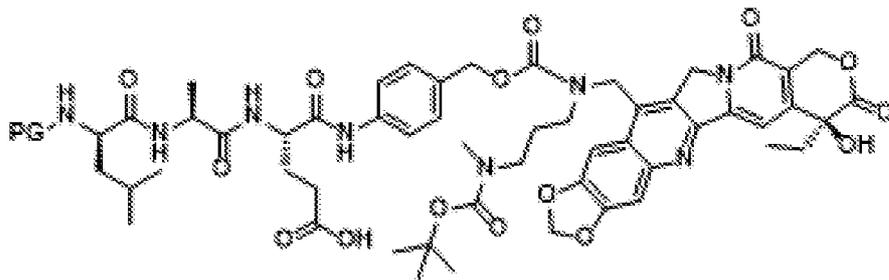
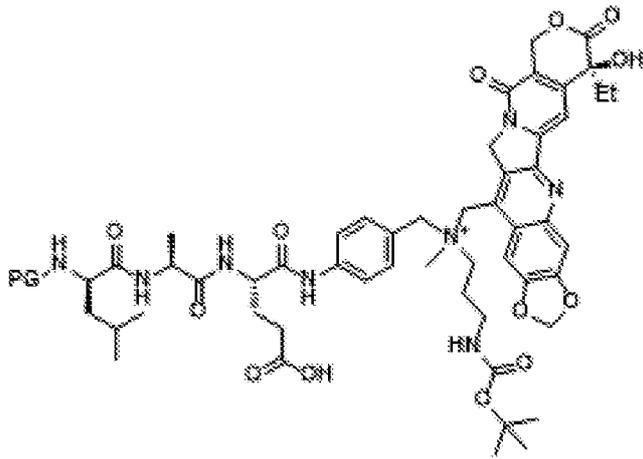
[686] Понятно, что этот предшественник соединения лекарственный препарат-линкер можно дополнительно модифицировать с помощью звена растяжения для присоединения лиганда, такого как антитело. В некоторых вариантах осуществления предшественник соединения лекарственный препарат-линкер можно дополнительно приводить в реакцию со звеном растяжения, подходящим для присоединения к остатку цистеина антитела. Подходящие звенья растяжения для присоединения к остатку цистеина антитела описаны в данном документе, включая звенья растяжения, содержащие малеимидный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления предшественник соединения лекарственный препарат-линкер можно дополнительно приводить в реакцию со звеном растяжения, подходящим для присоединения к остатку лизина антитела. Подходящие звенья растяжения для присоединения к остатку лизина антитела описаны в данном документе, включая звенья растяжения, содержащие сложноэфирный NHS-фрагмент. В некоторых вариантах осуществления предшественник соединения

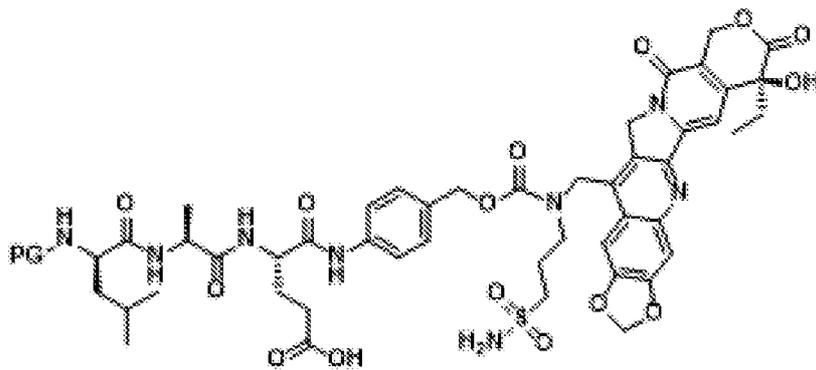
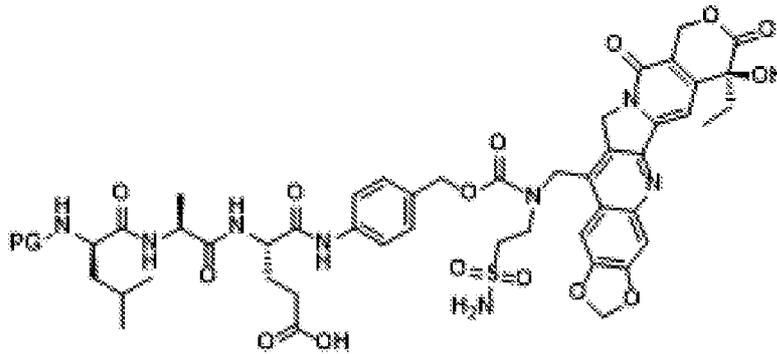
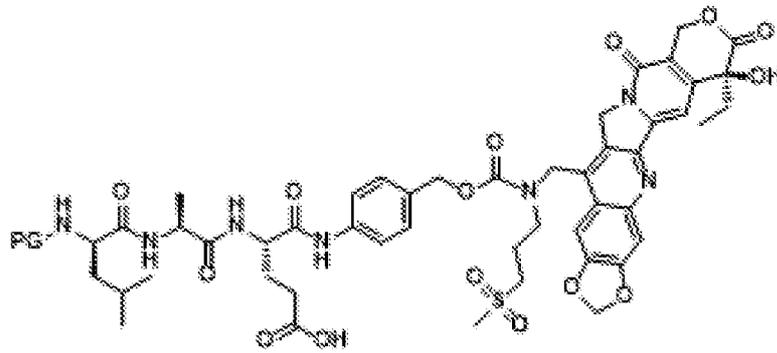
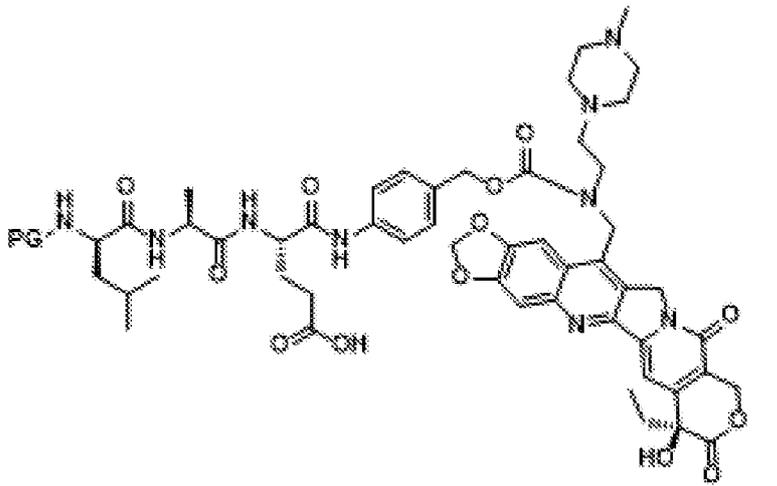
лекарственный препарат-линкер представляет собой промежуточное соединение в синтезе соединений лекарственный препарат-линкер.

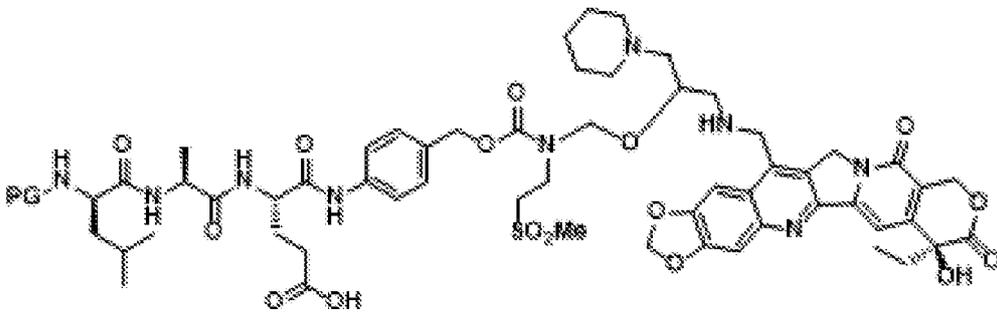
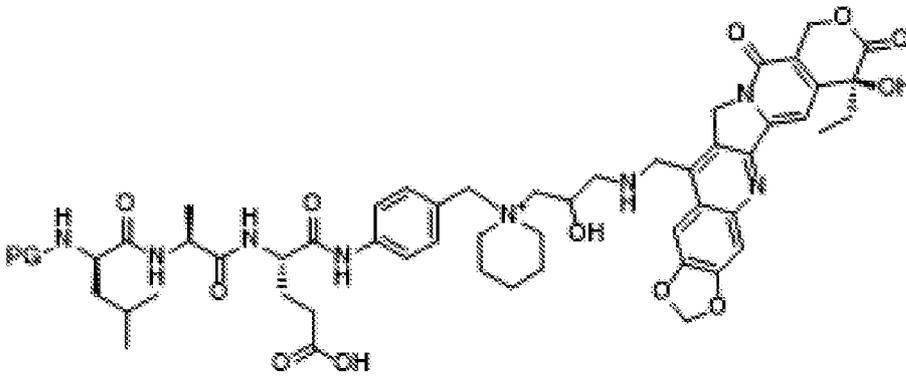
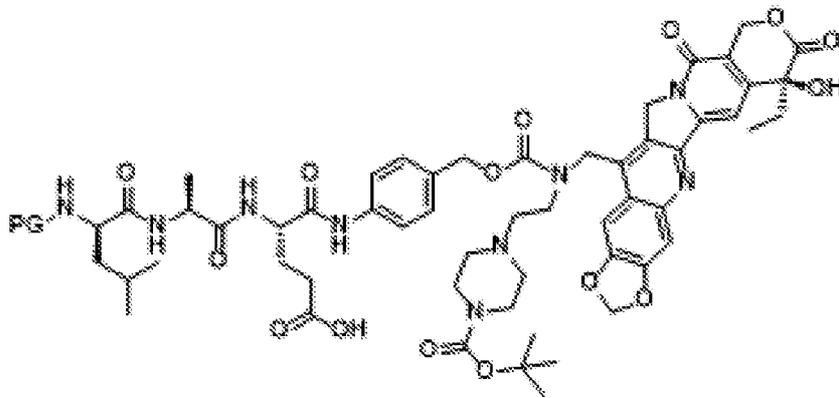
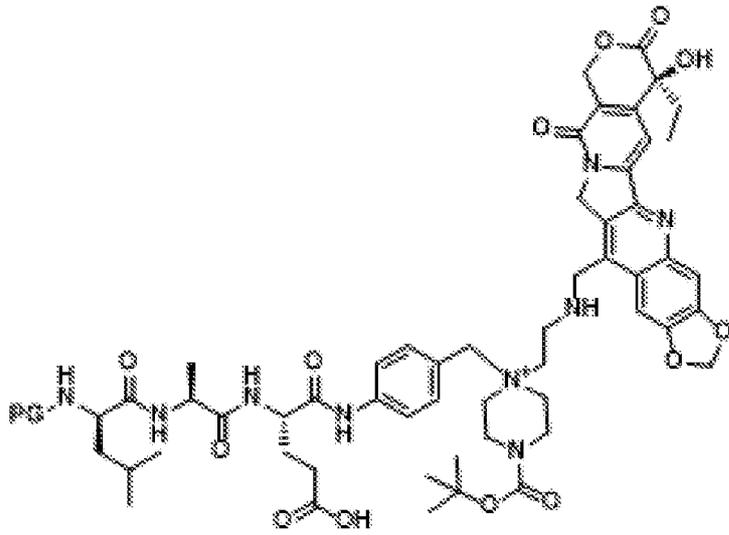
[687] В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе для W, P-1, P1, P2, P3...P_n, Y, нижний индекс y, R⁸, R⁹, R³³, V, Y', Z¹, Z² и D в отношении, например, соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат (LDC), соединений лекарственный препарат-линкер, фрагментов лекарственный препарат-линкер, пептидных расщепляемых звеньев, спейсерных звеньев и лекарственных звеньев, эти варианты осуществления также применимы к предшественникам соединений лекарственный препарат-линкер, описанным в данном документе.

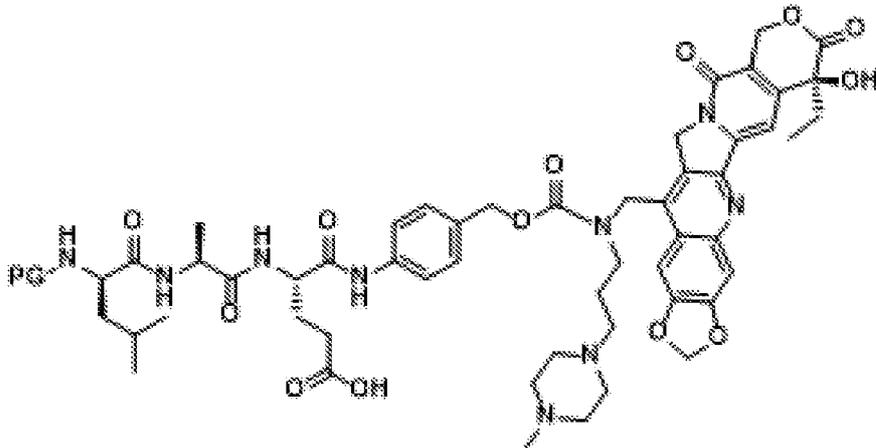
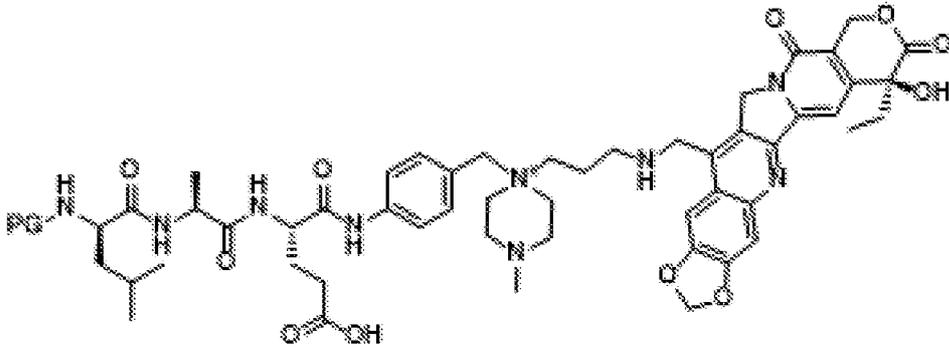
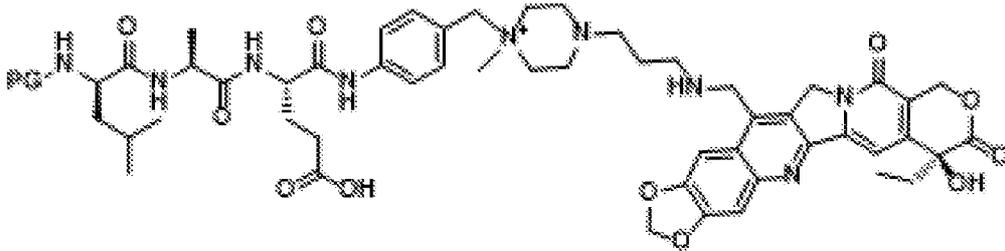
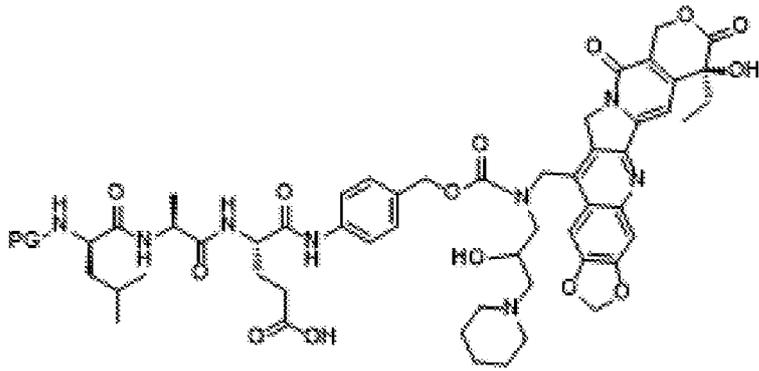
[688] В некоторых вариантах осуществления предшественник соединения лекарственный препарат-линкер представлен:

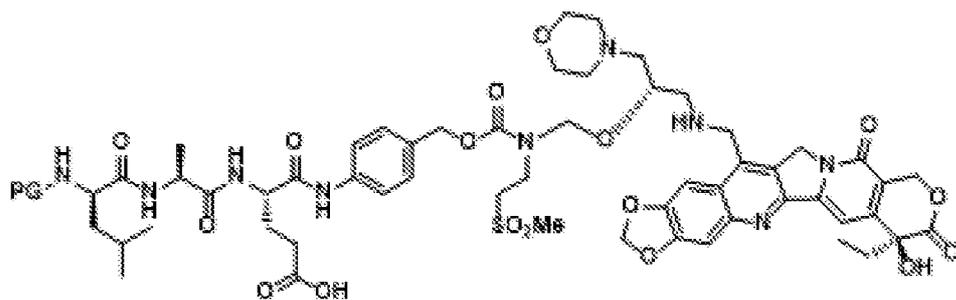
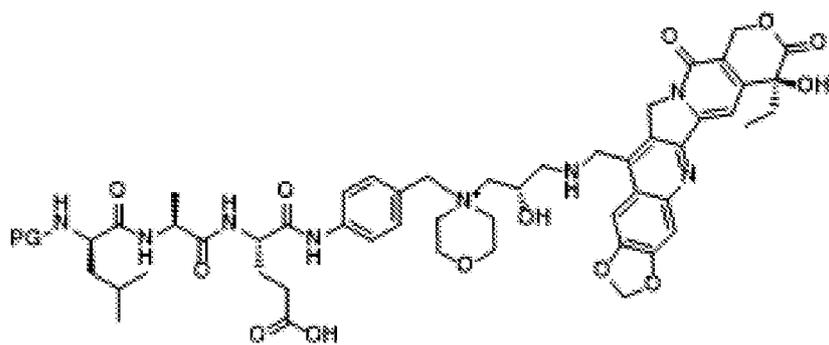
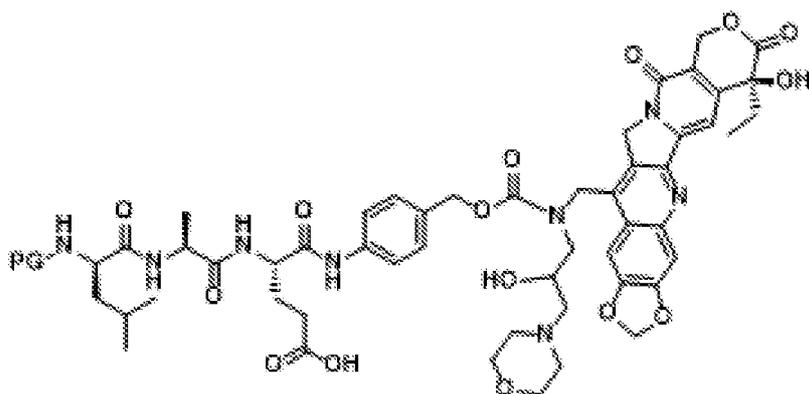
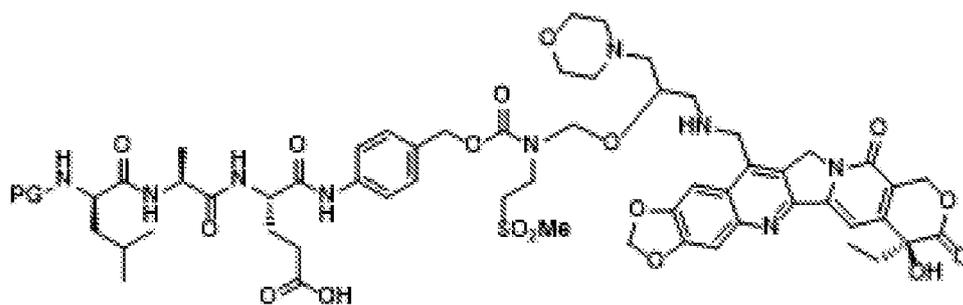
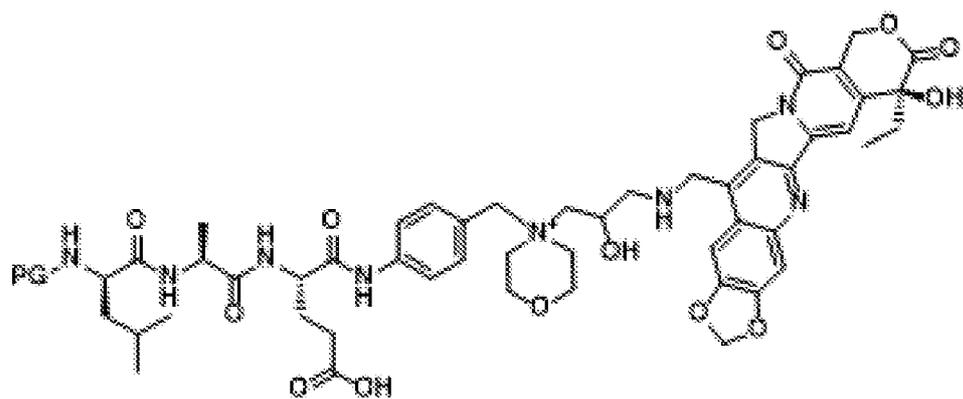


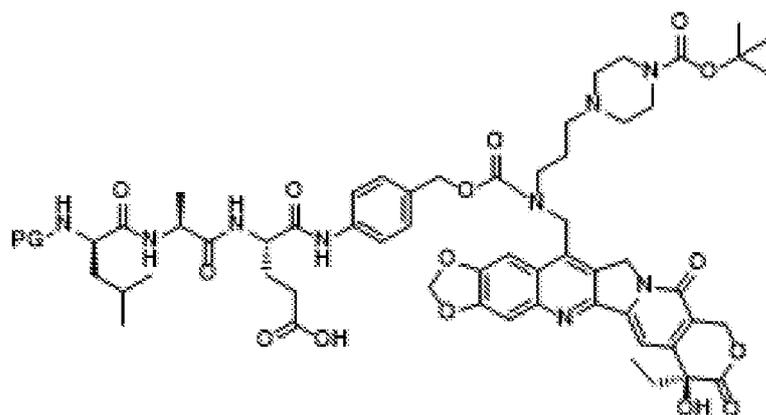
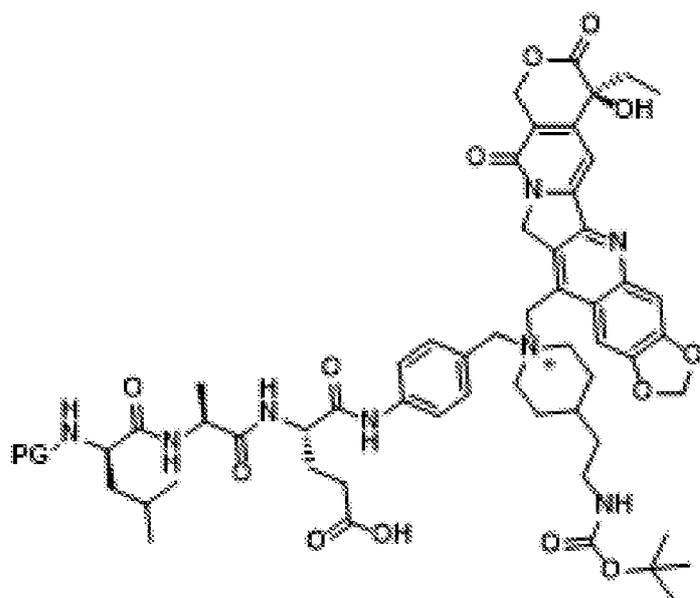
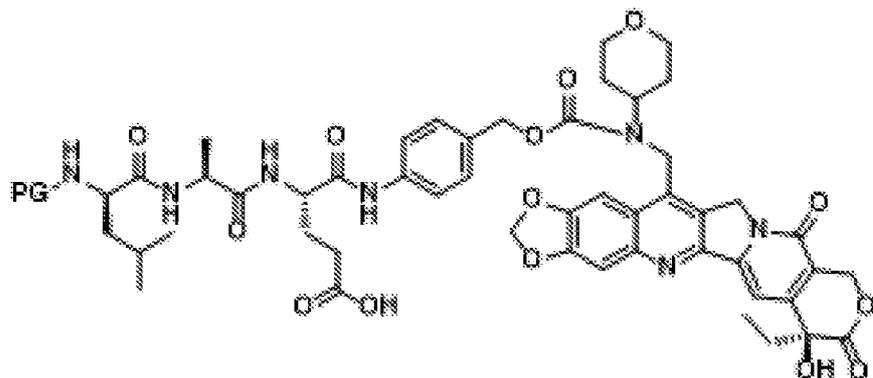
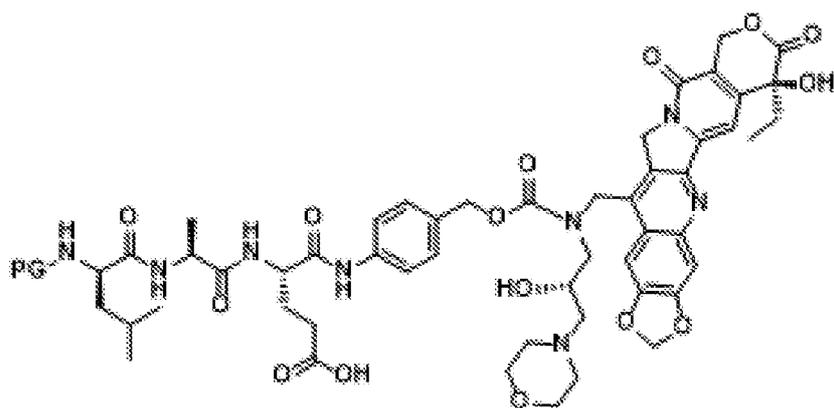


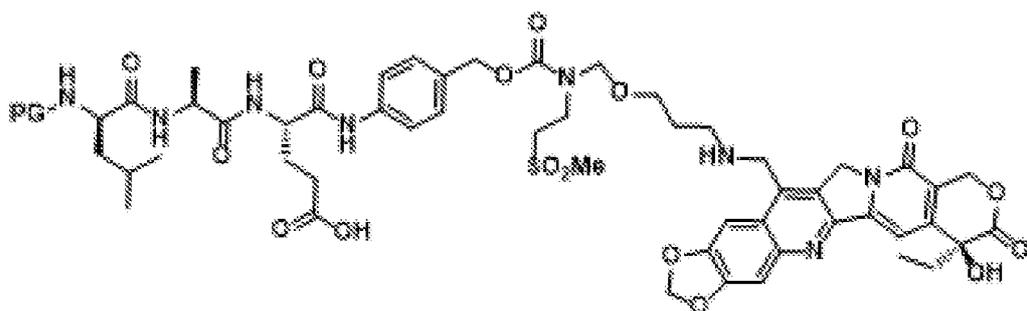
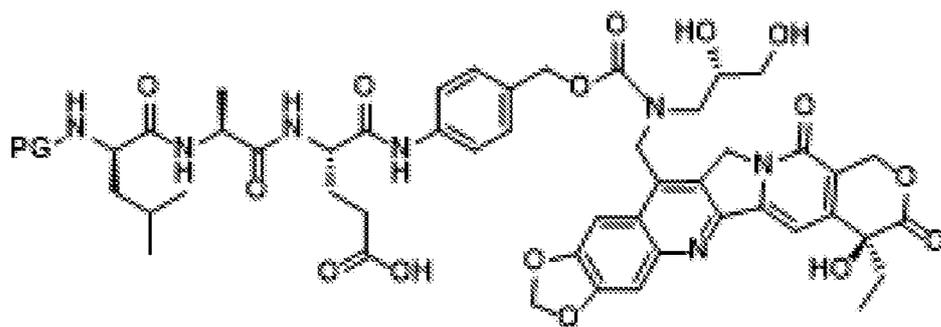
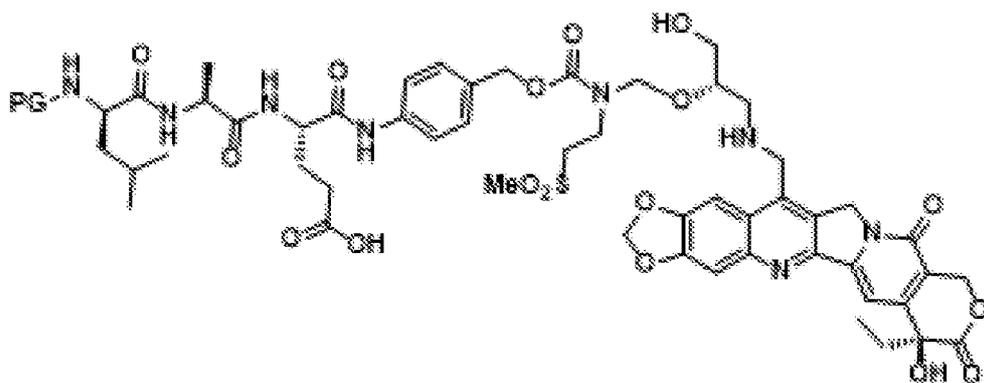
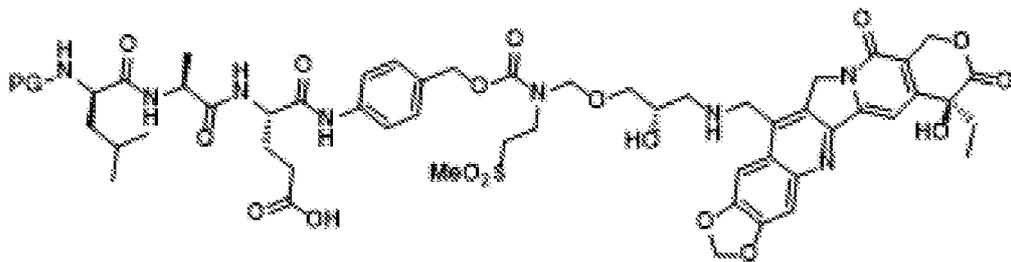
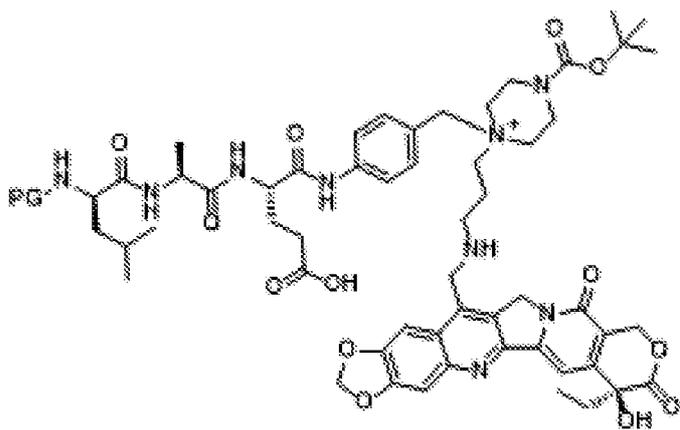


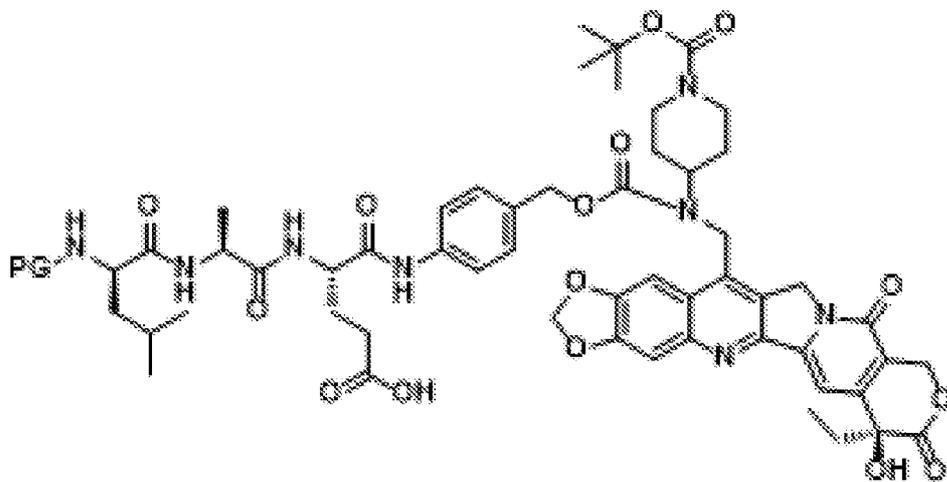
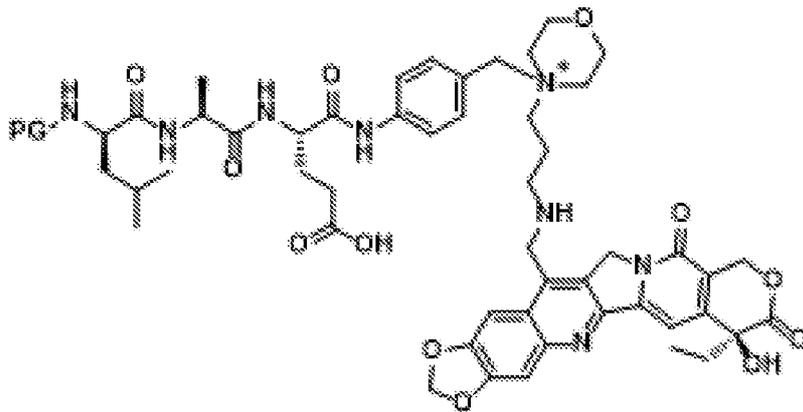
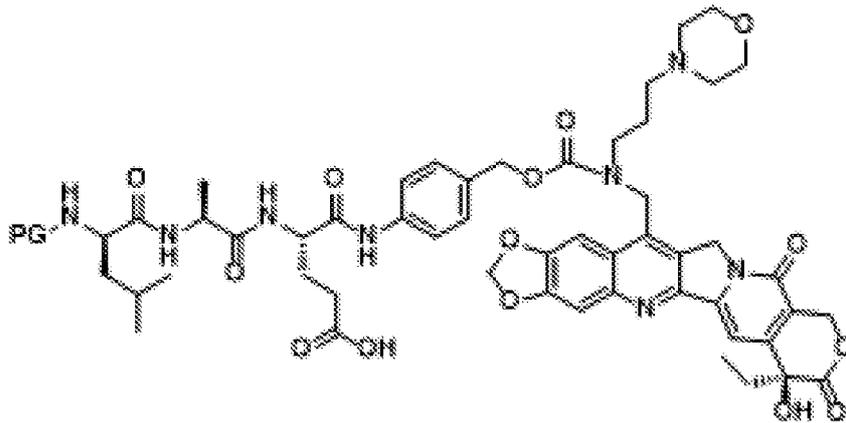
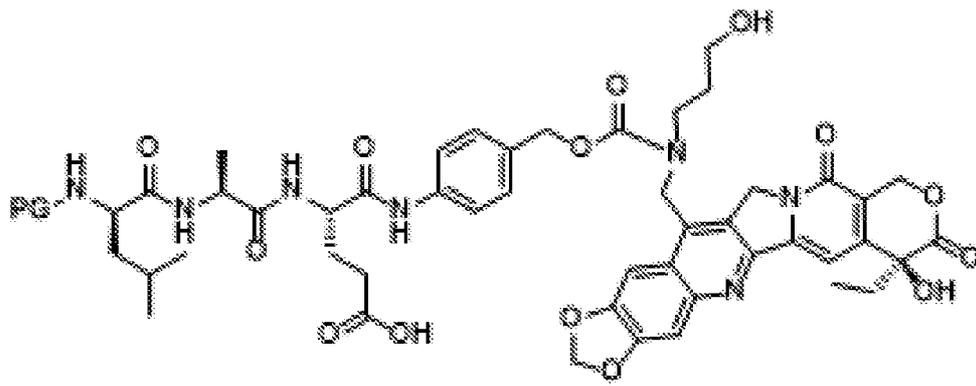


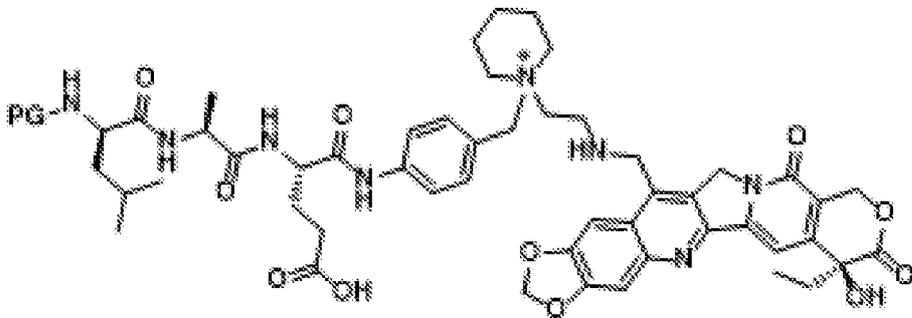
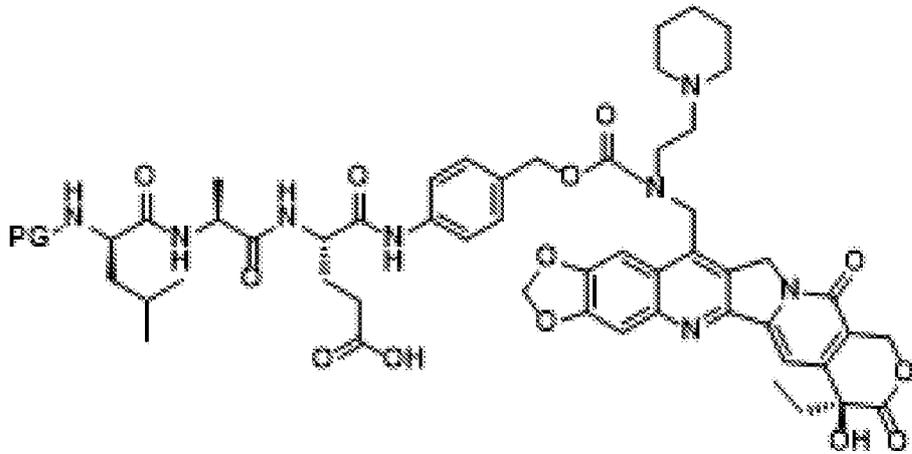
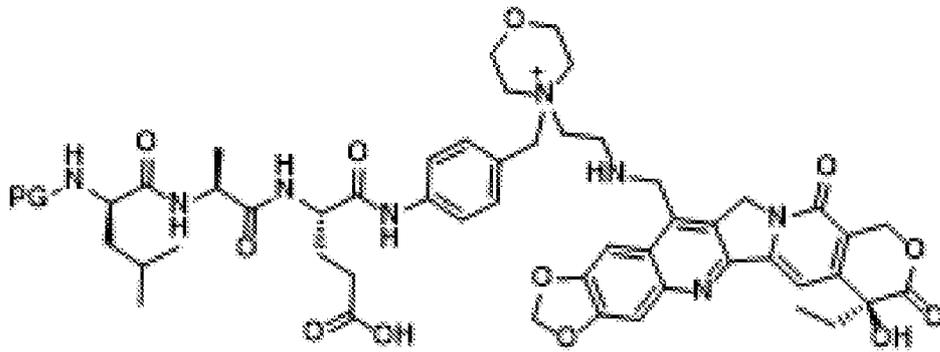
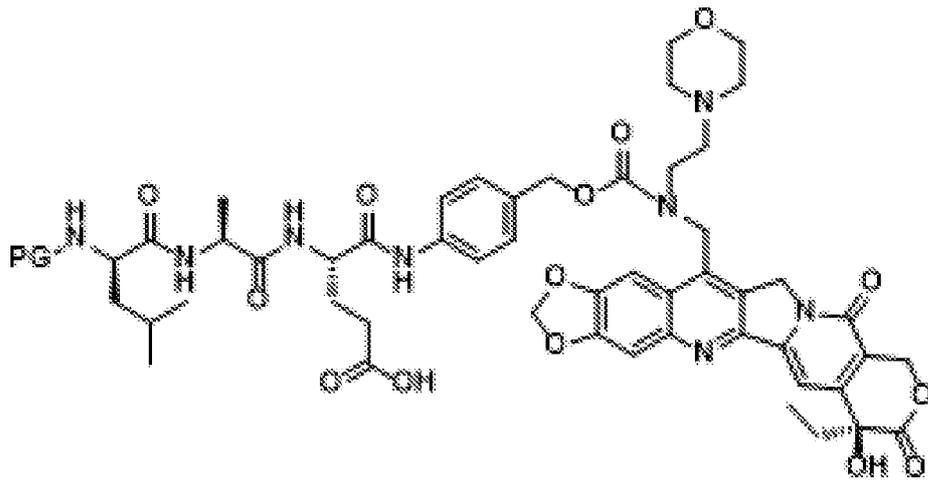


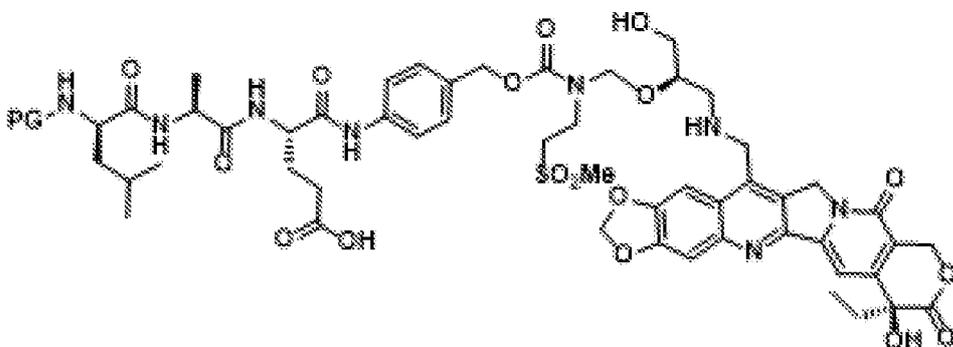
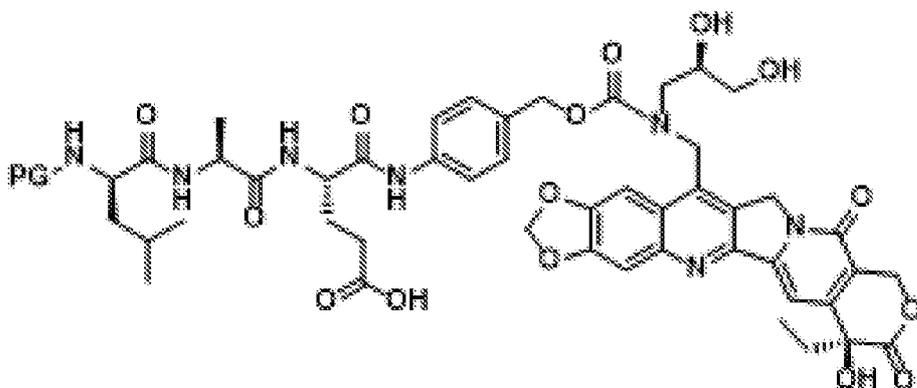
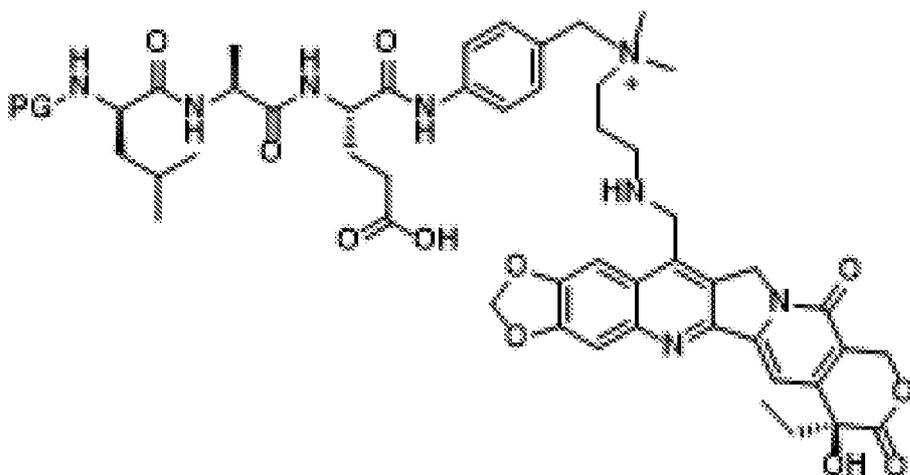
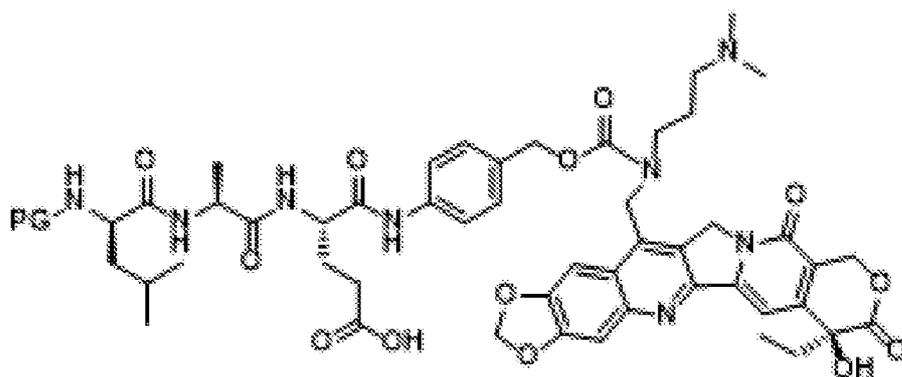


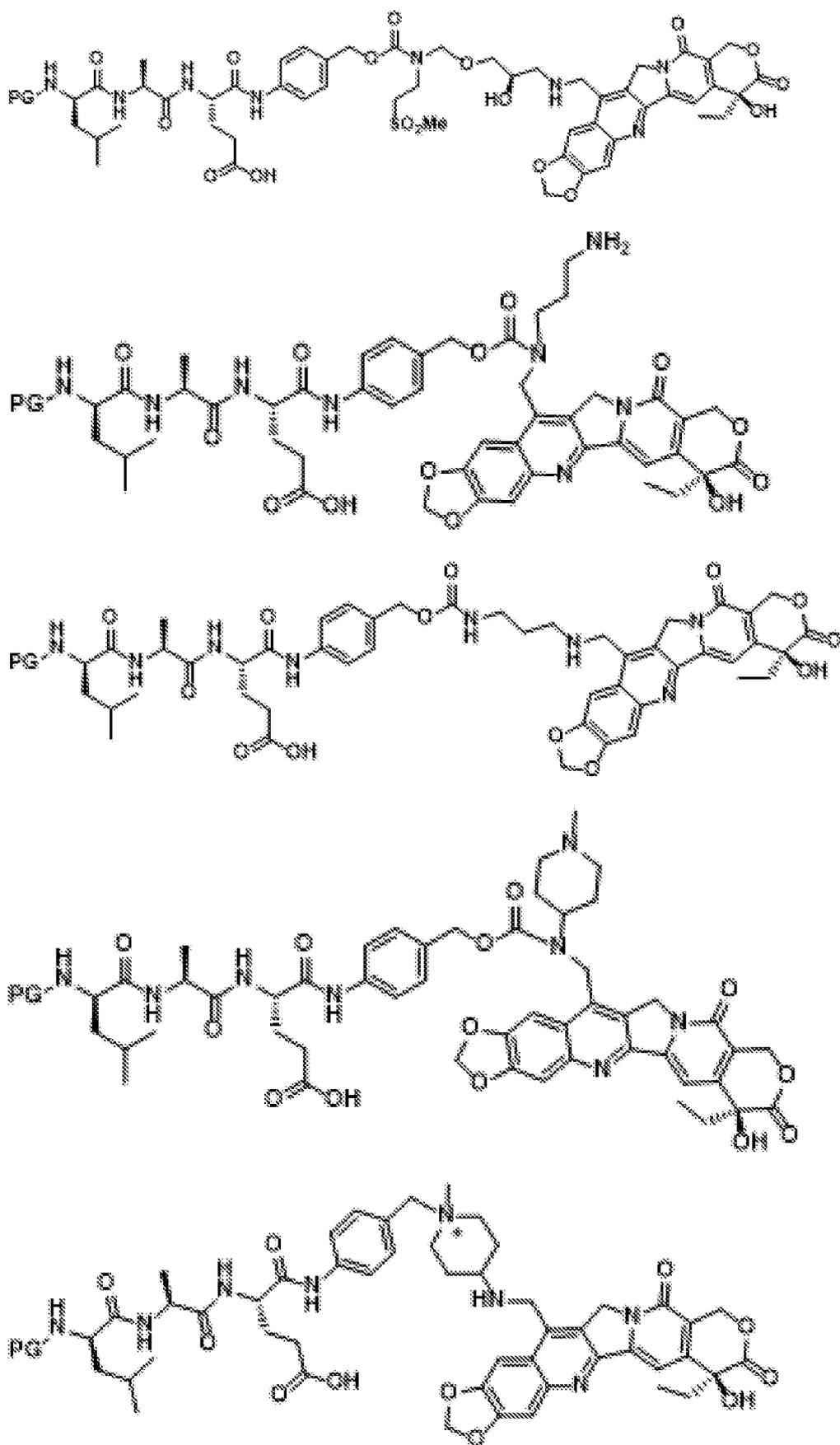


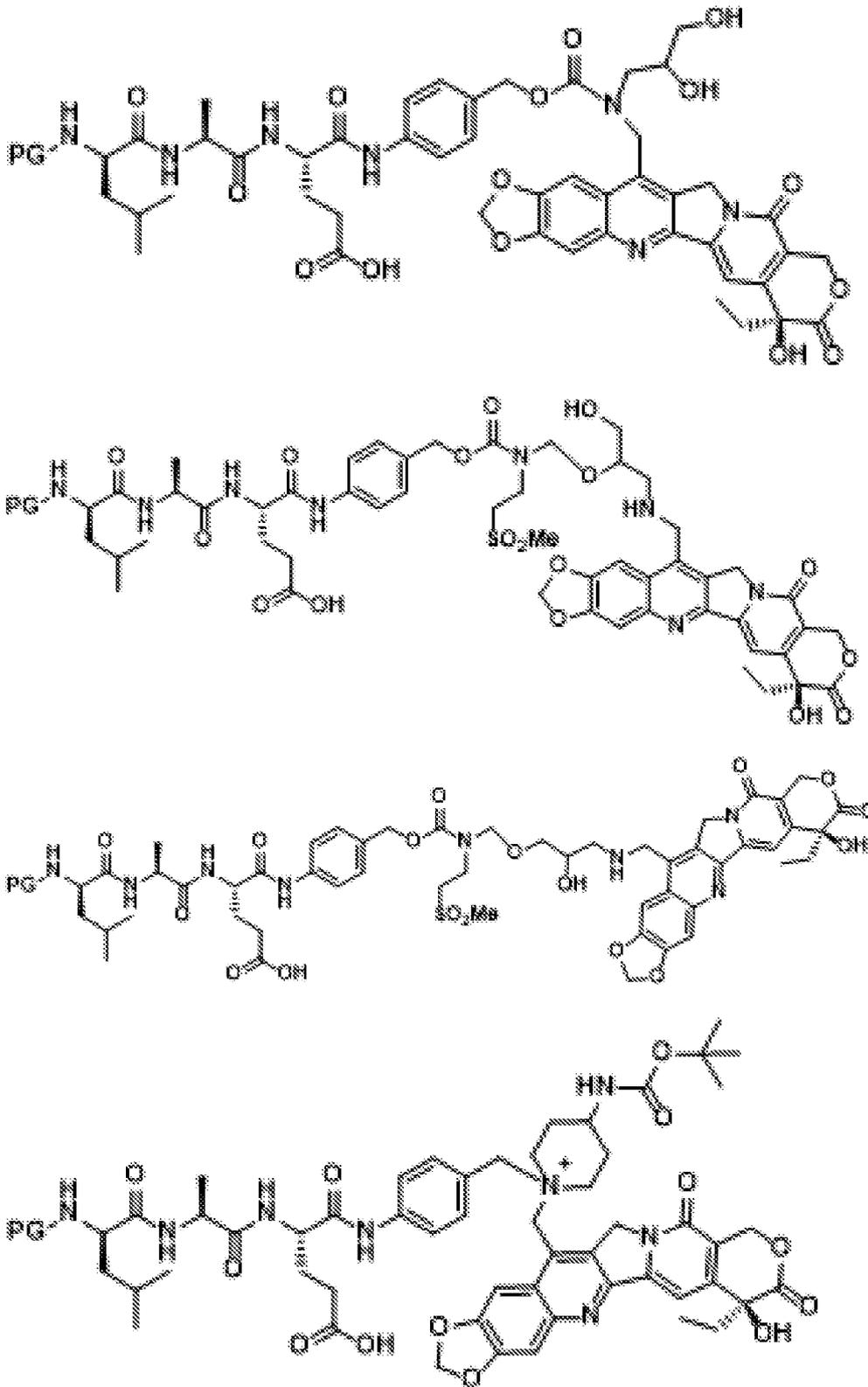


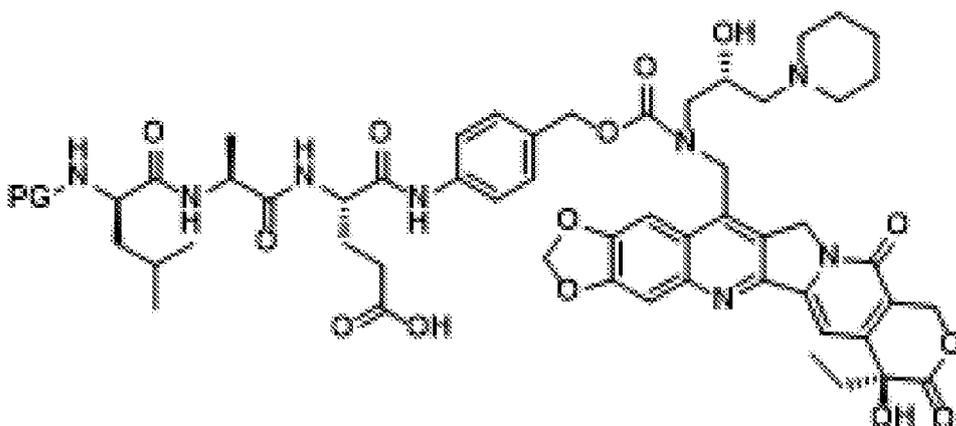
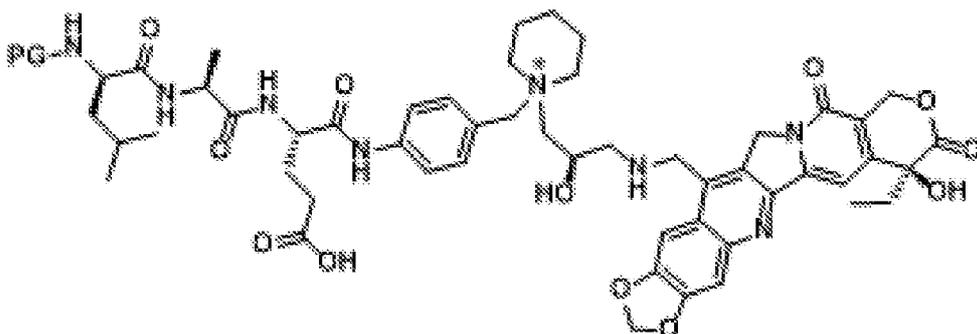
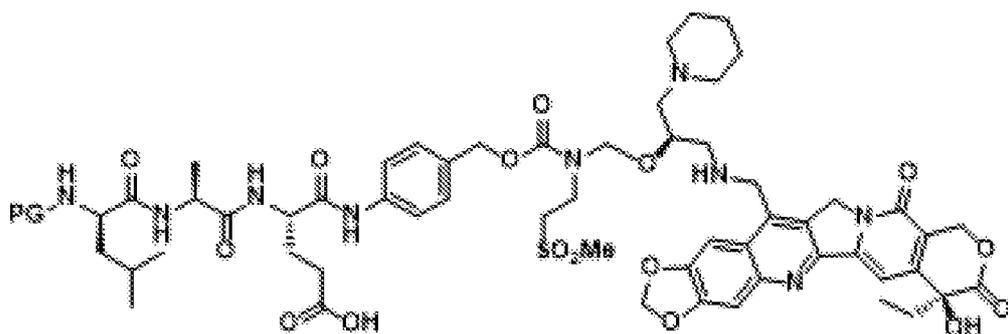
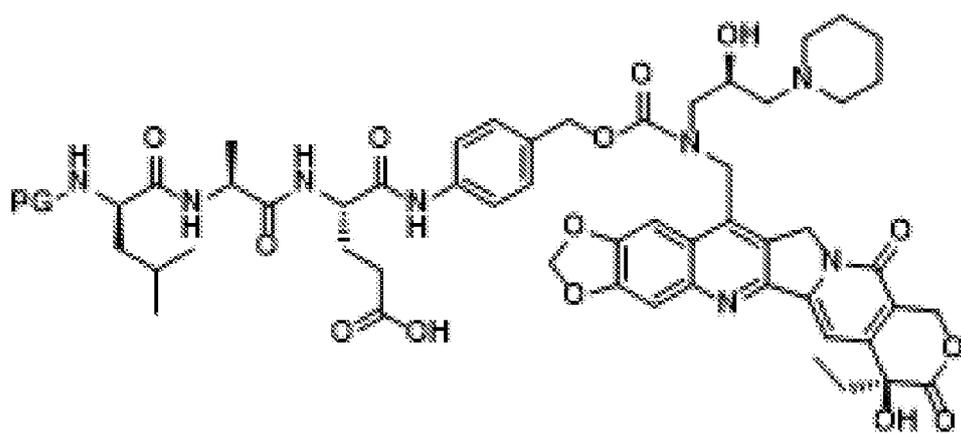


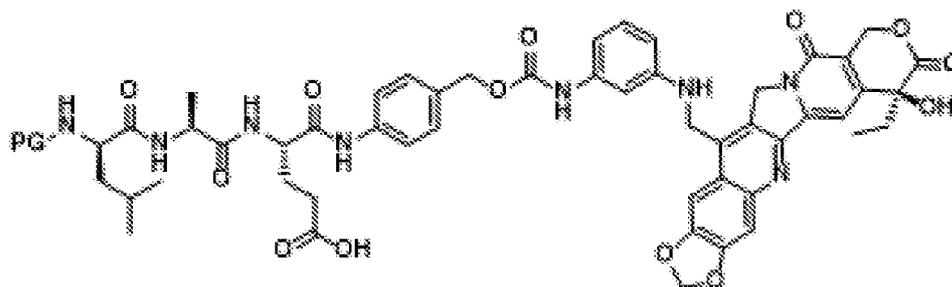
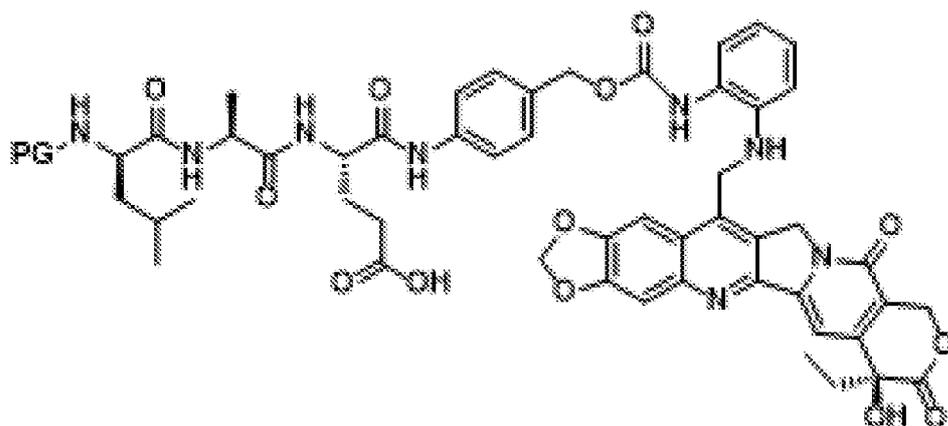
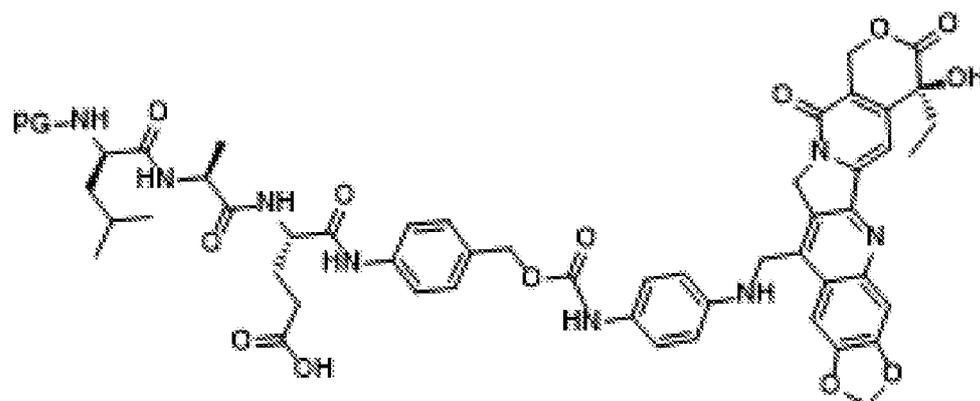
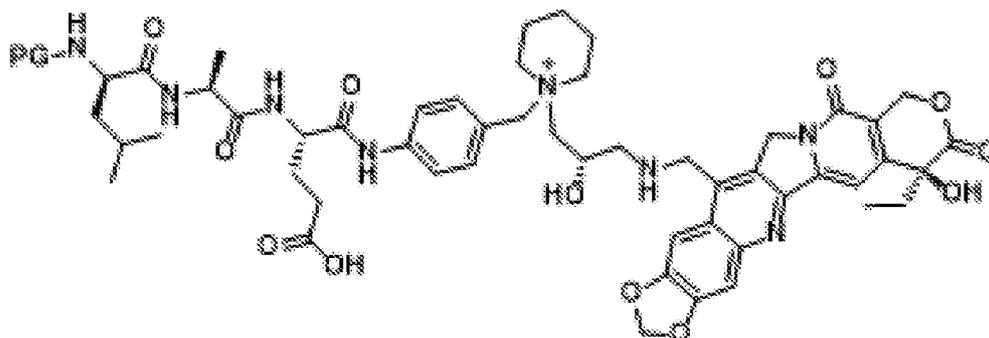
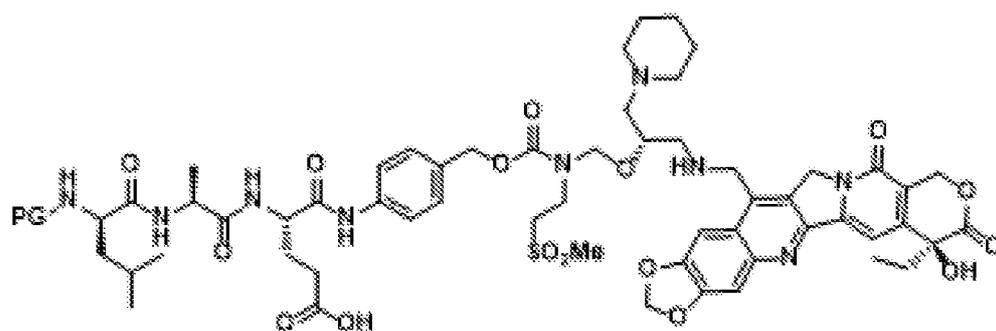


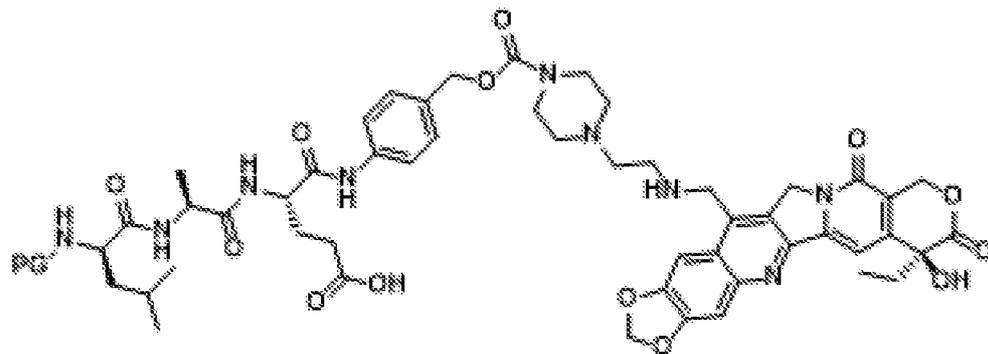
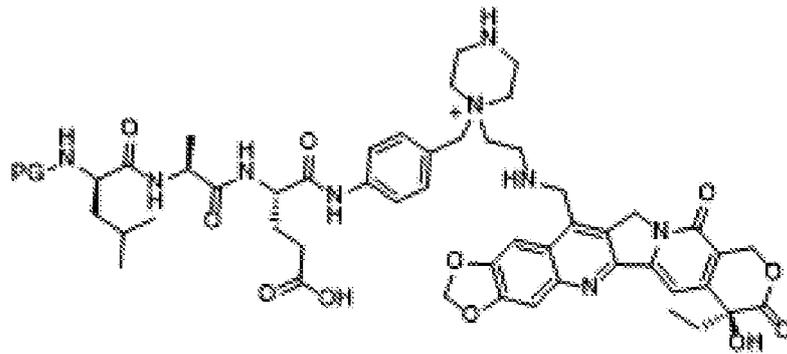
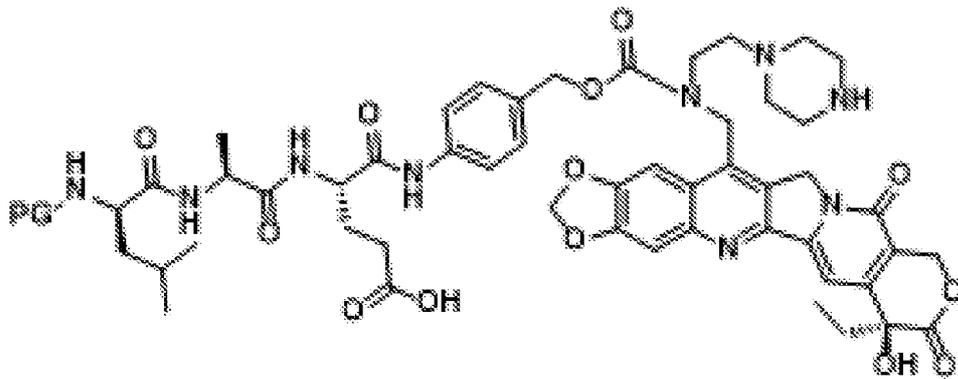
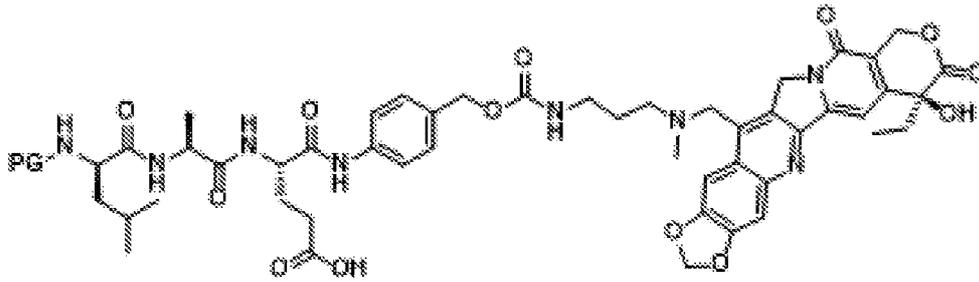
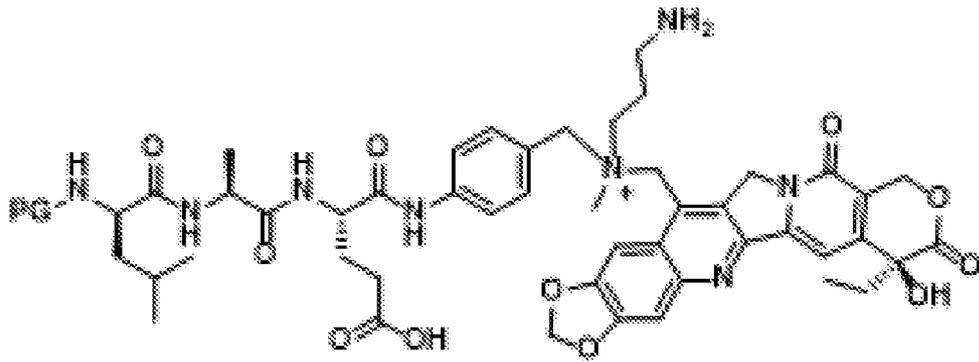


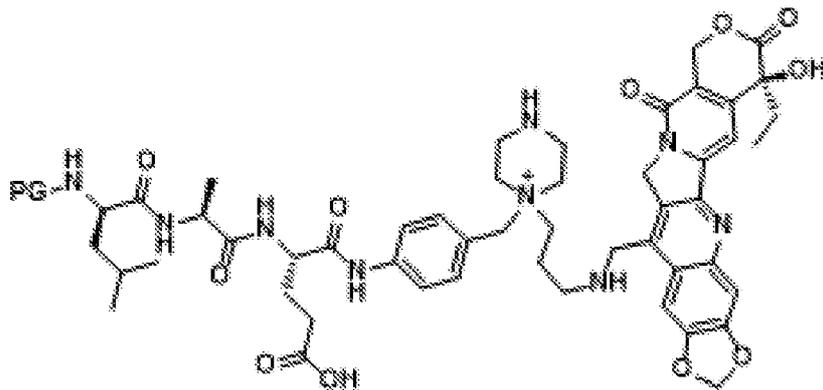
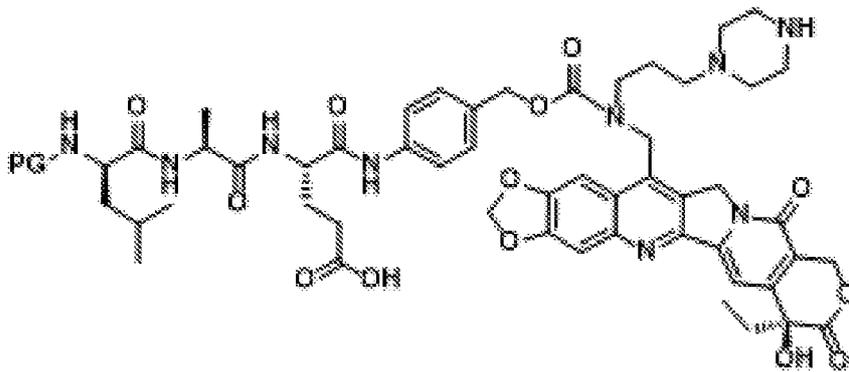
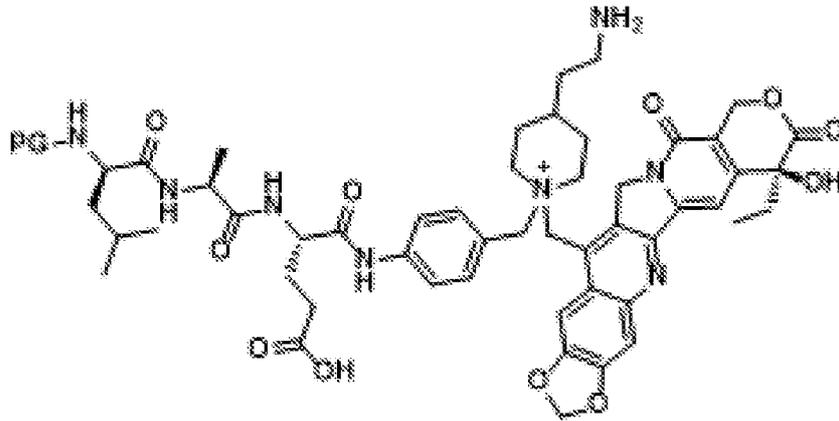
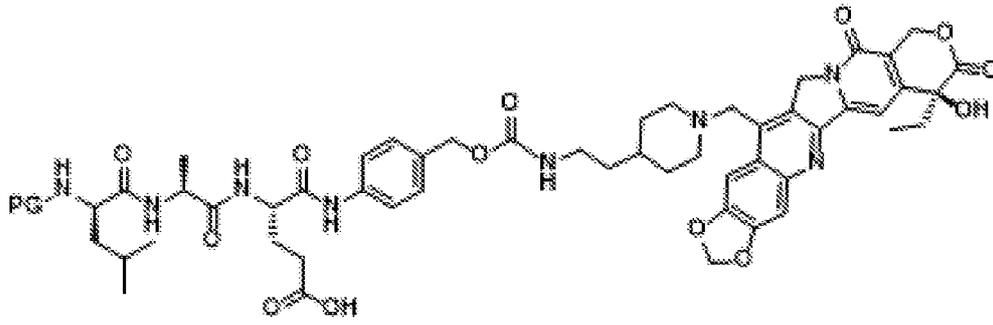


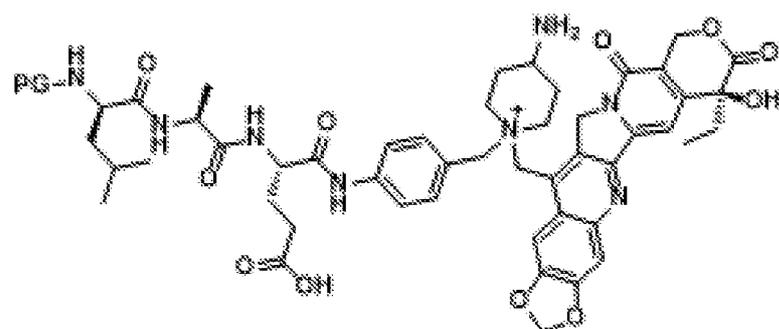
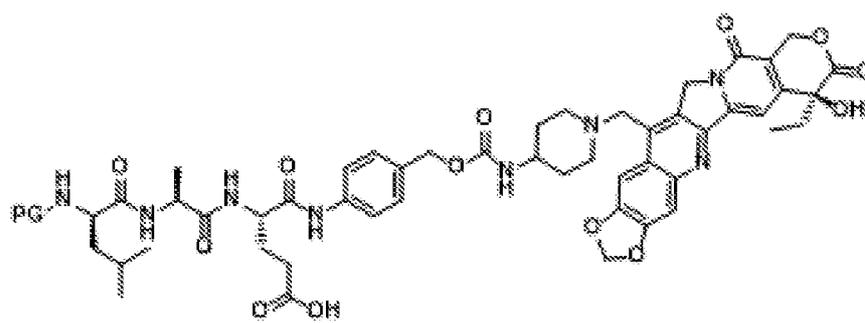
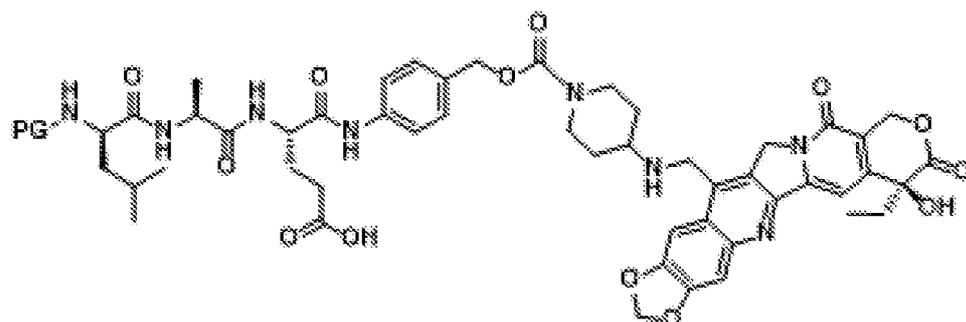
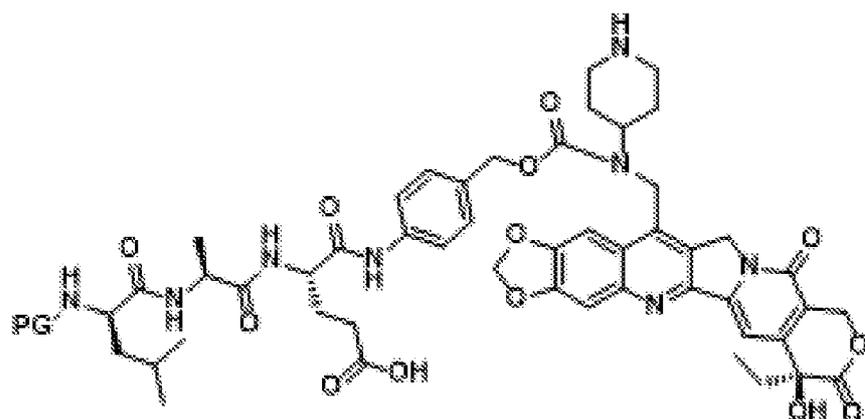
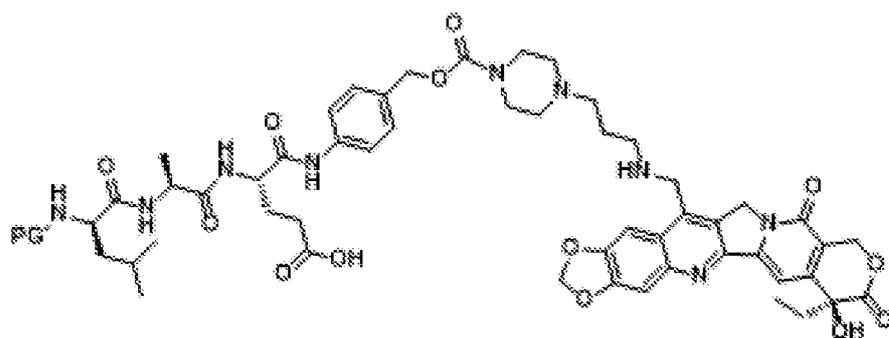


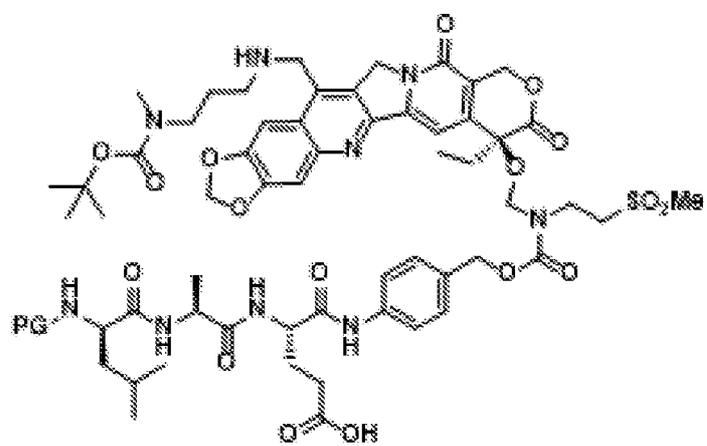
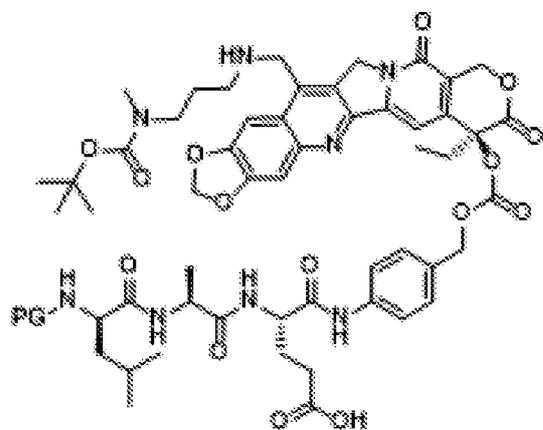
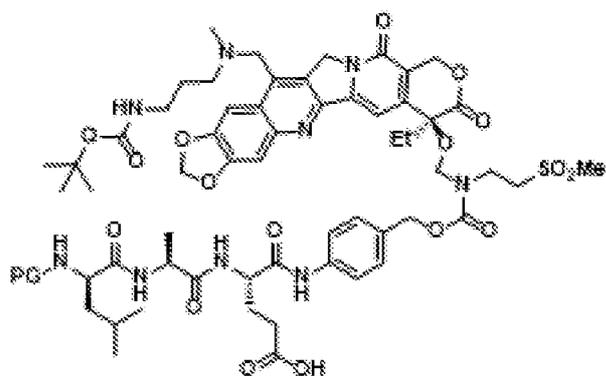
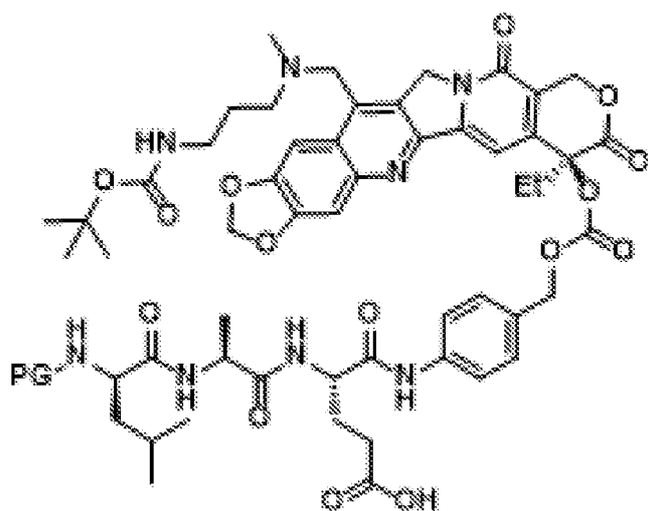


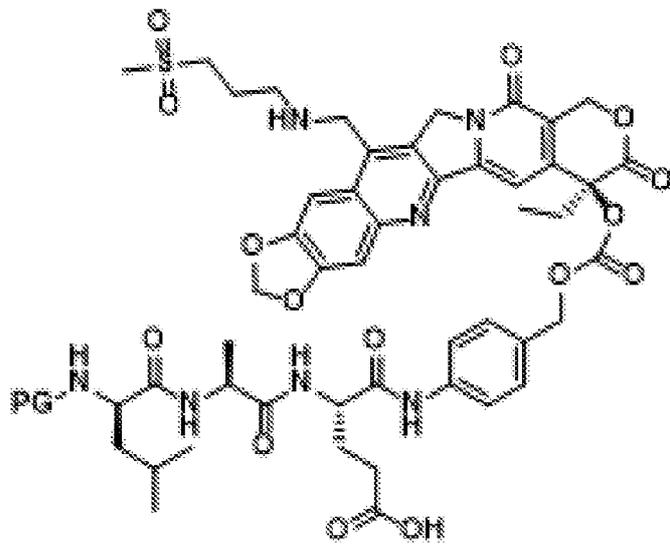
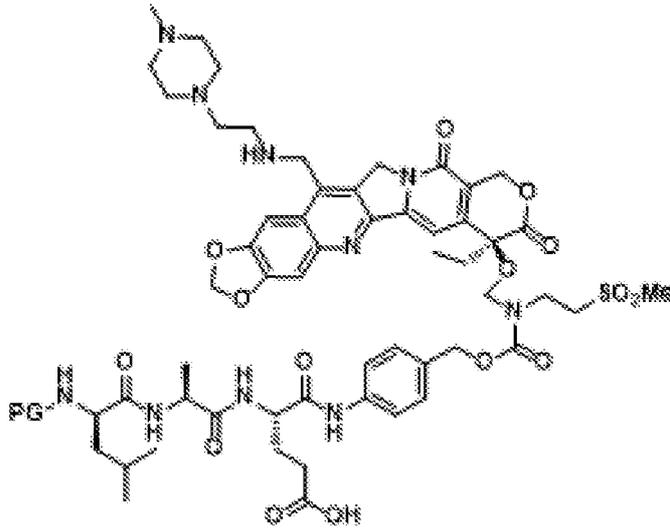
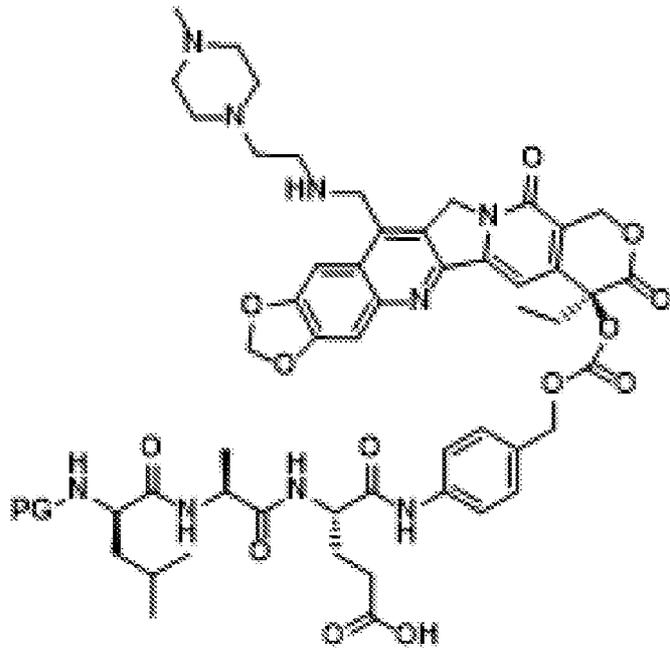


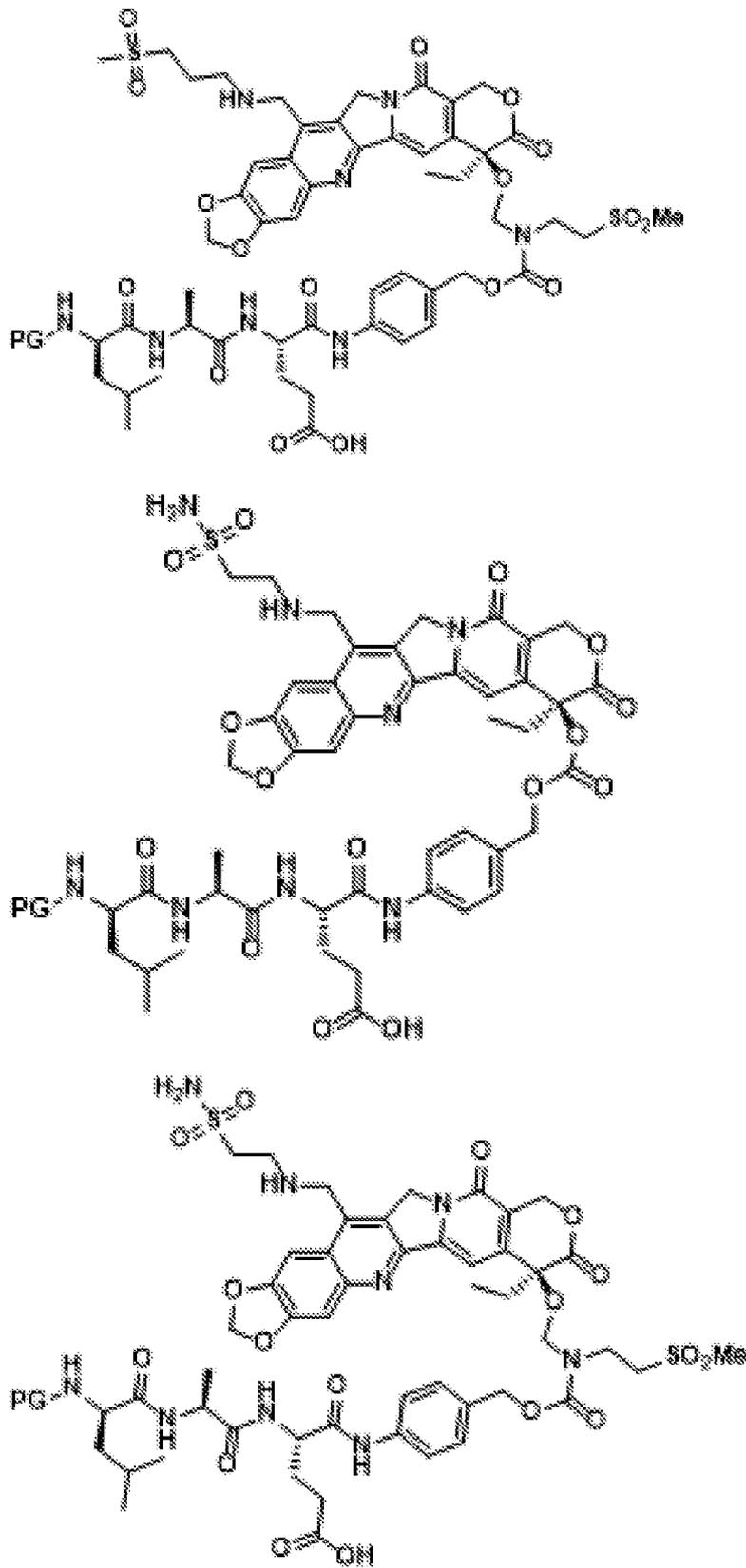


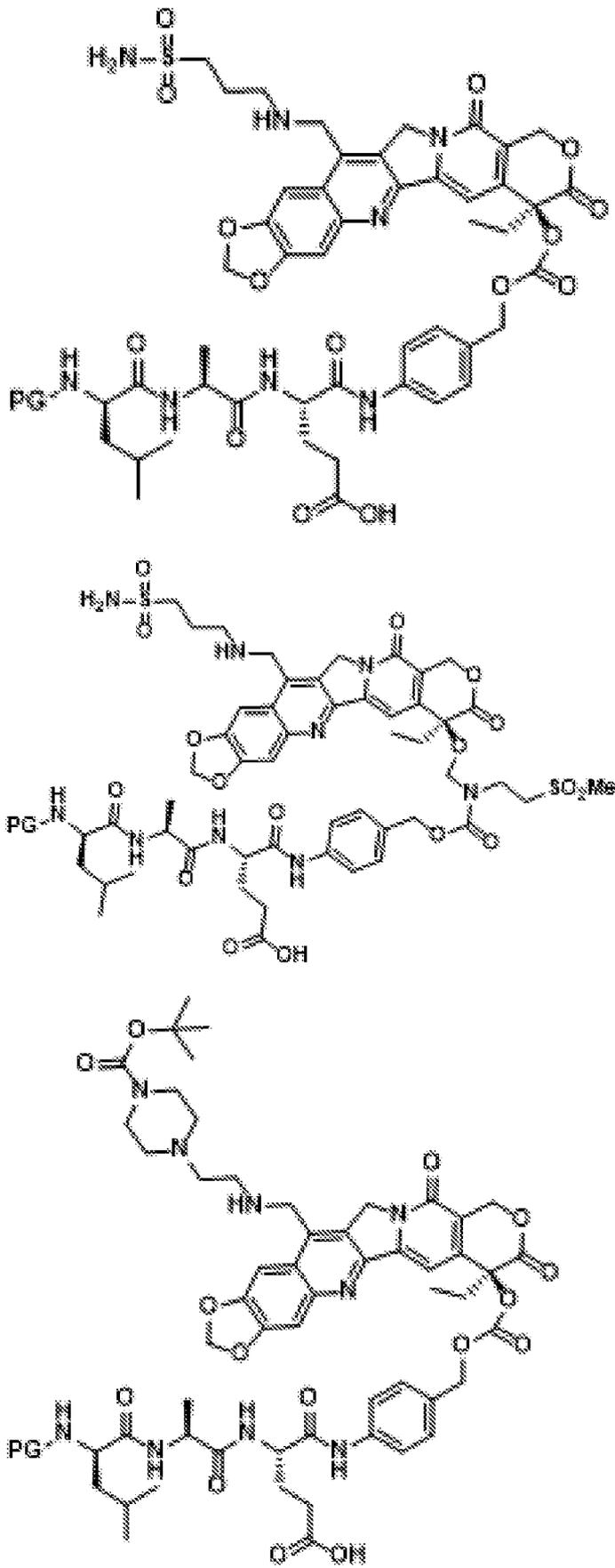


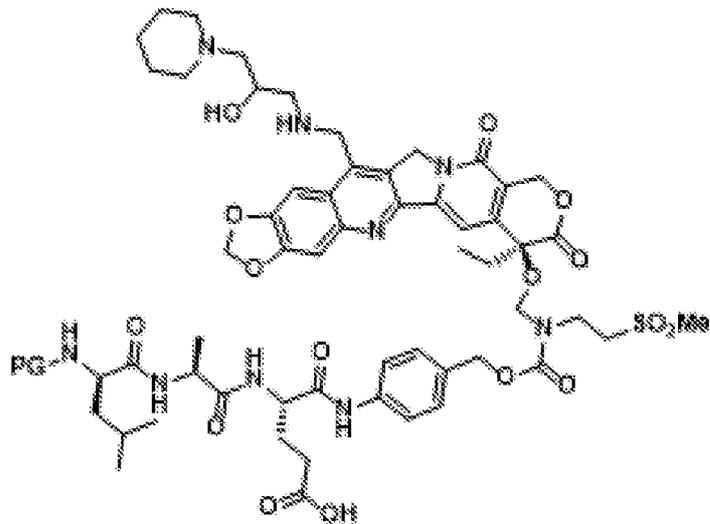
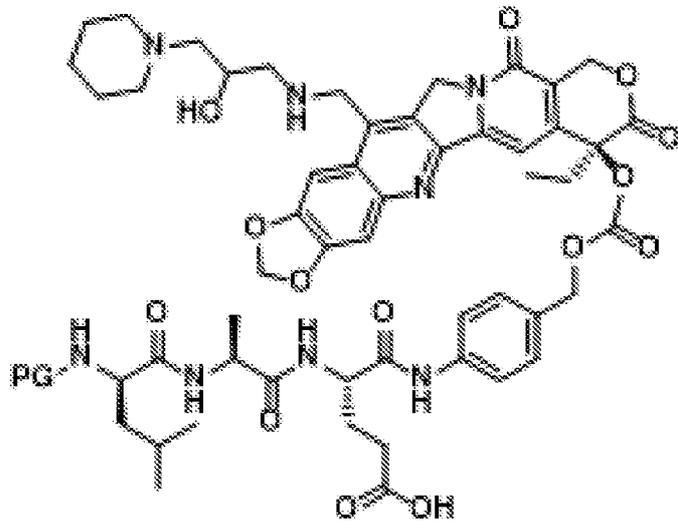
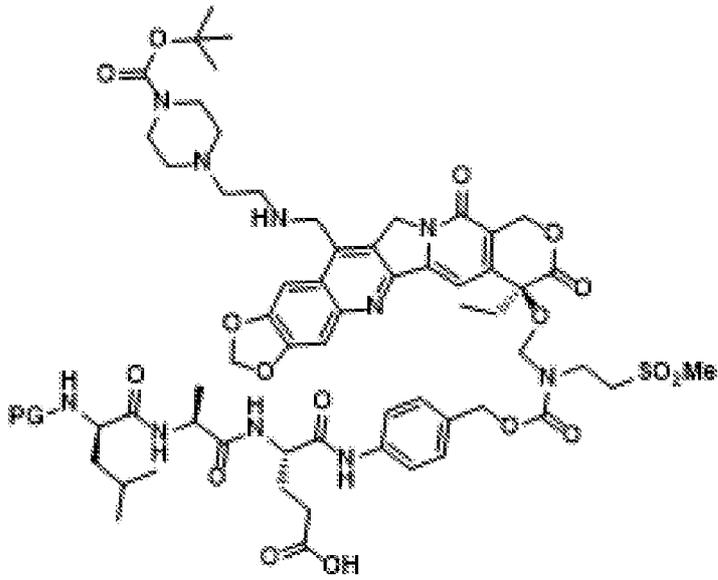


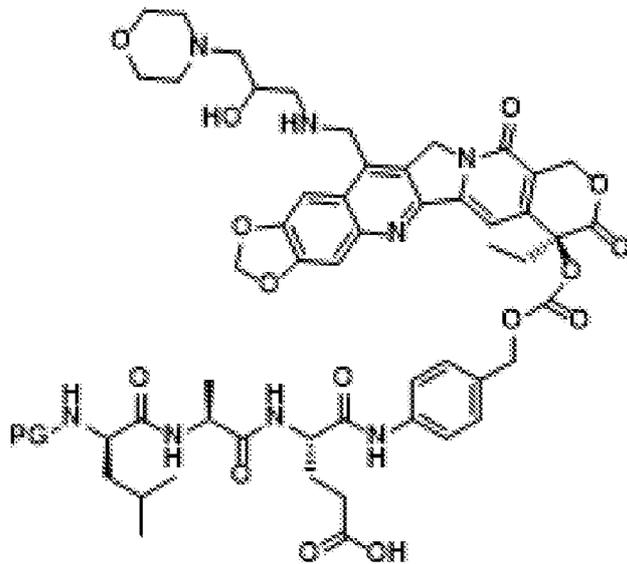
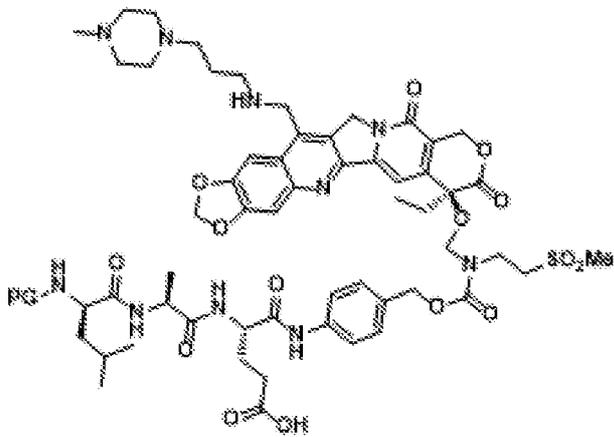
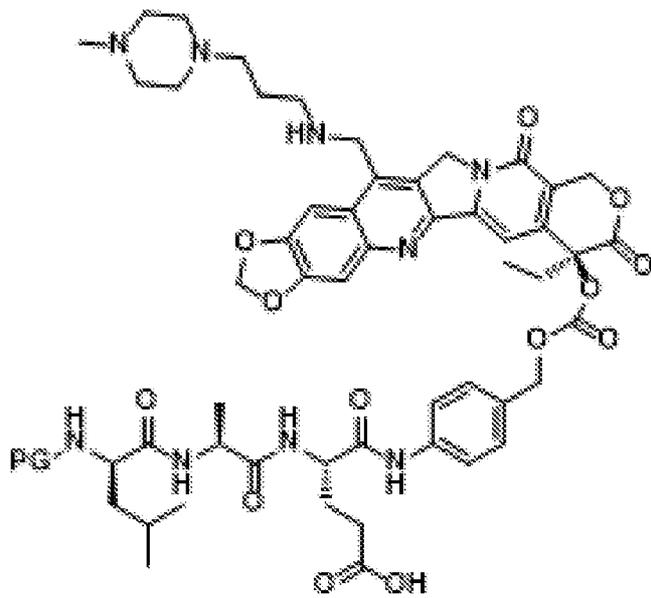


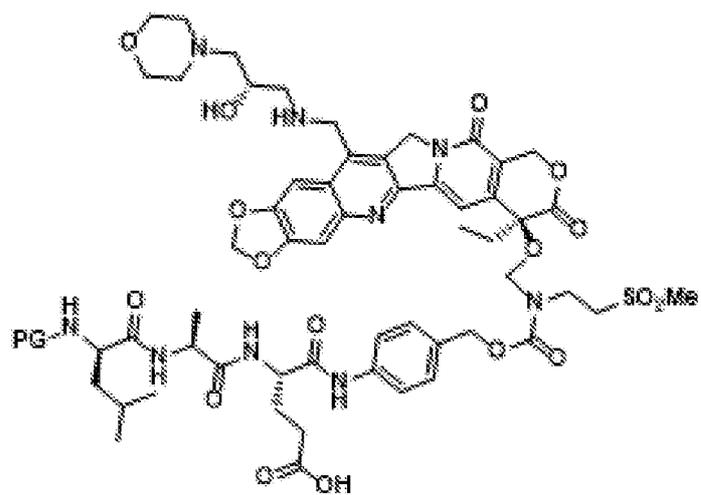
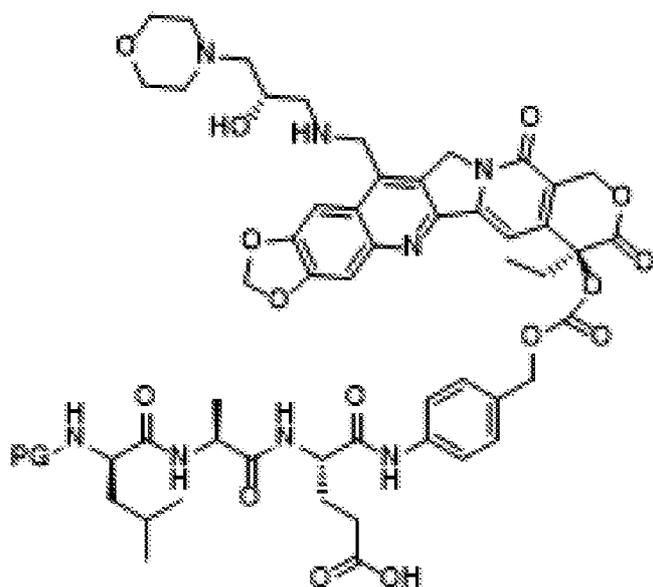
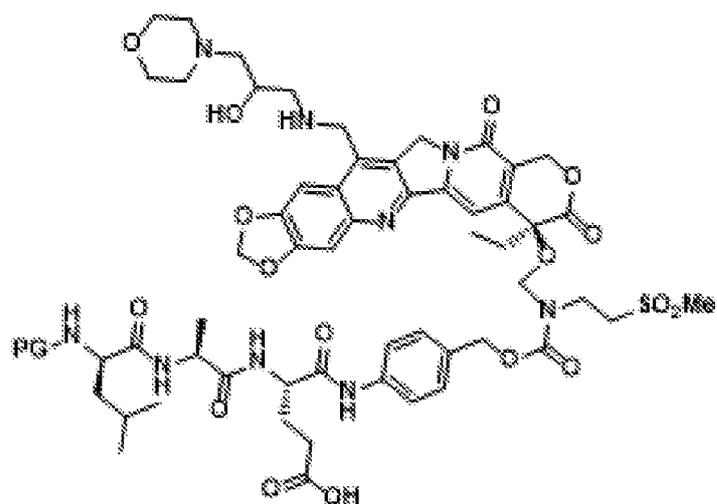


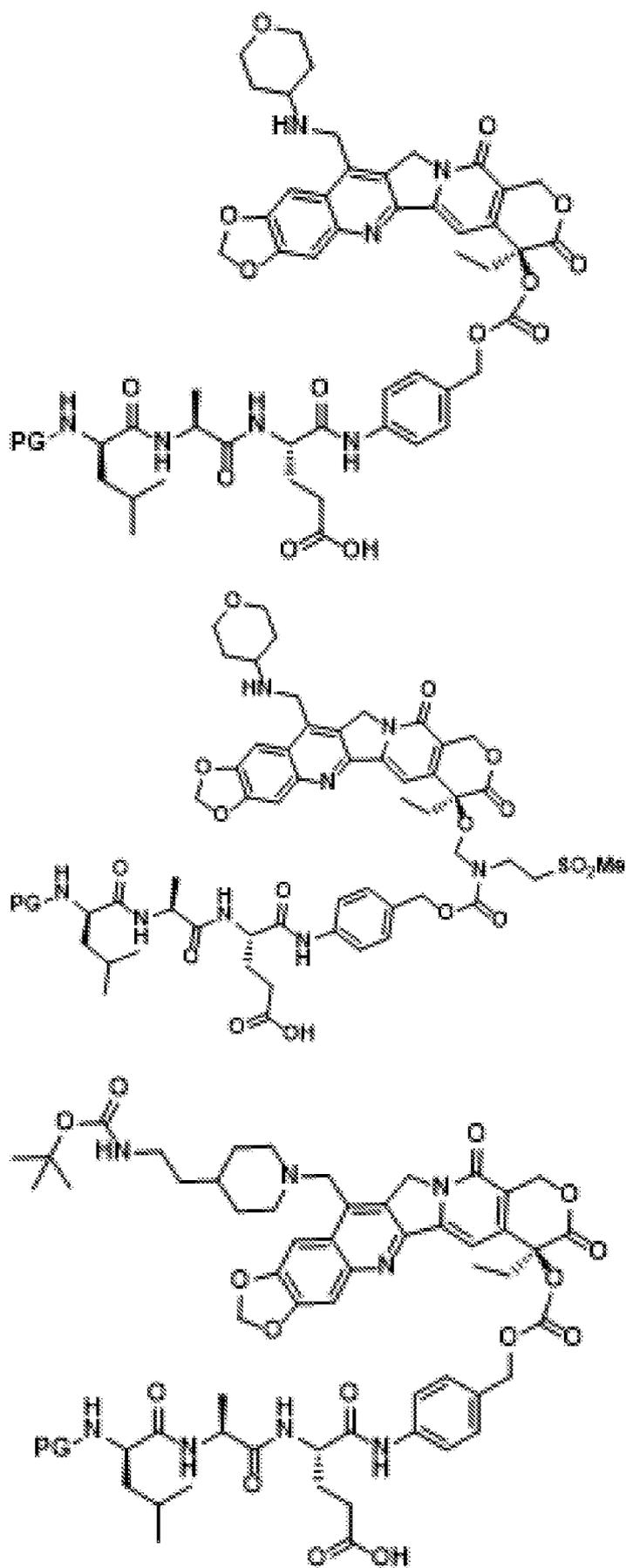


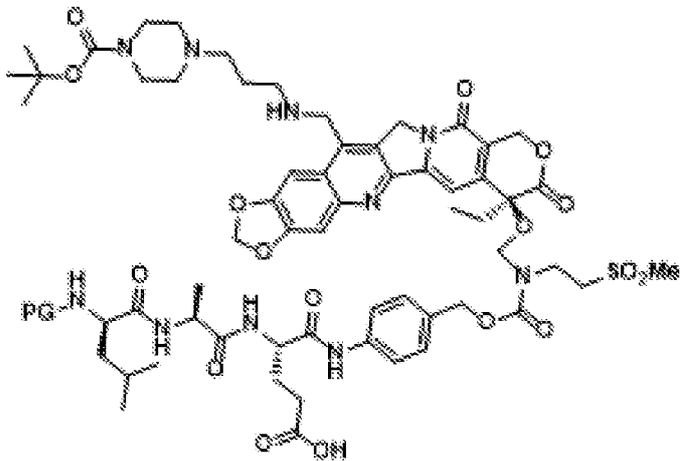
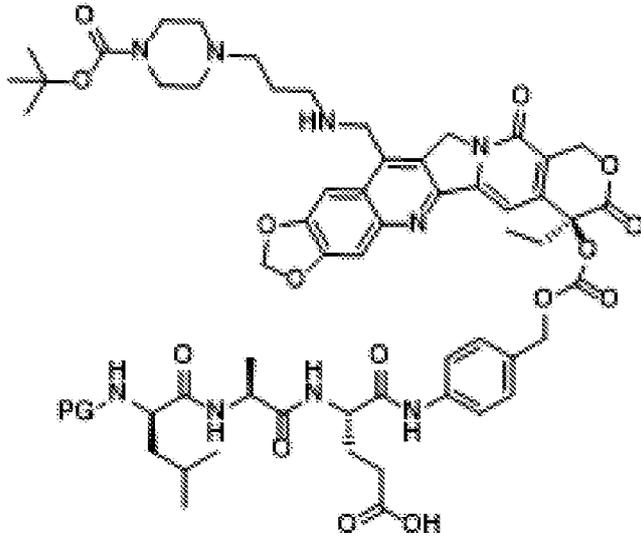
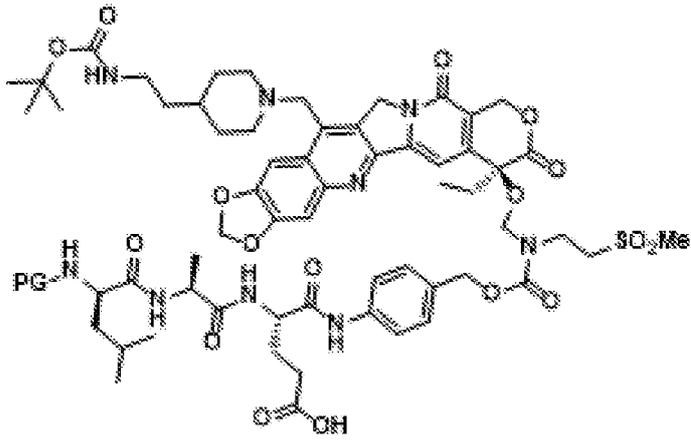


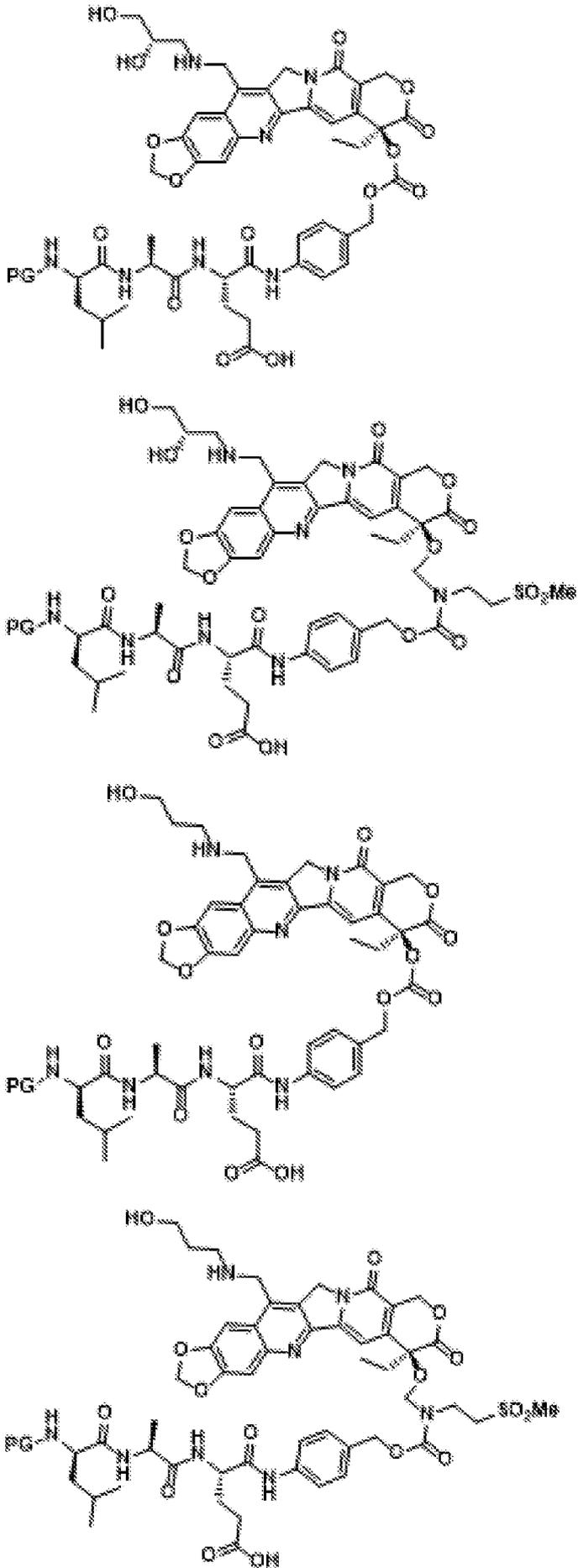


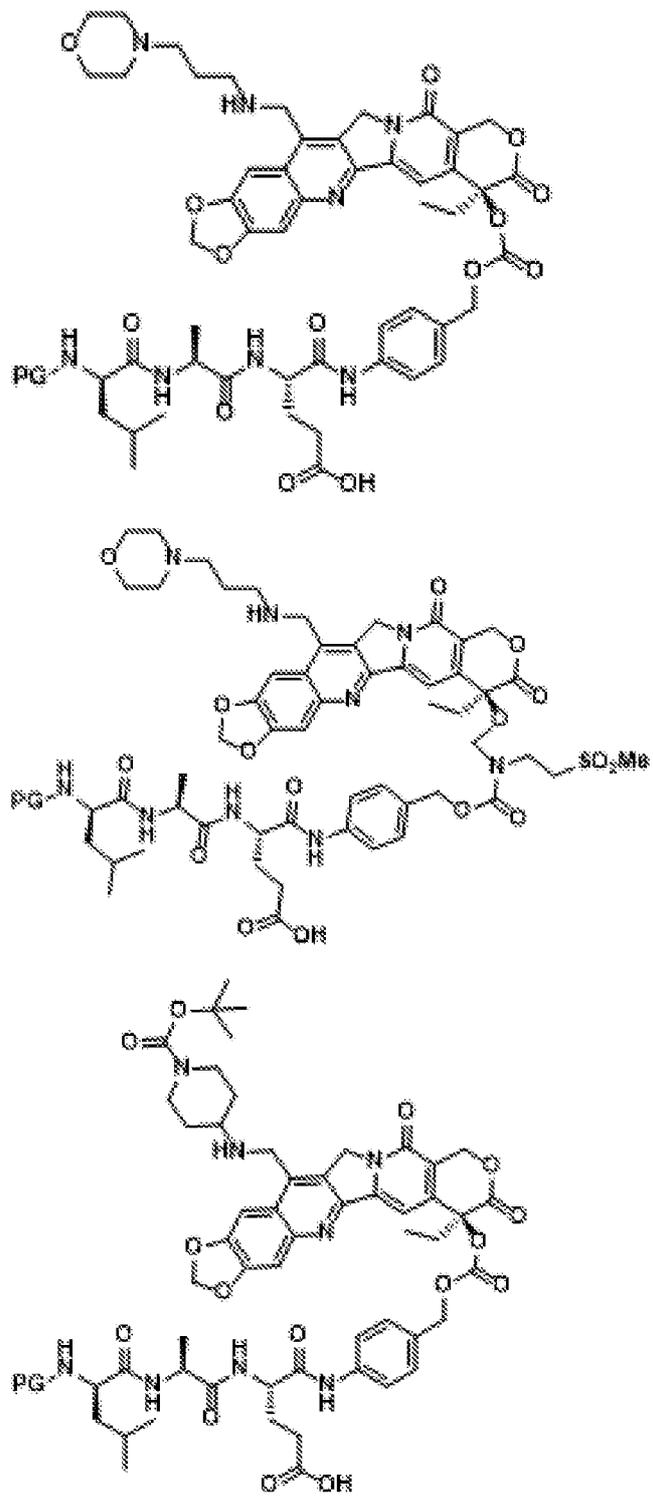


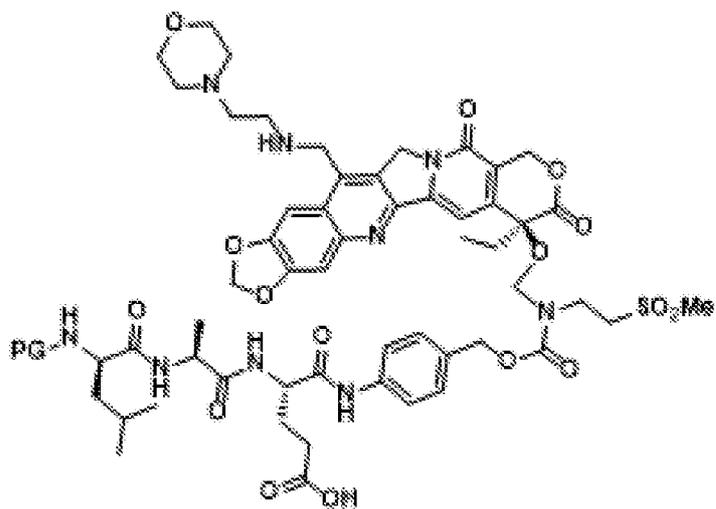
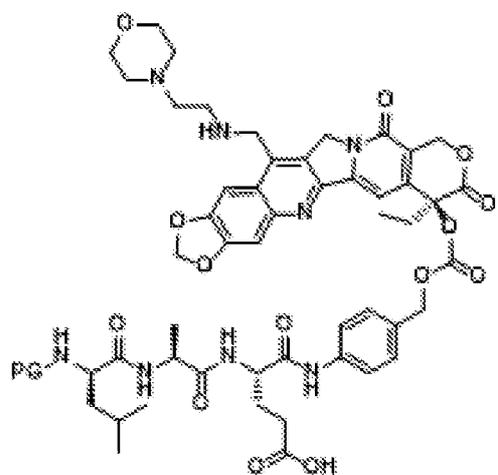
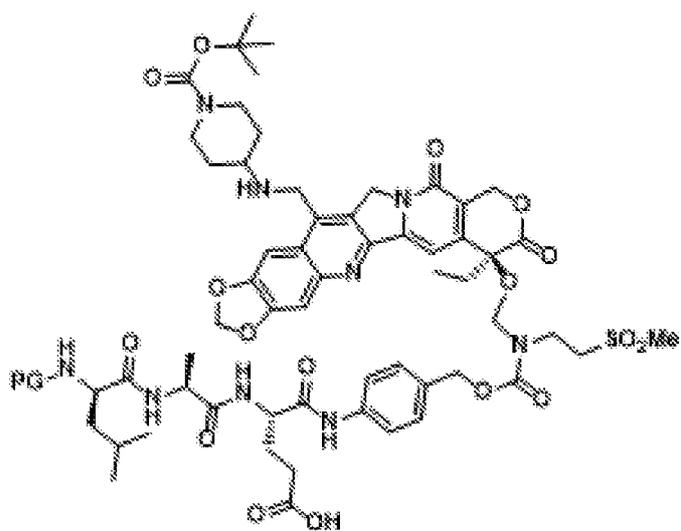


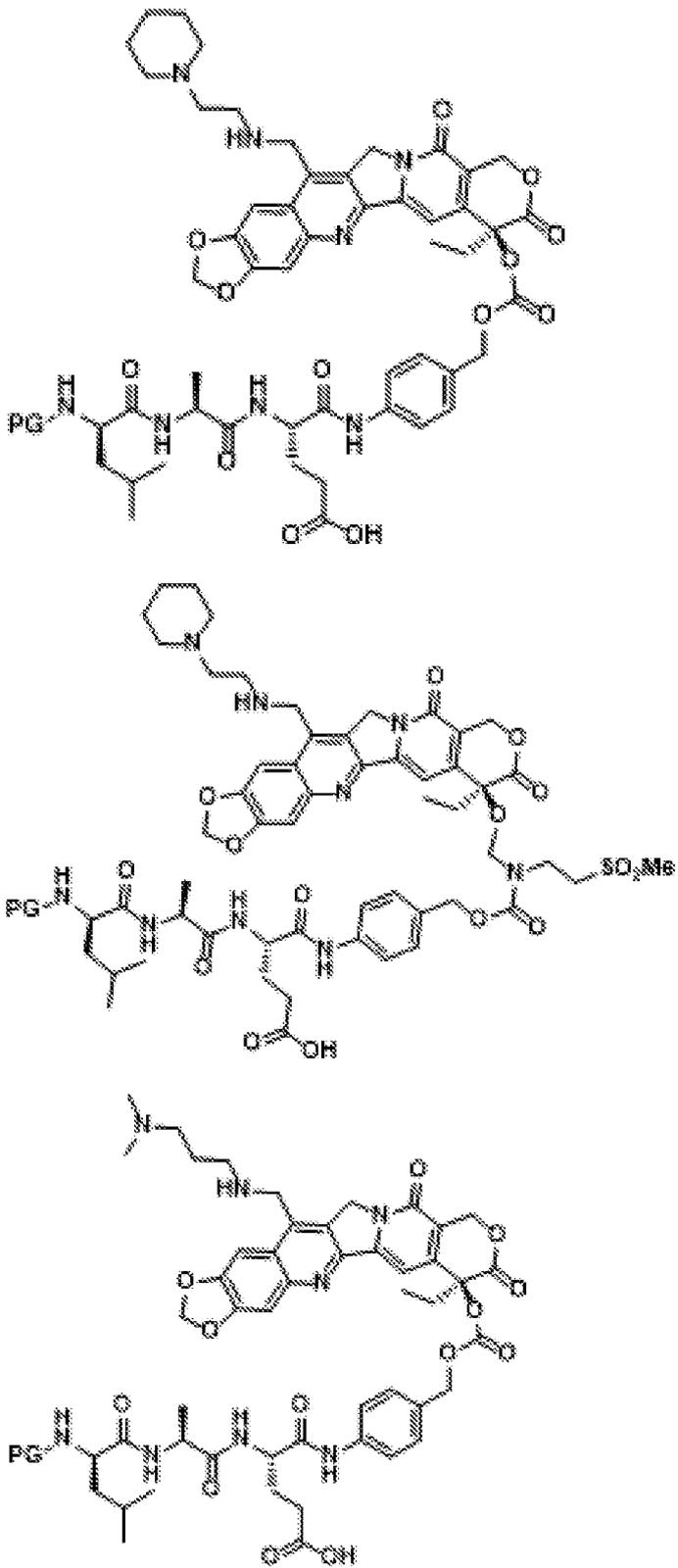


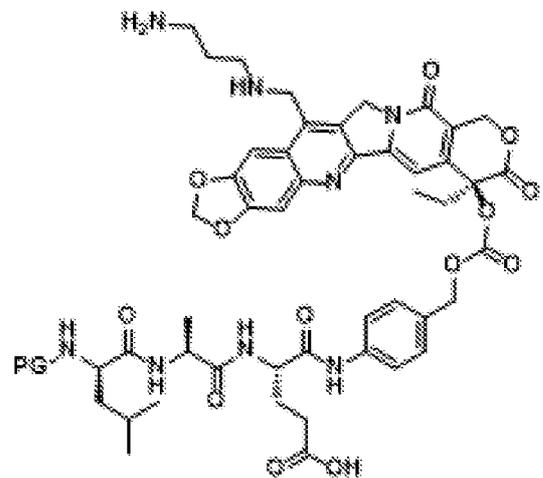
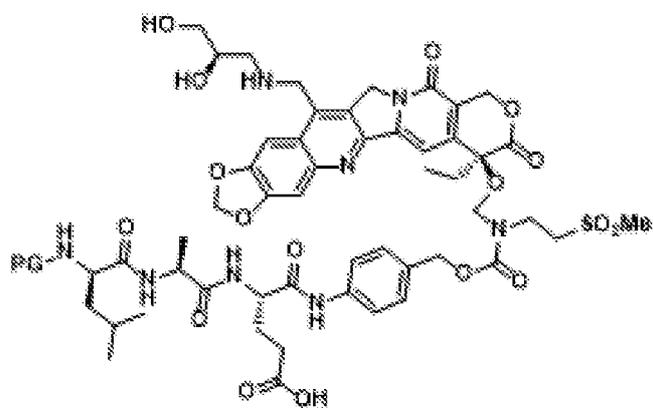
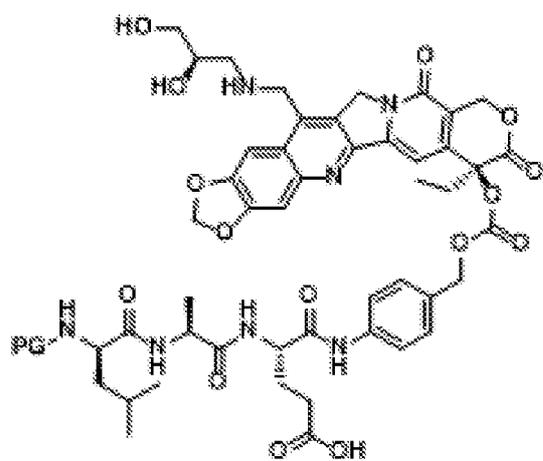
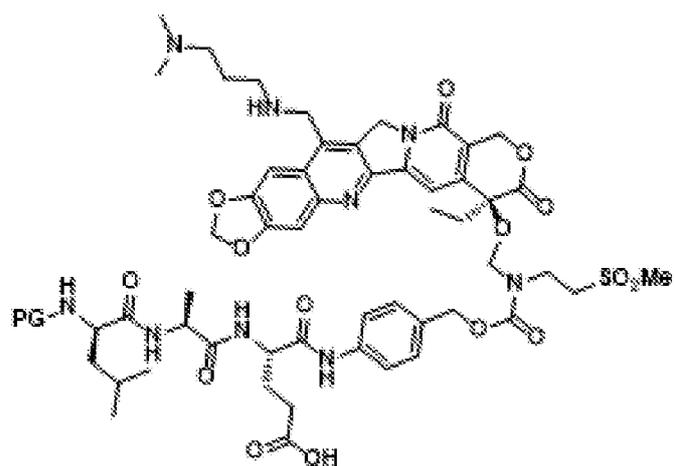


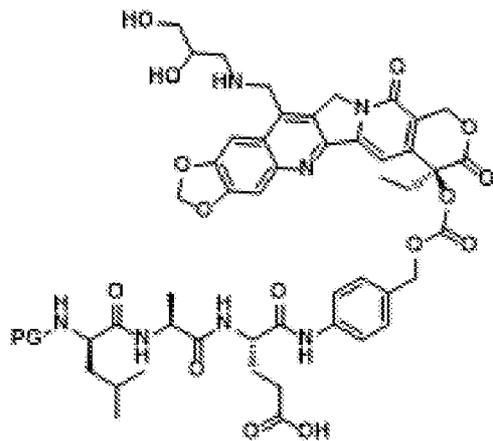
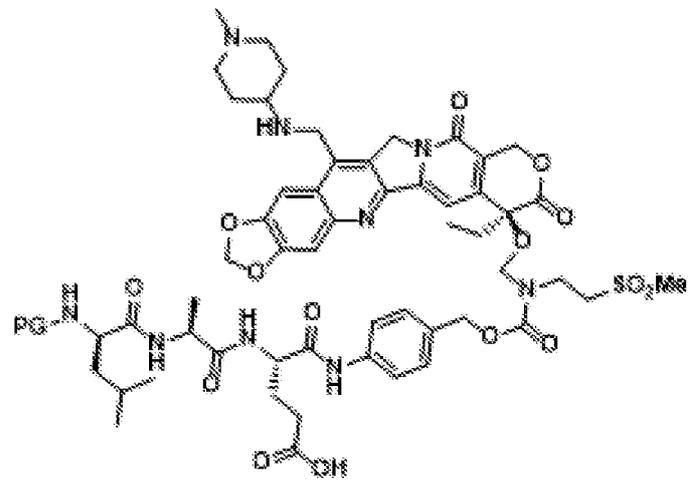
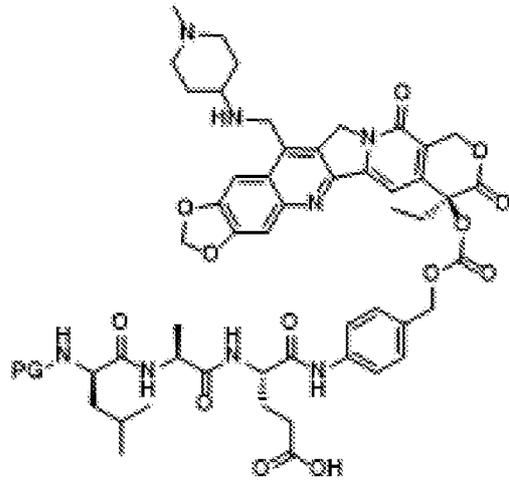
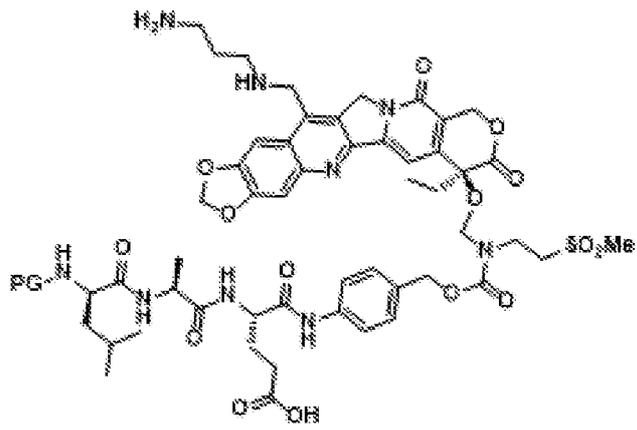


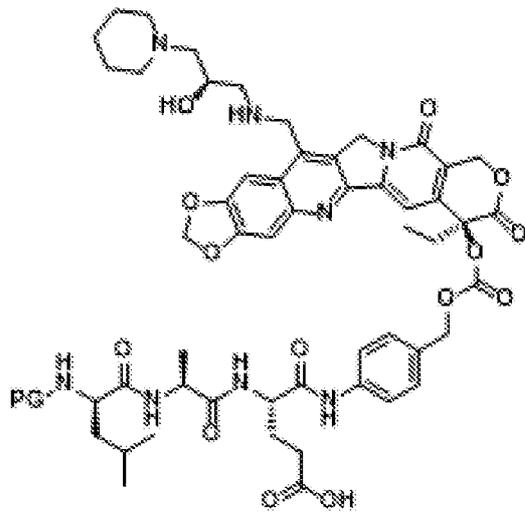
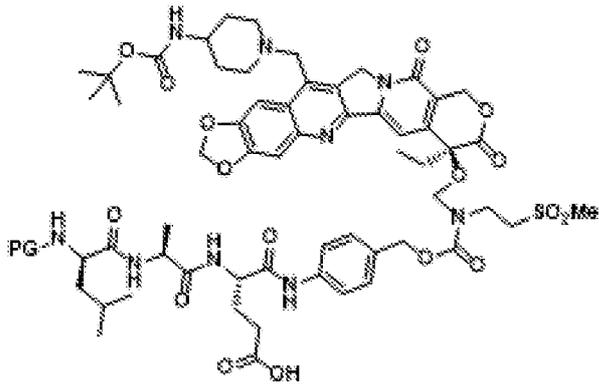
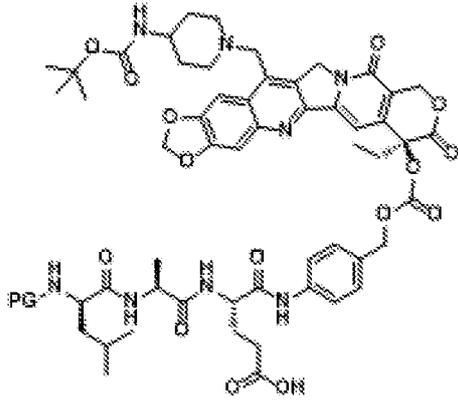
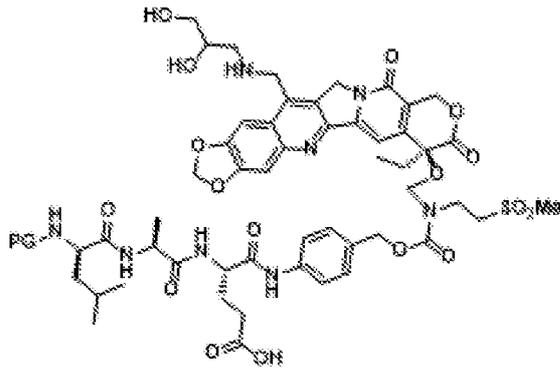


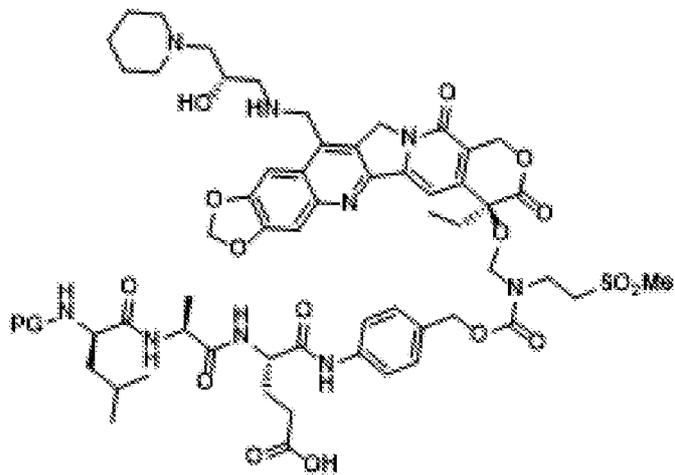
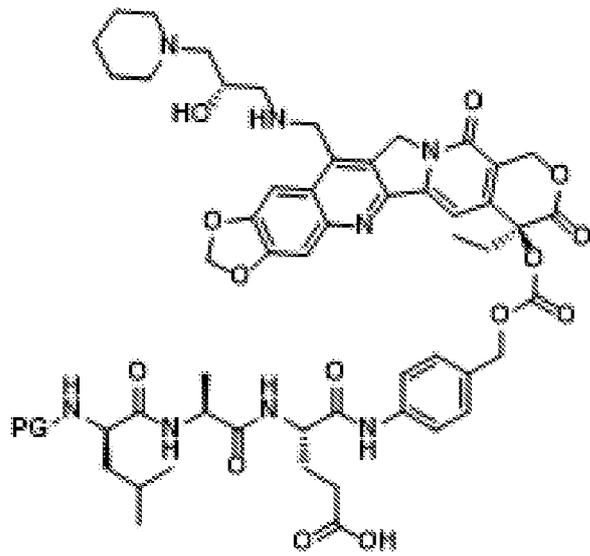
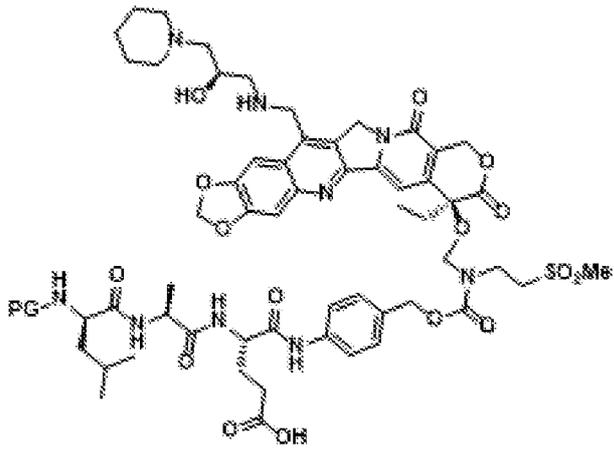


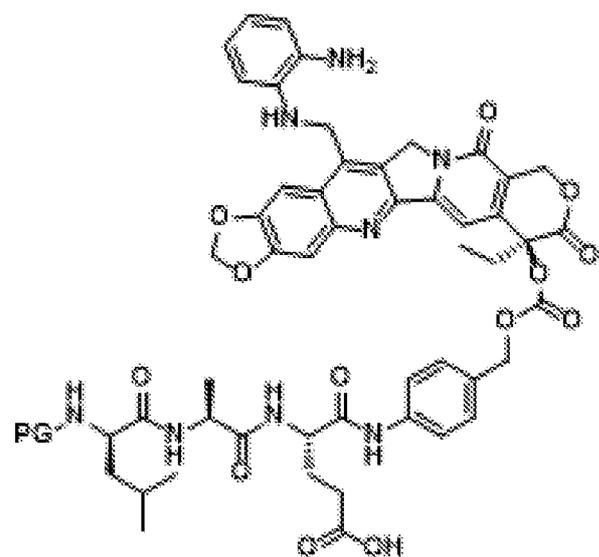
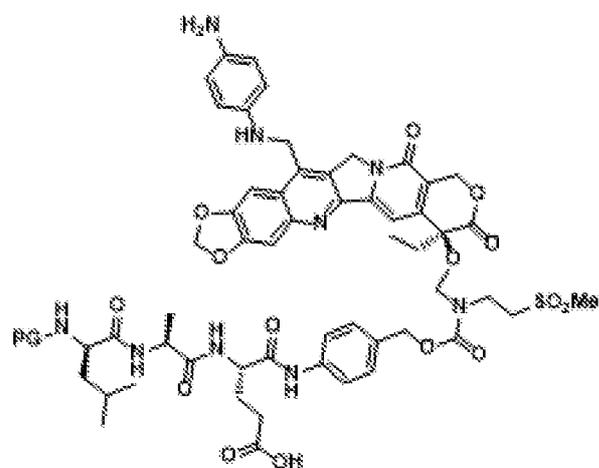
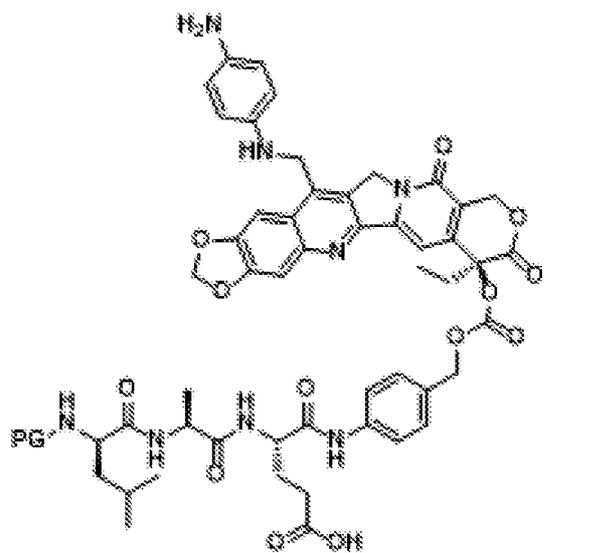


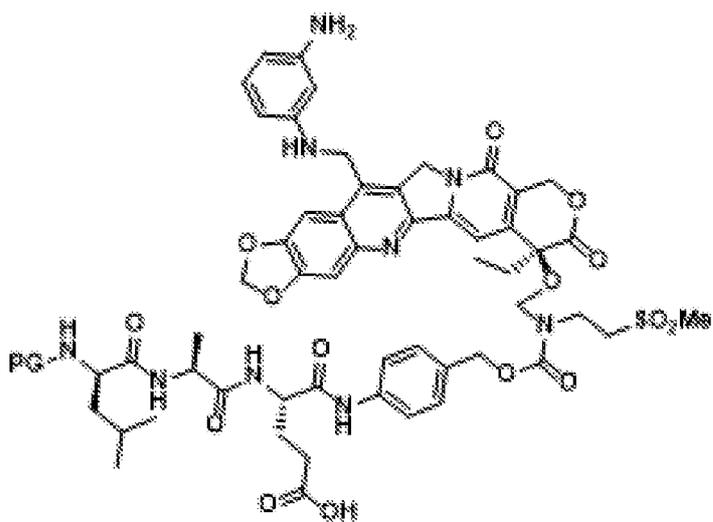
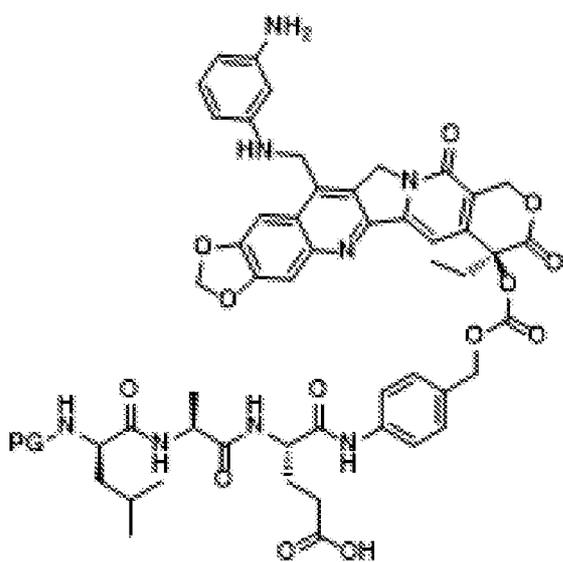
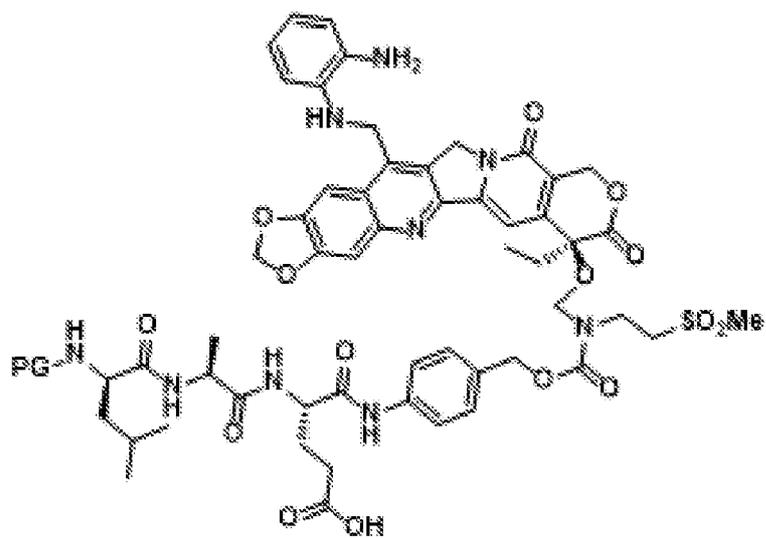


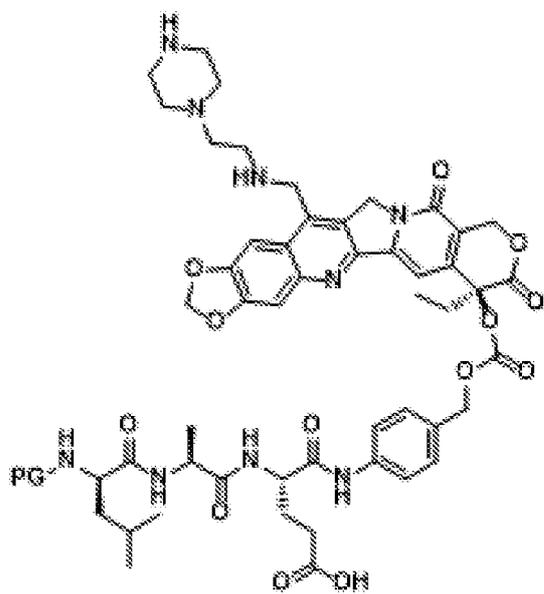
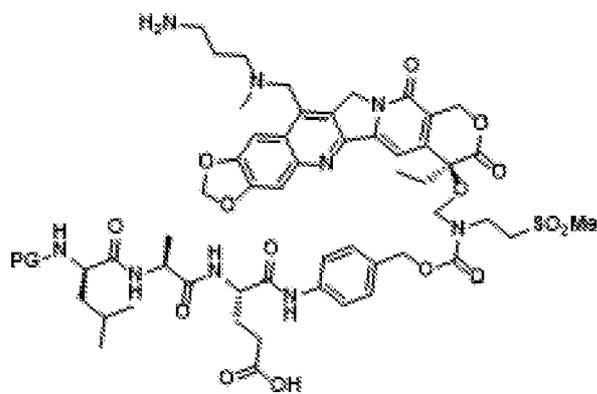
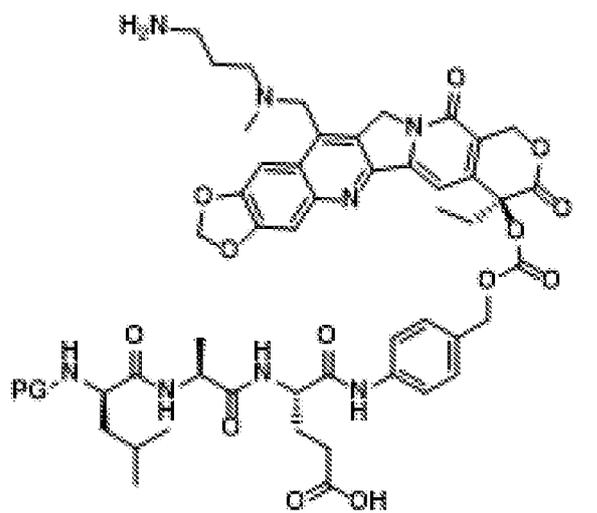


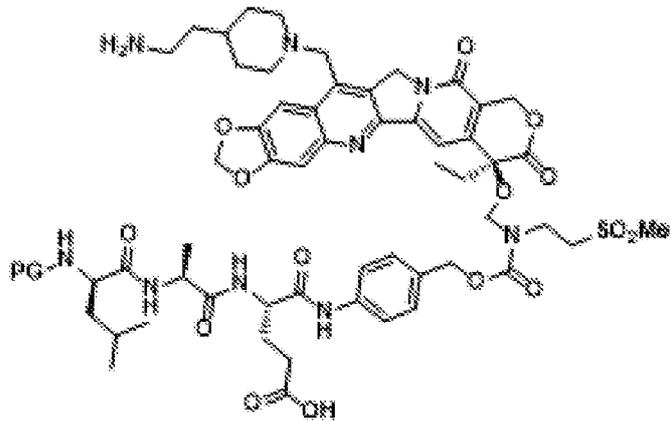
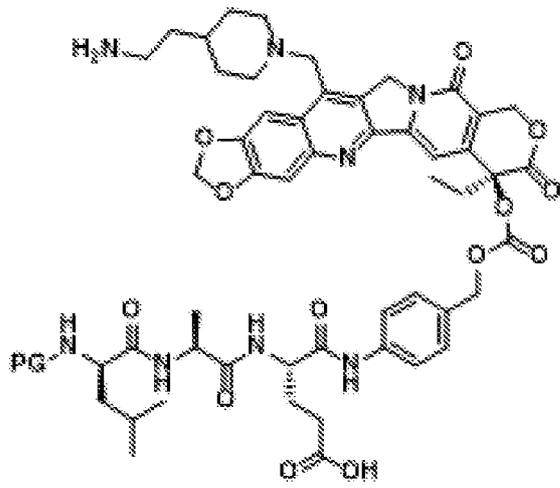
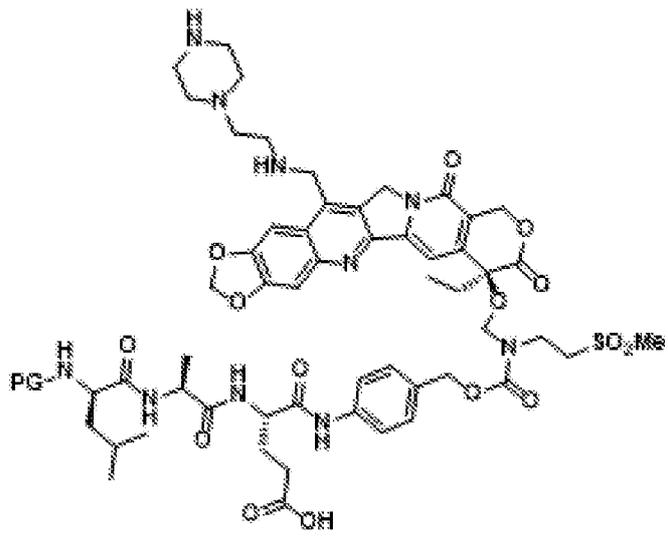


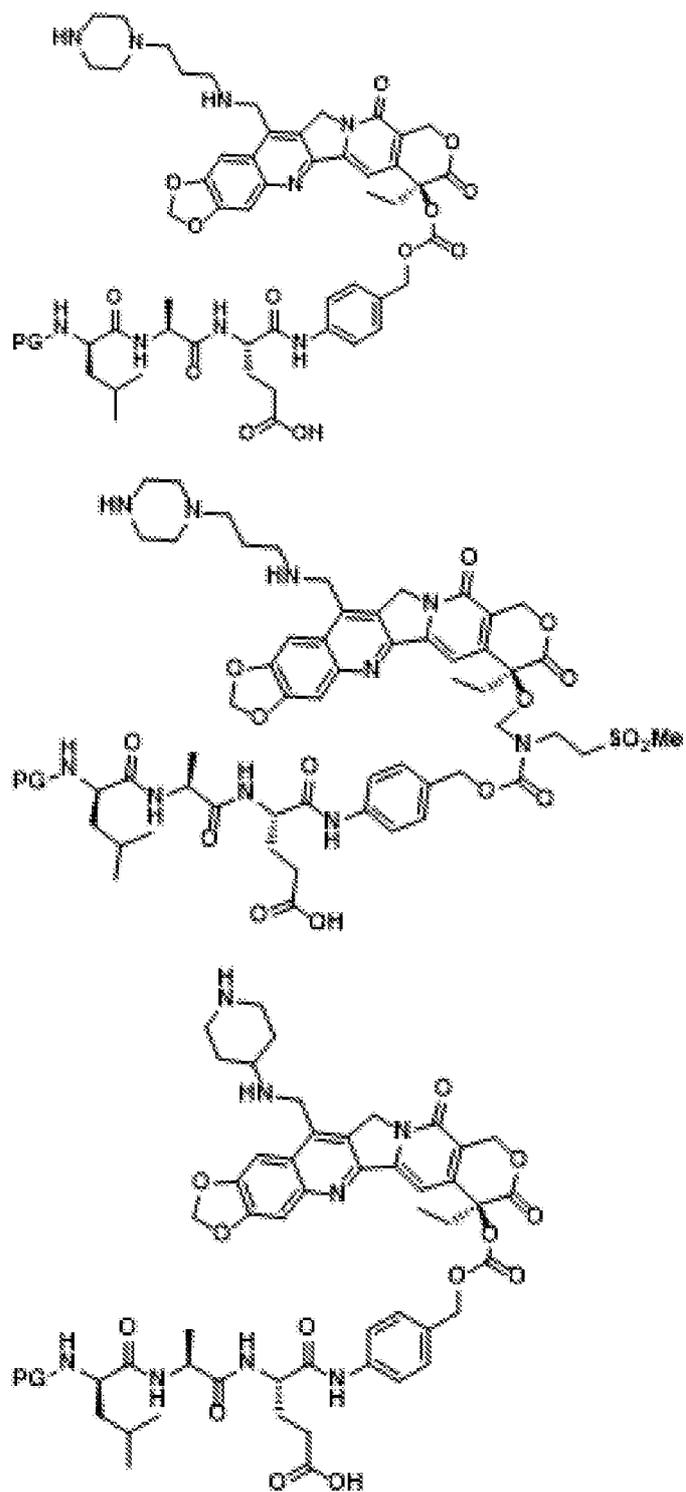


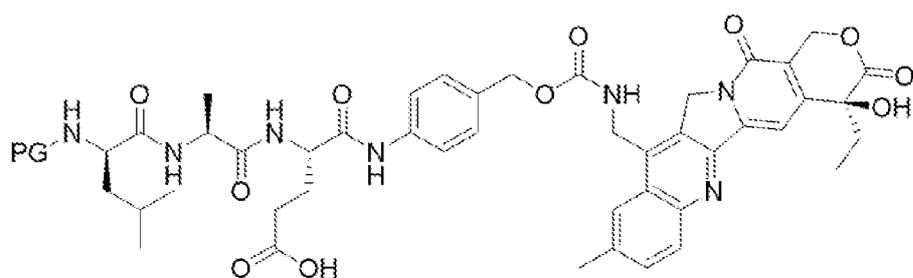
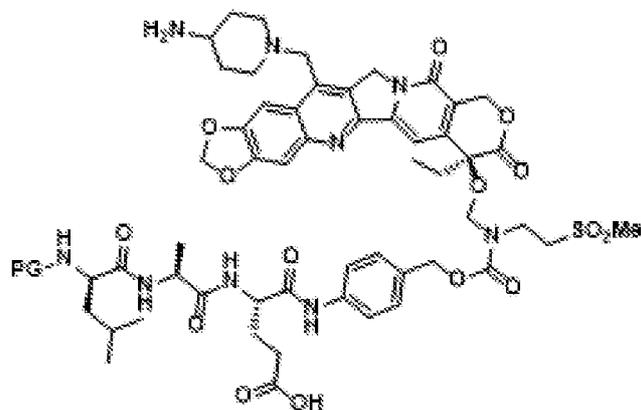
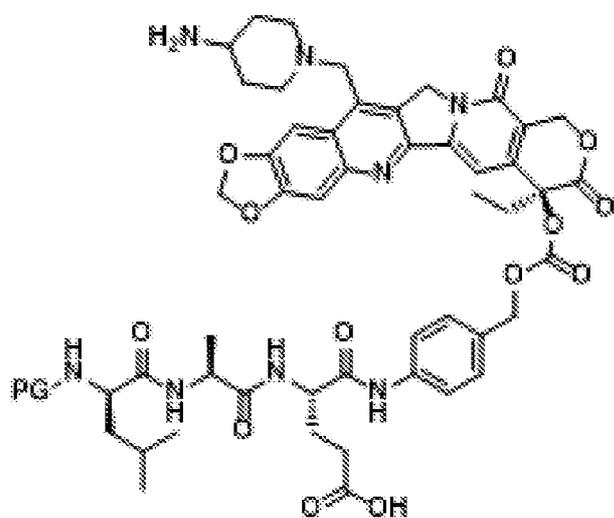
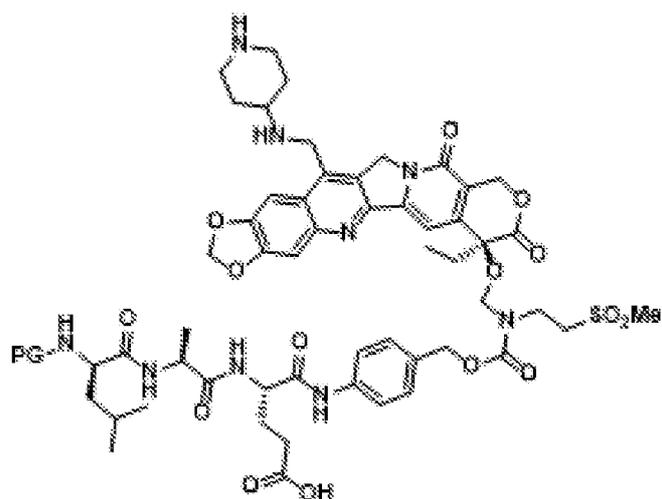


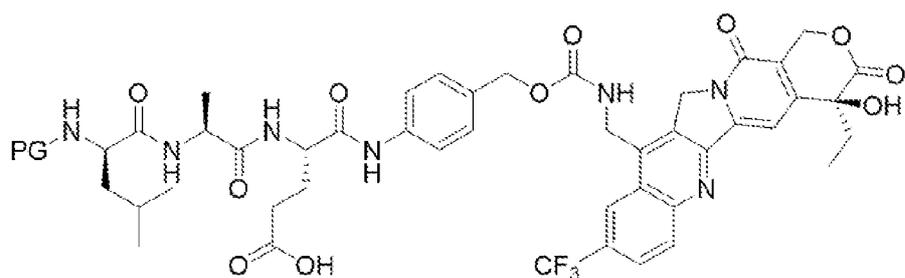
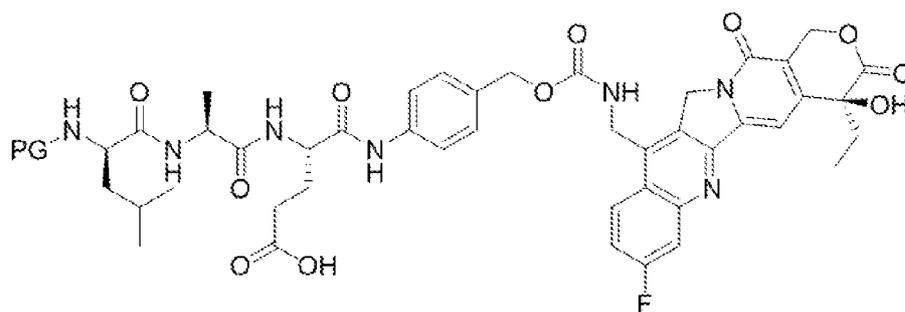
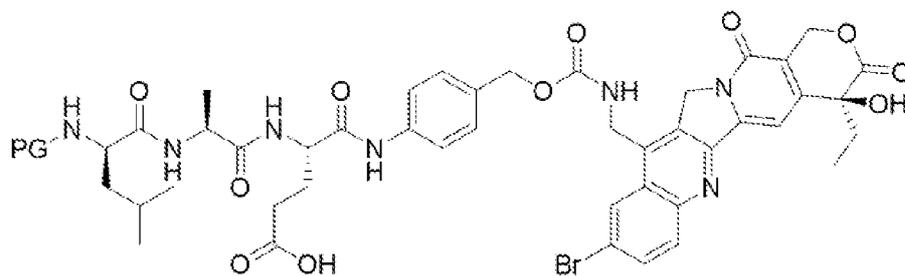
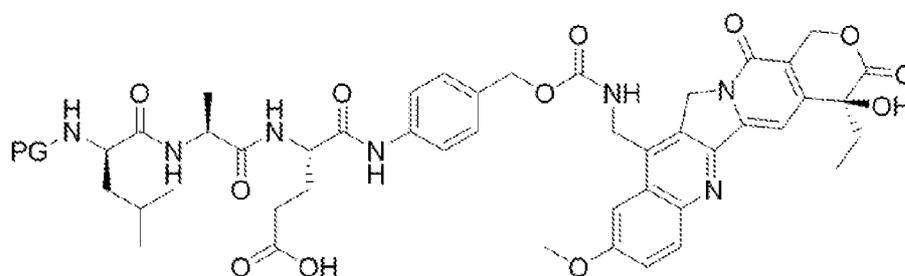
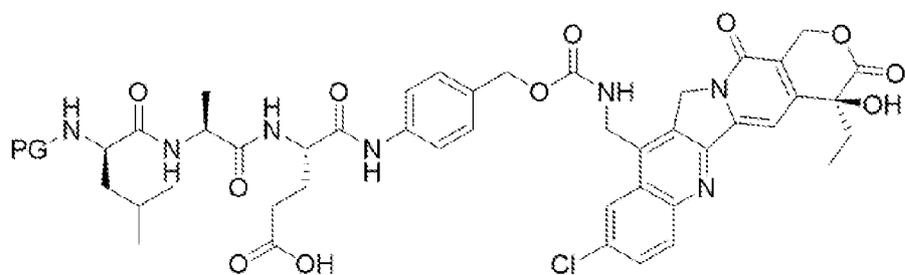
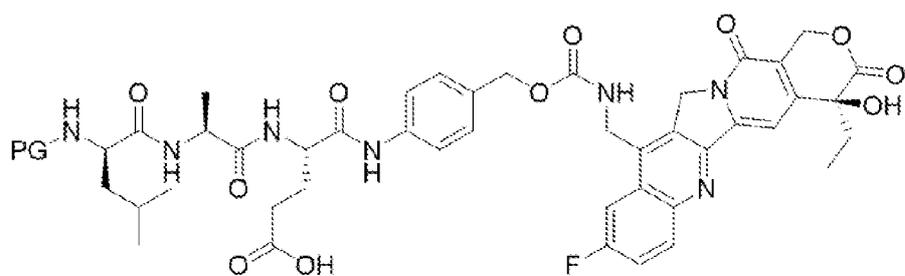


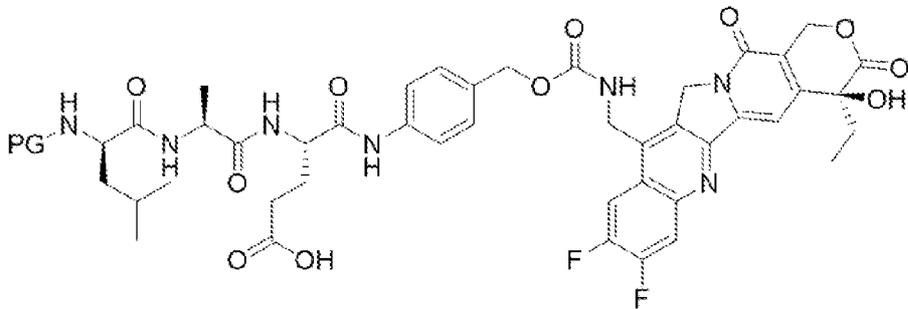
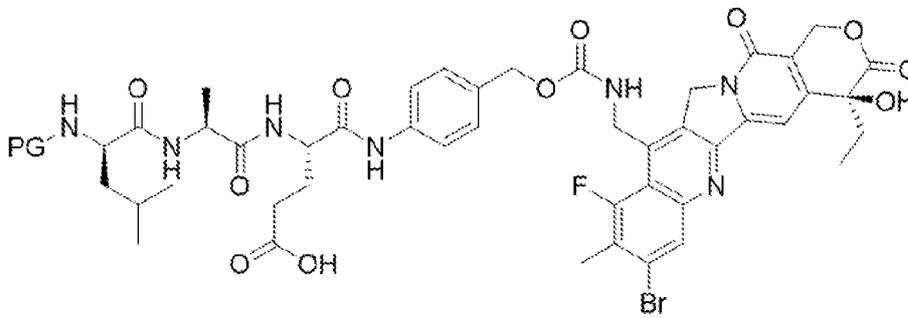
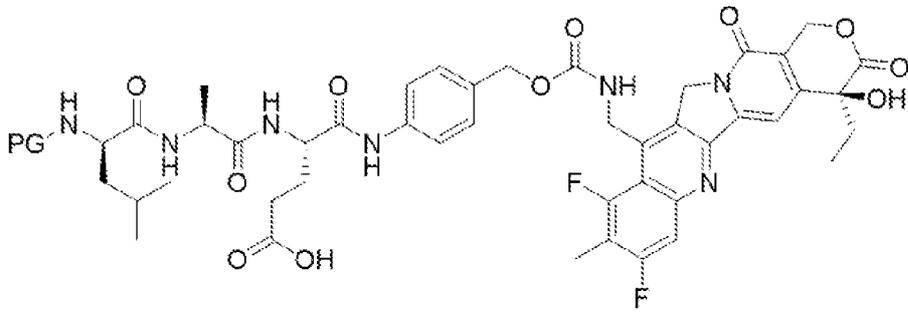
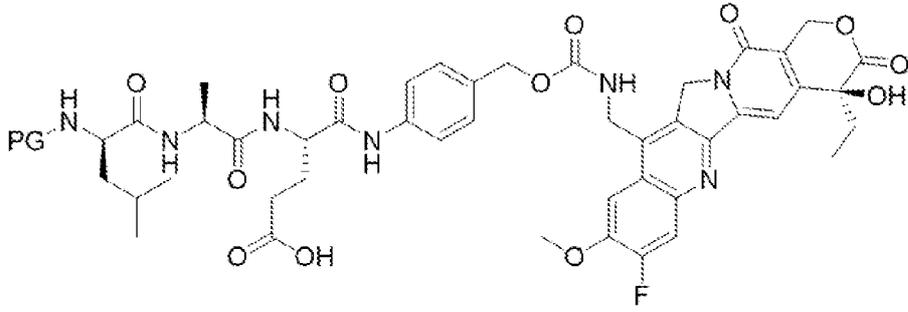
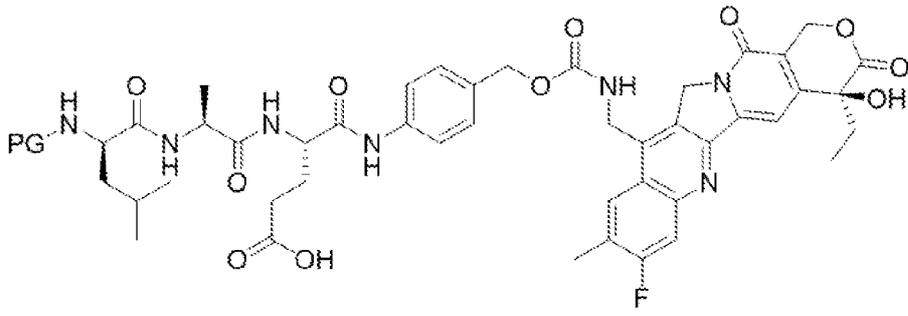


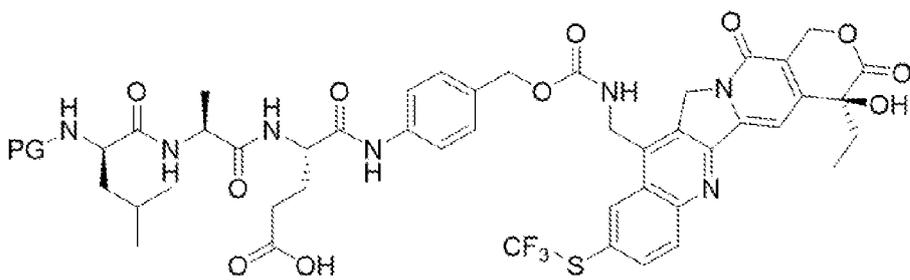
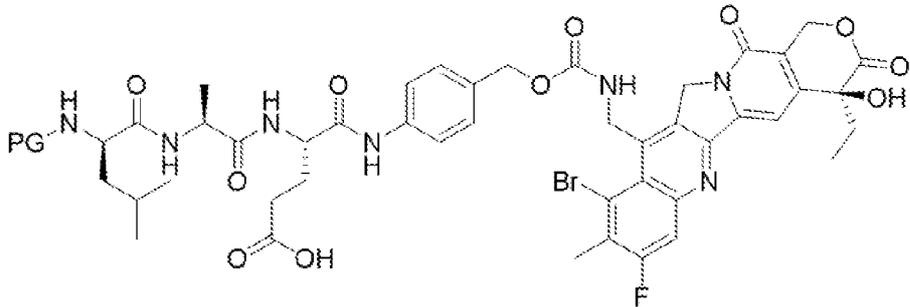
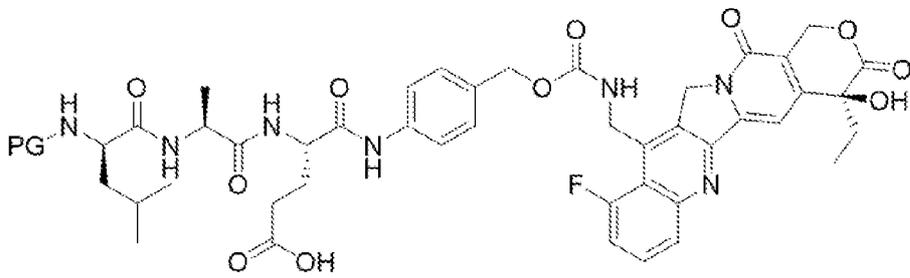
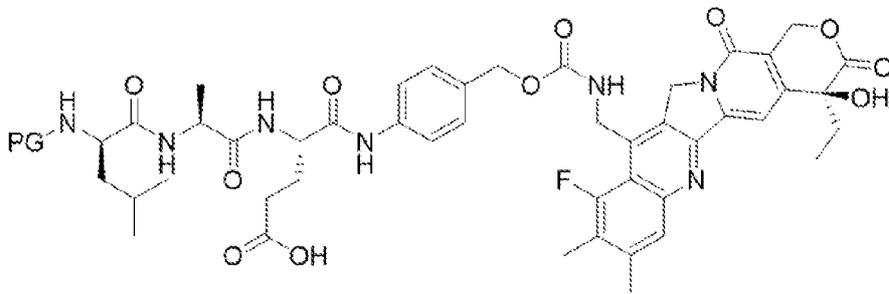
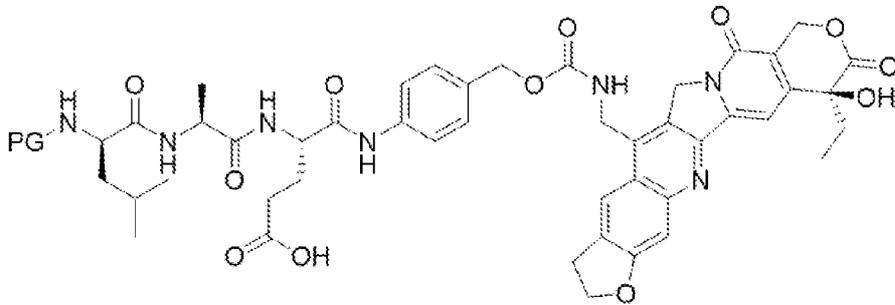
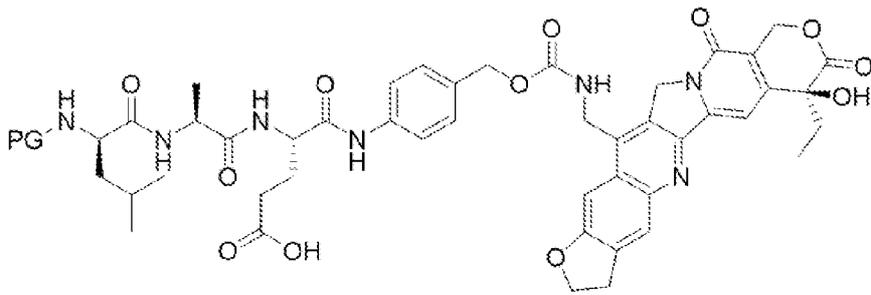


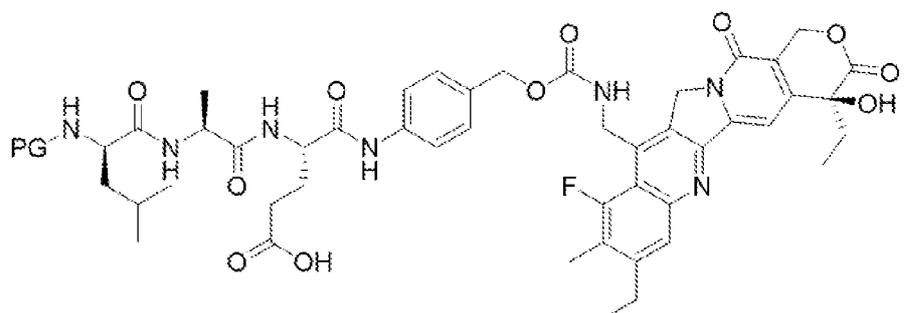
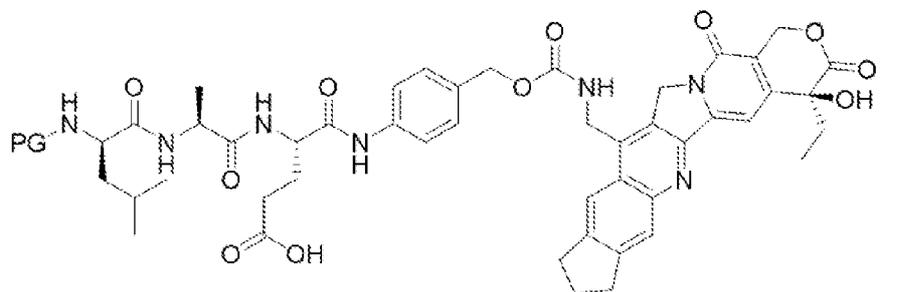
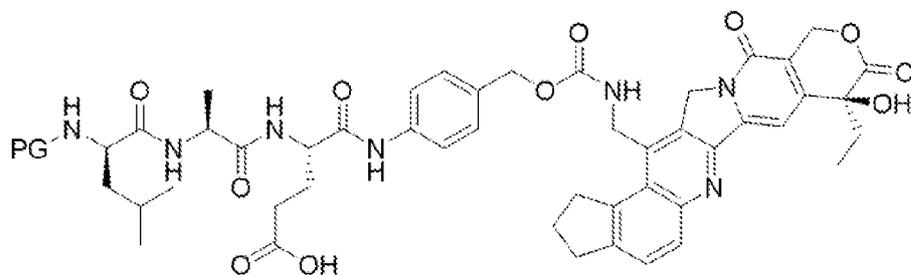
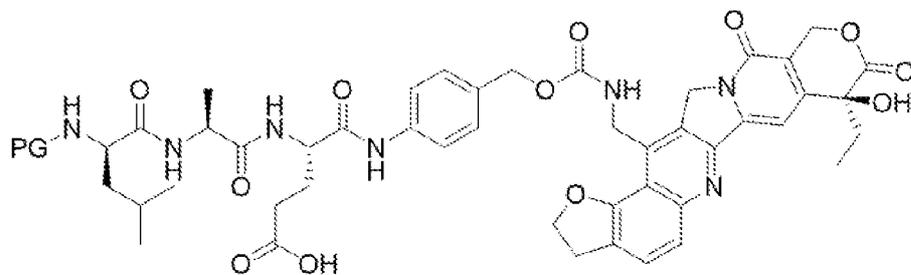
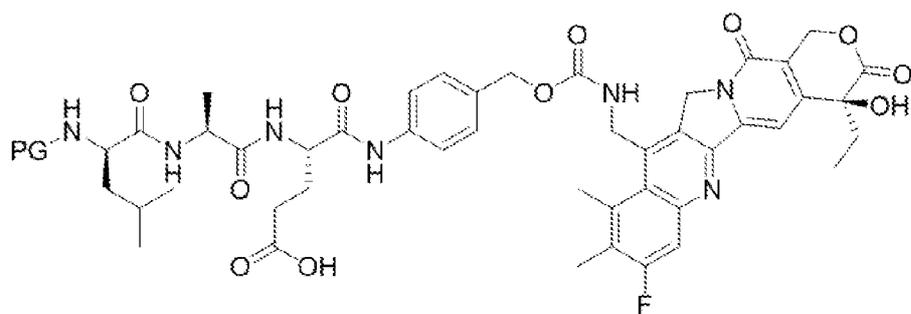


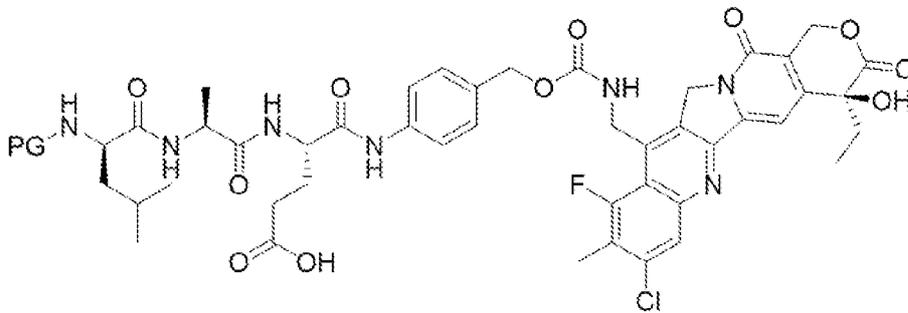
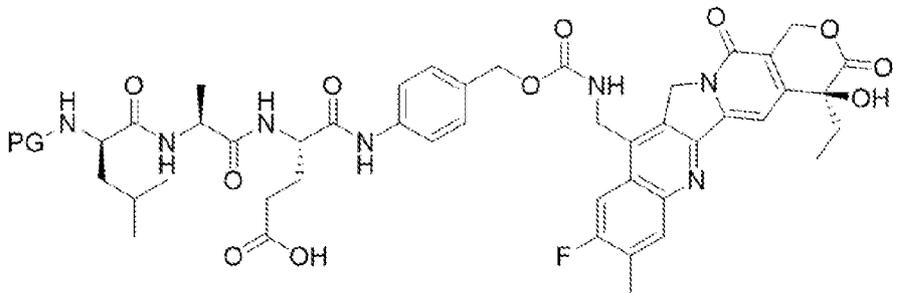
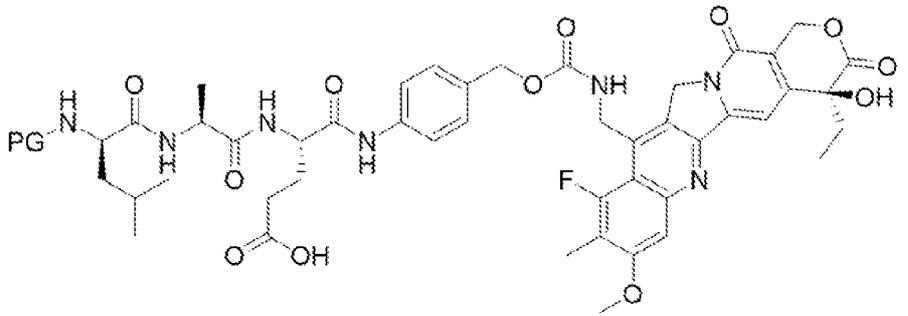
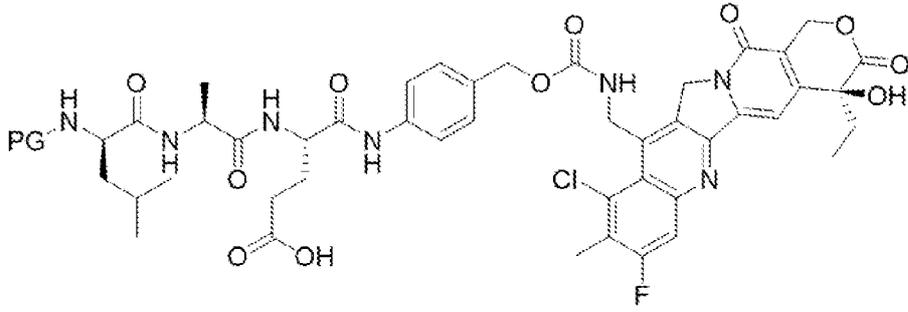
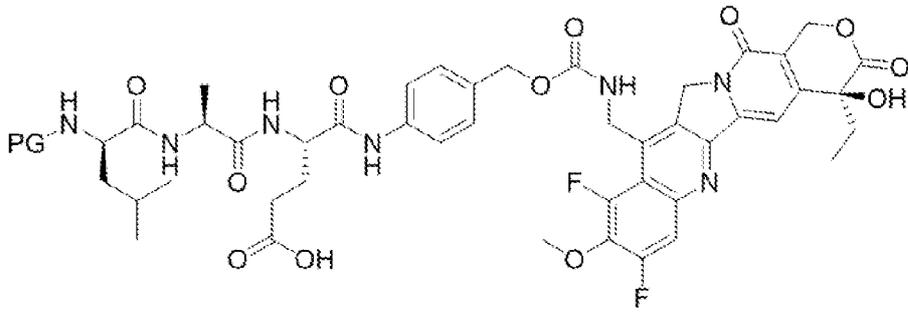


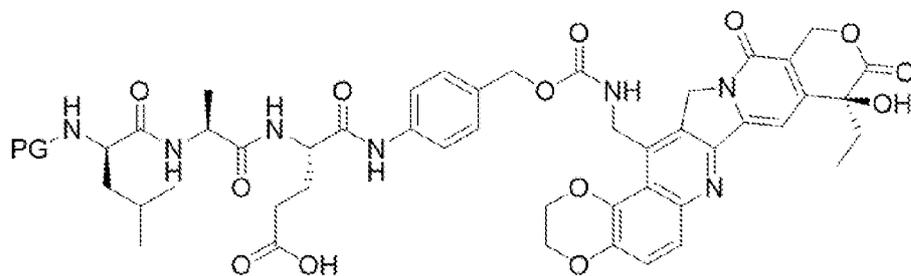
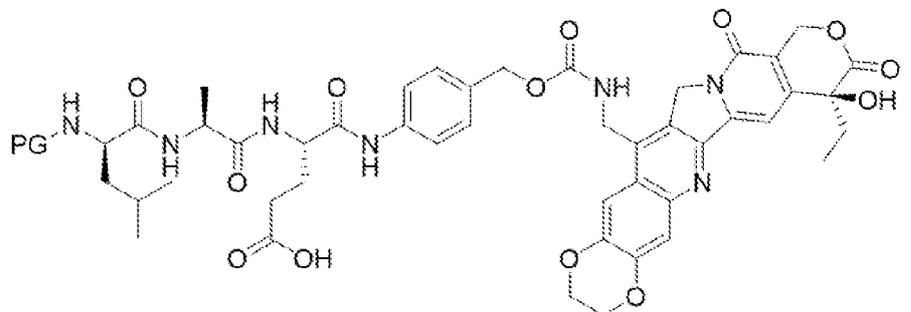
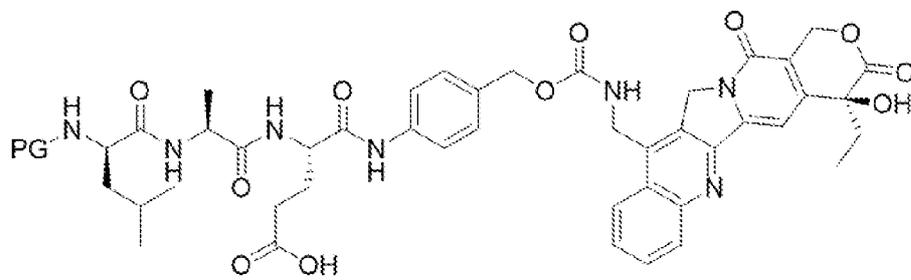
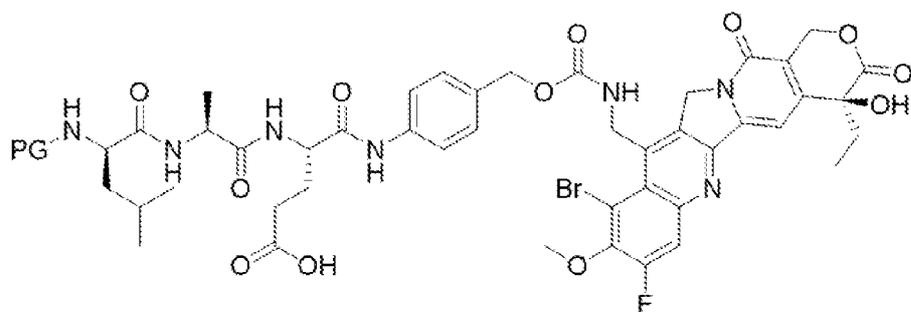
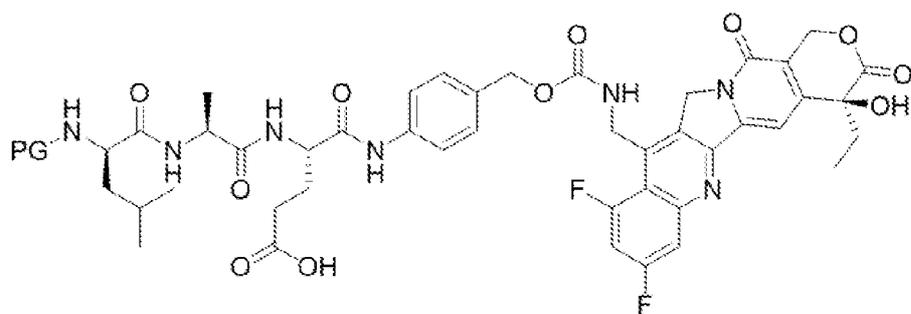


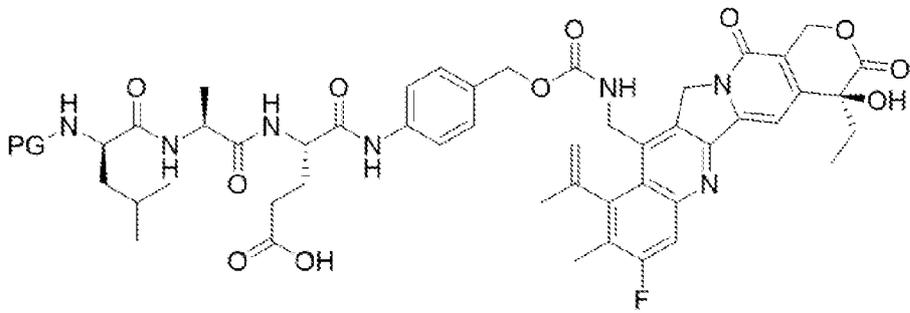
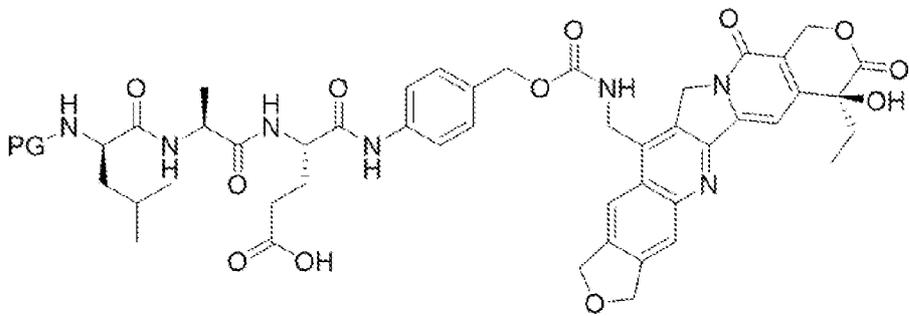
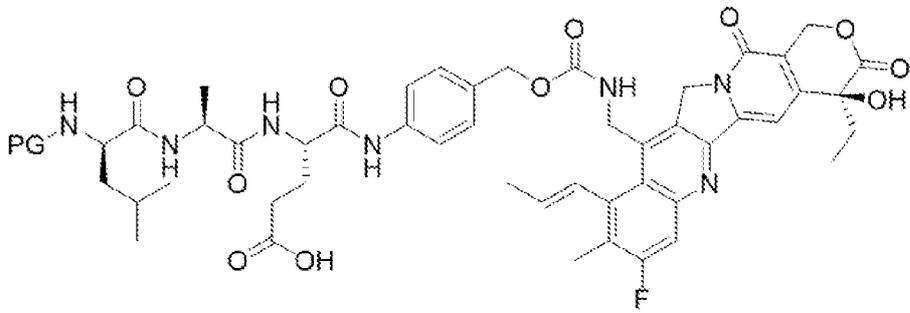
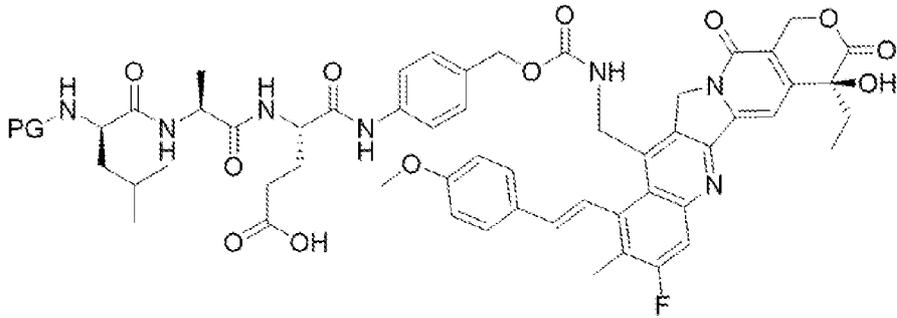
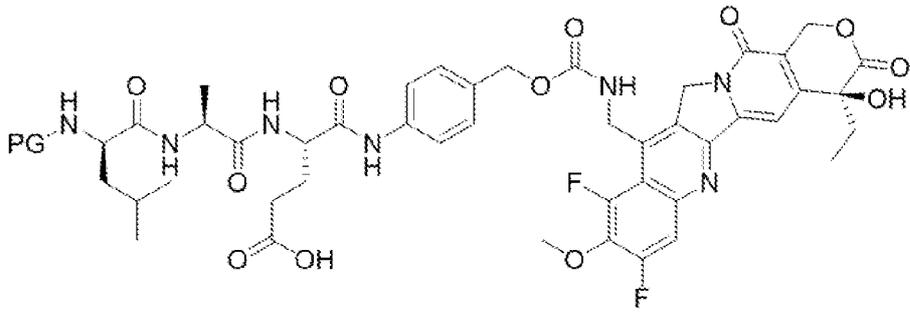


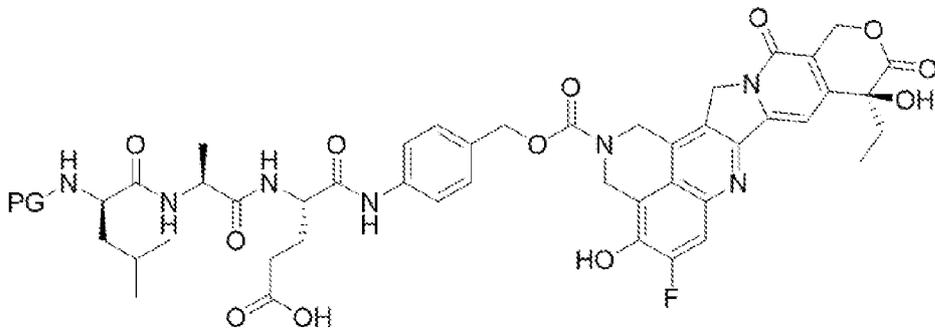
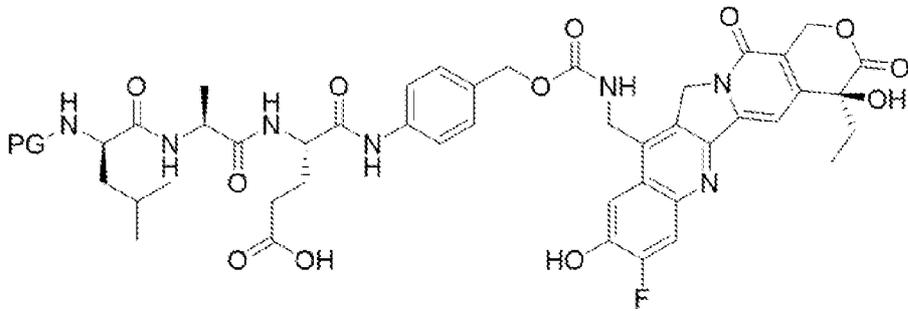
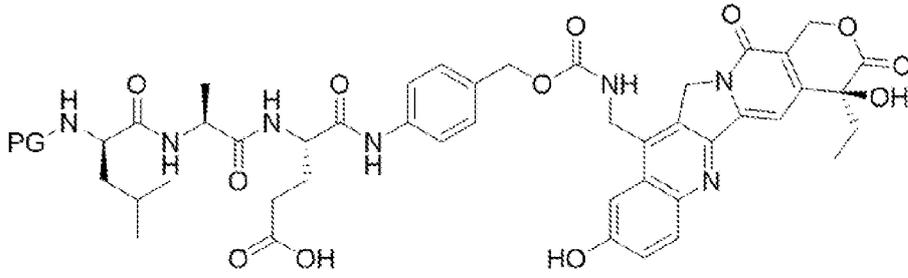
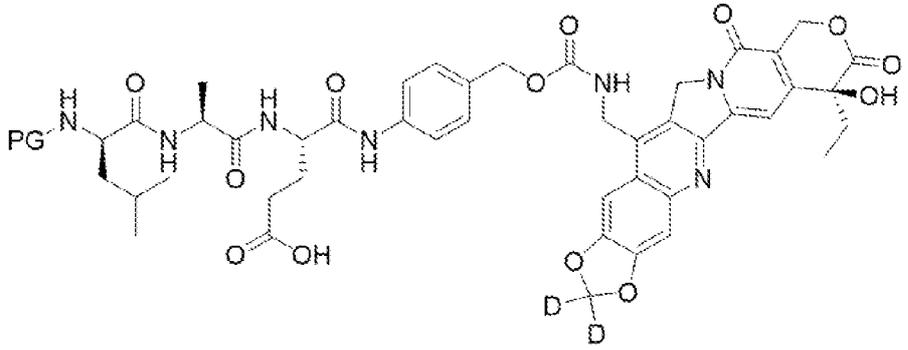
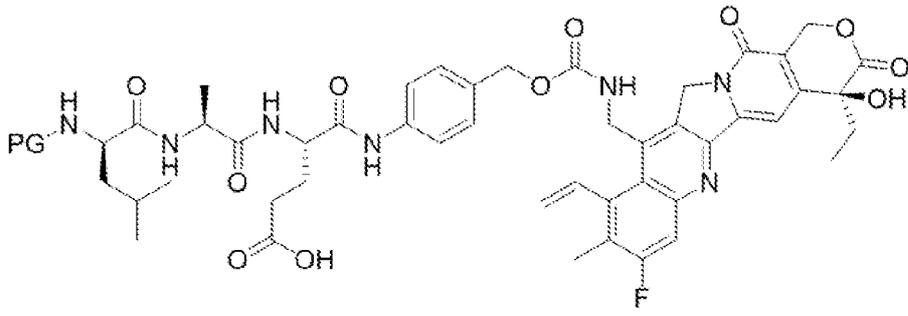


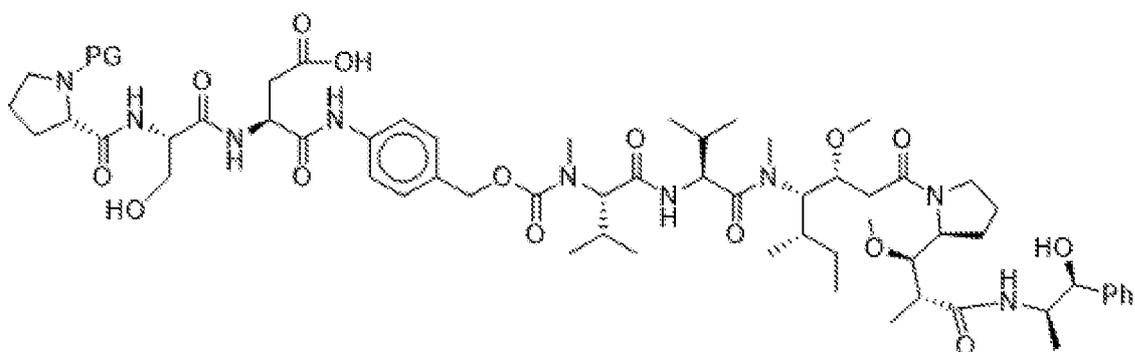
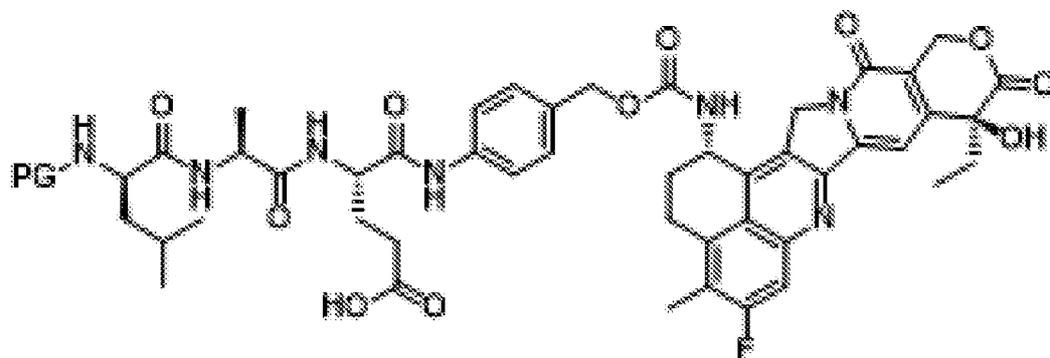
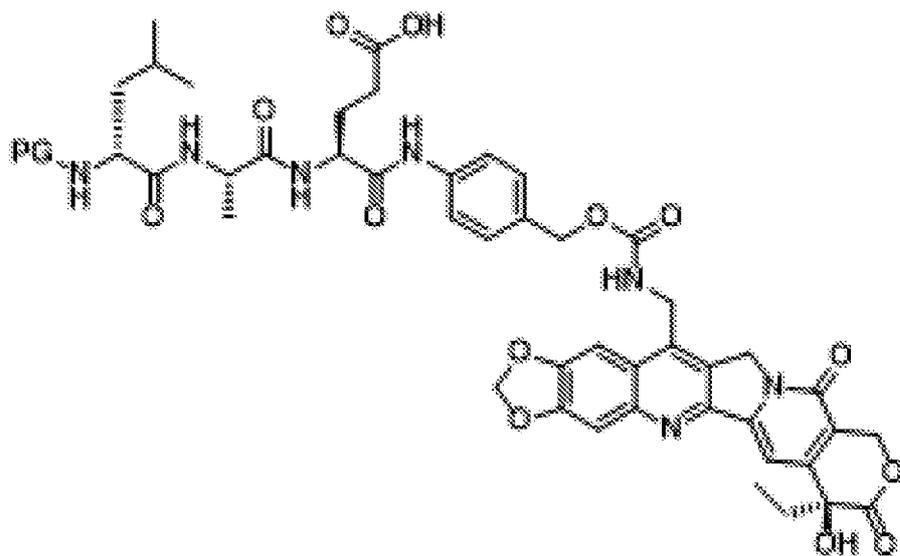
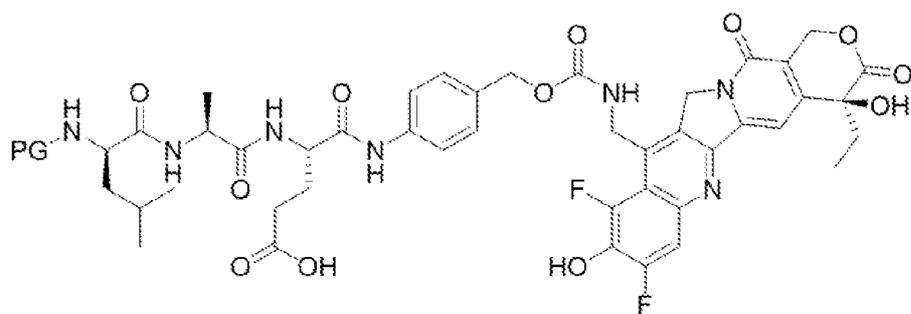


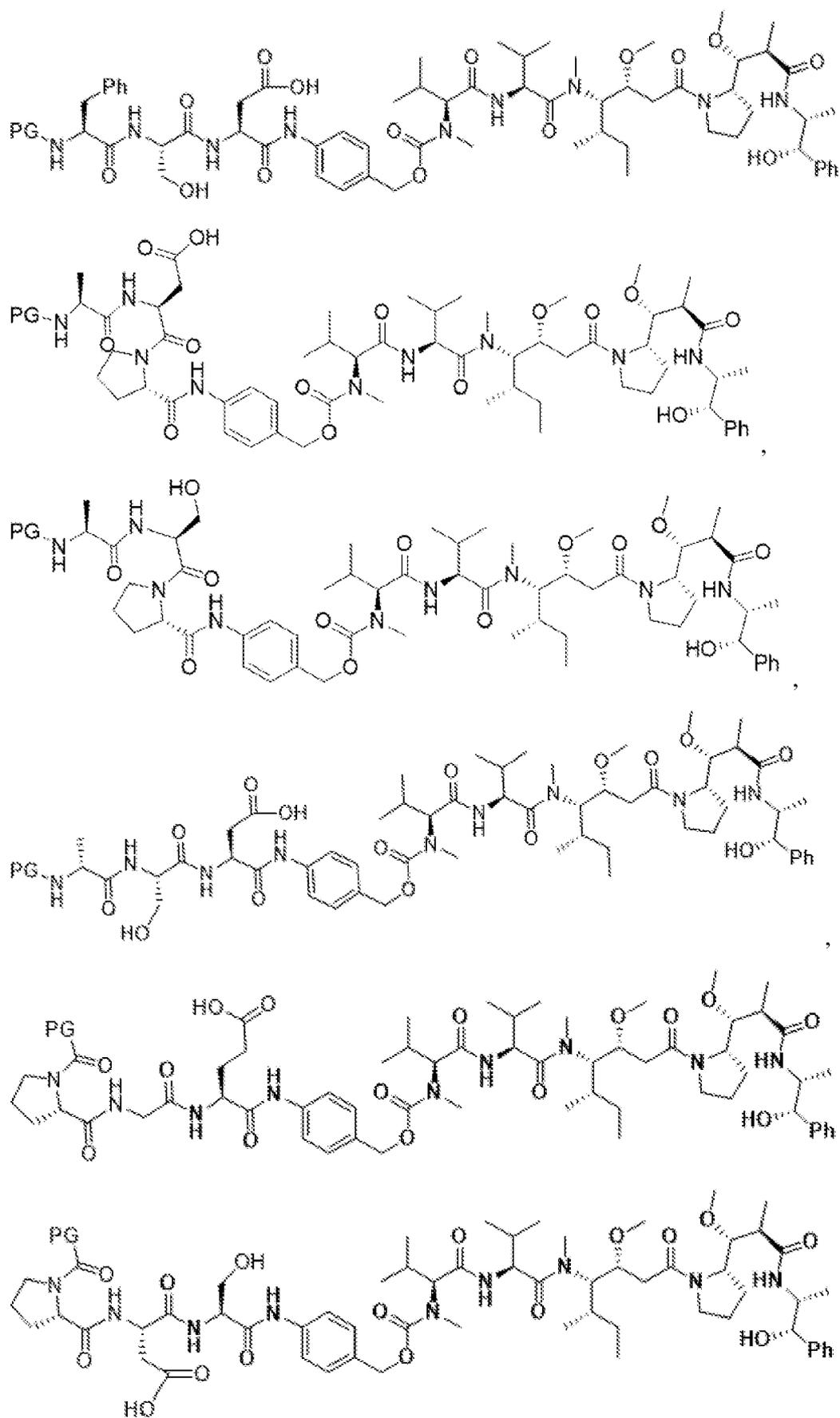


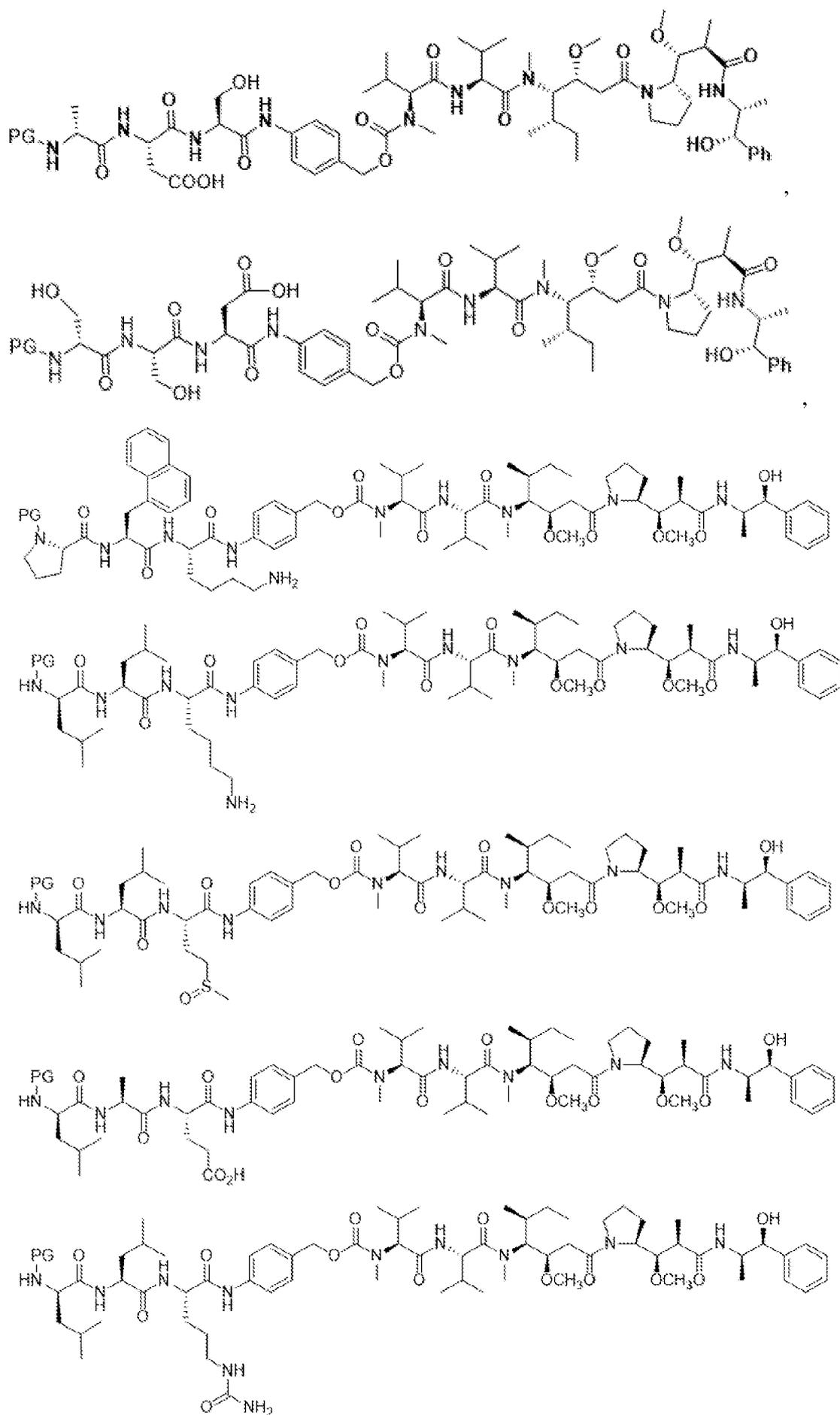


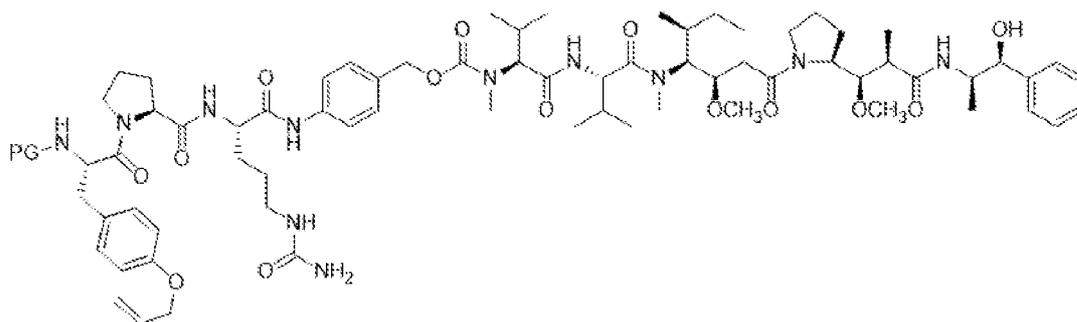
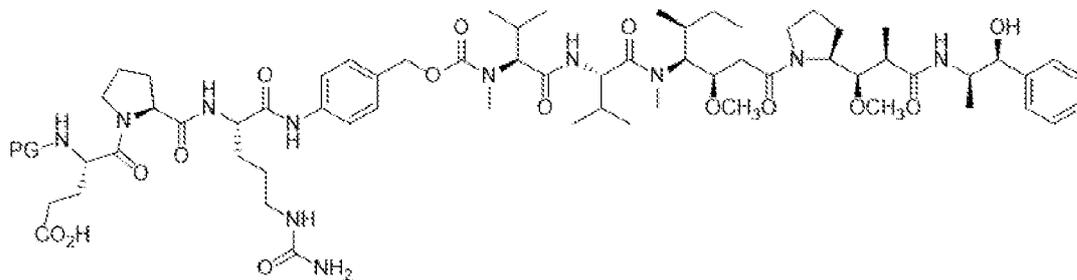
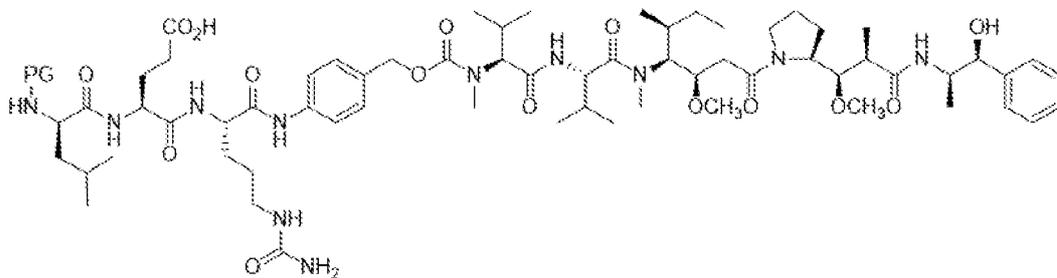
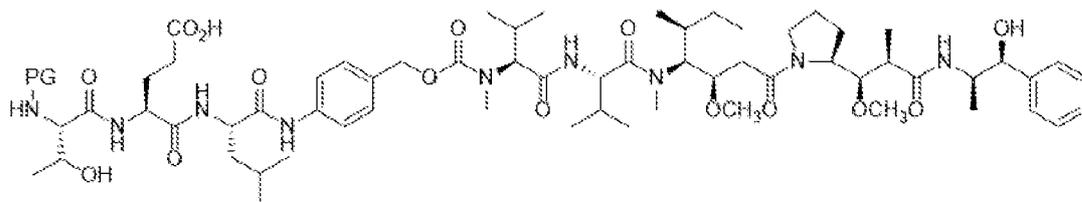
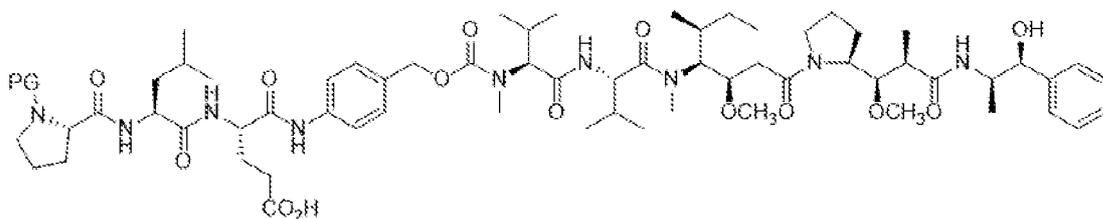
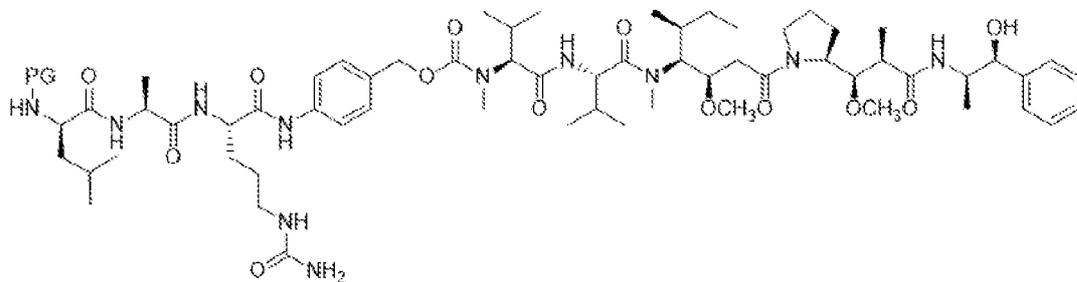
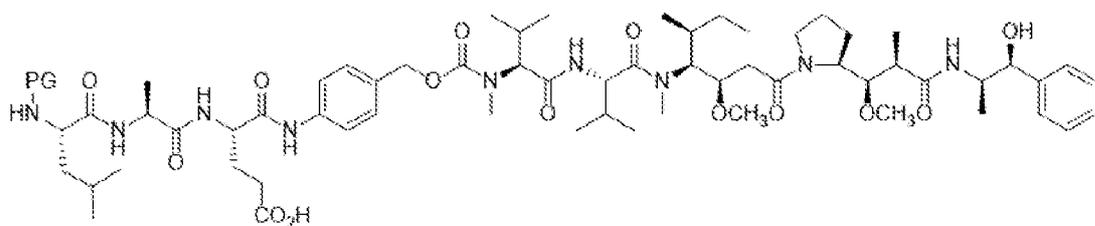


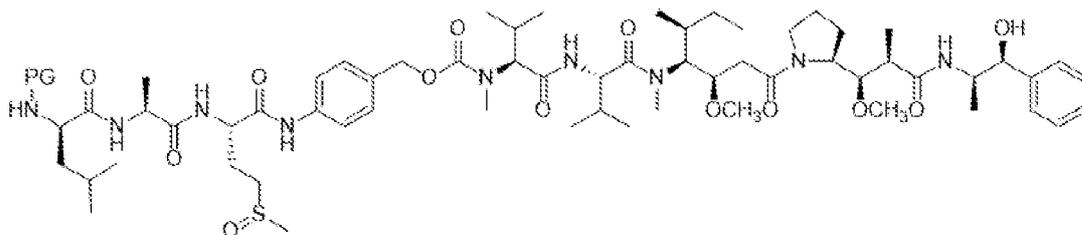
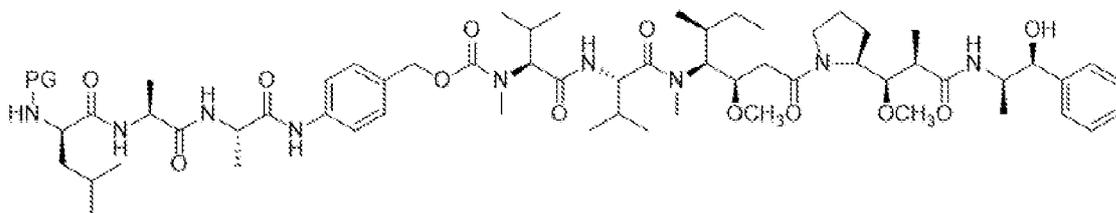
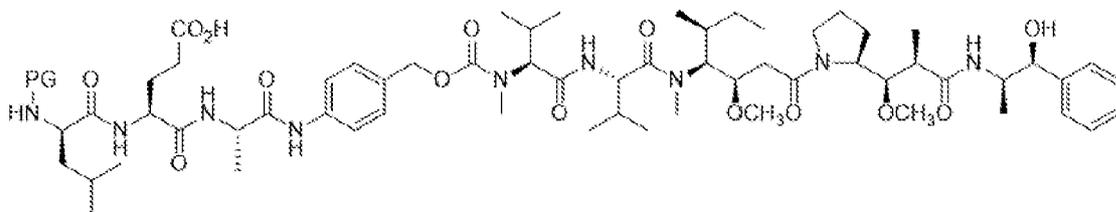
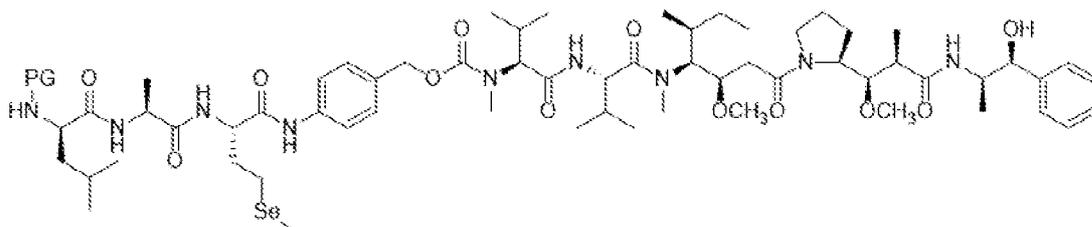
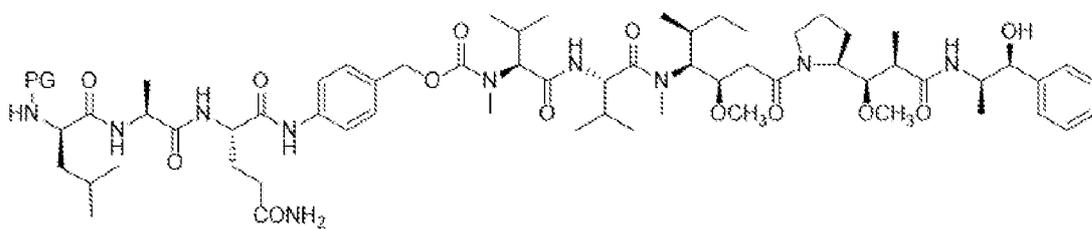
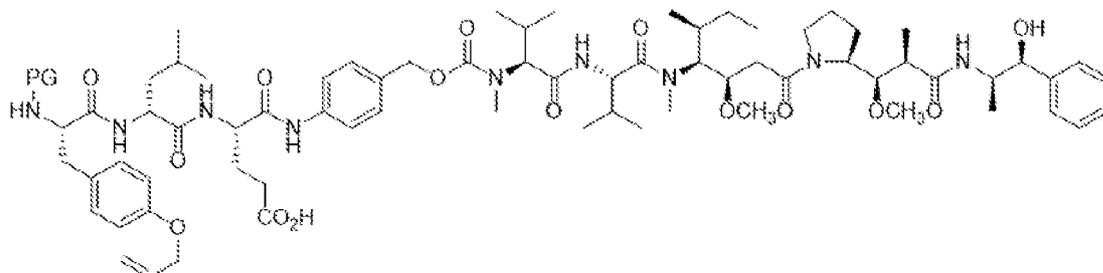
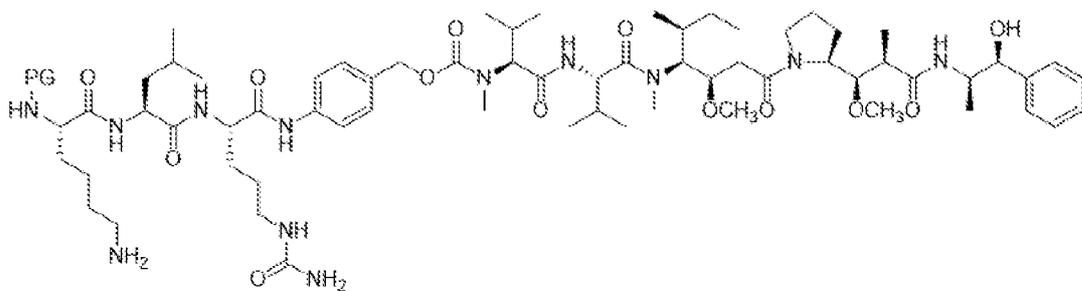


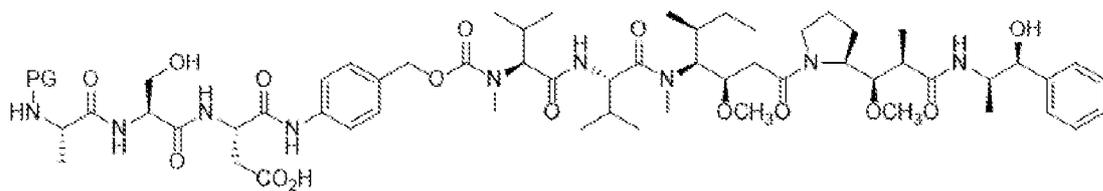
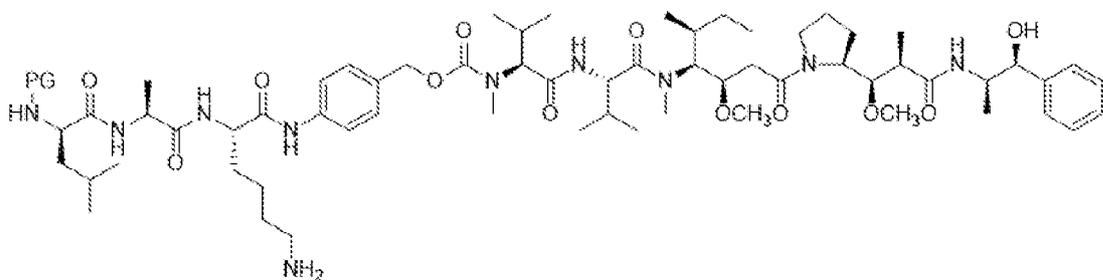
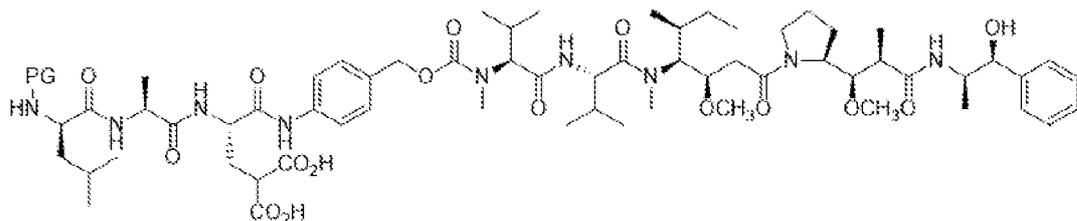
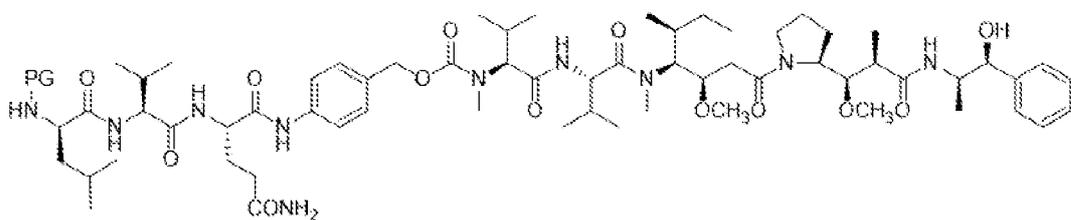
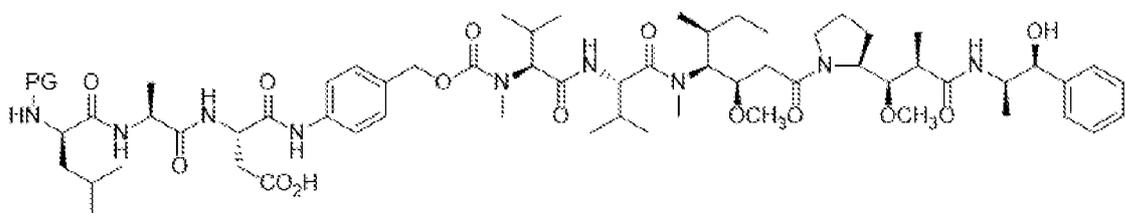
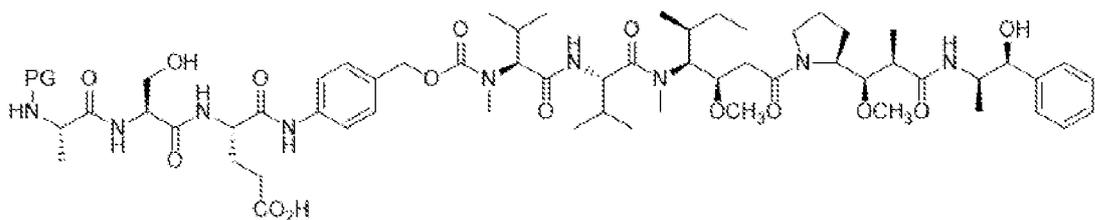
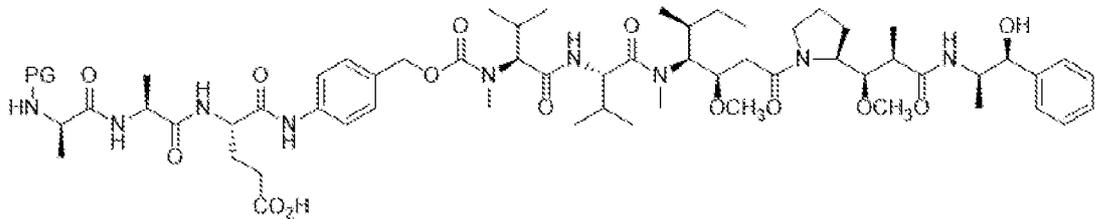
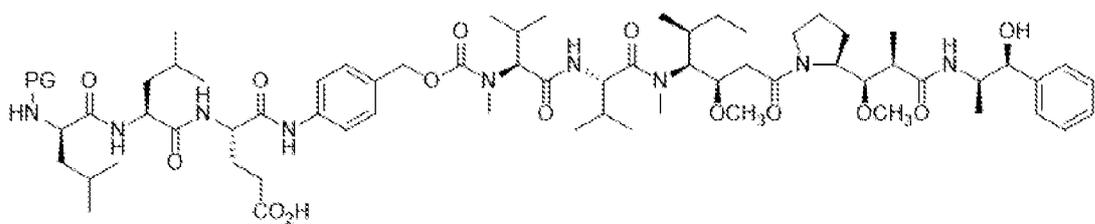


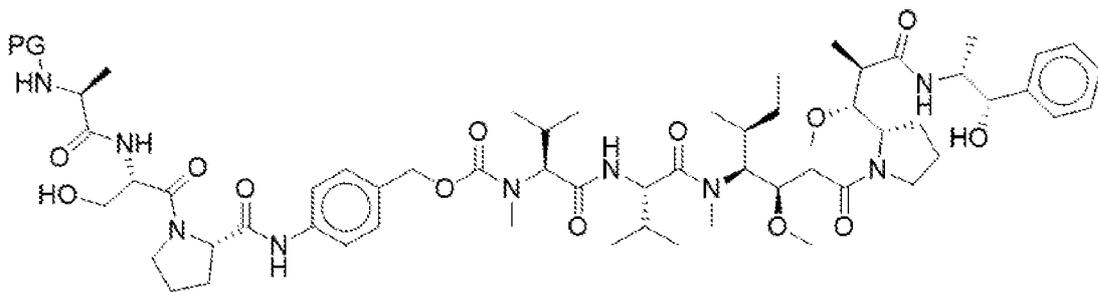
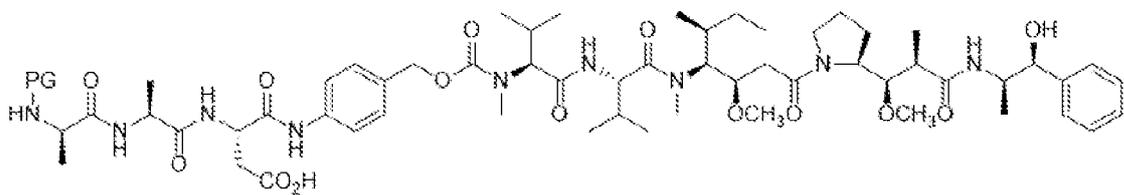
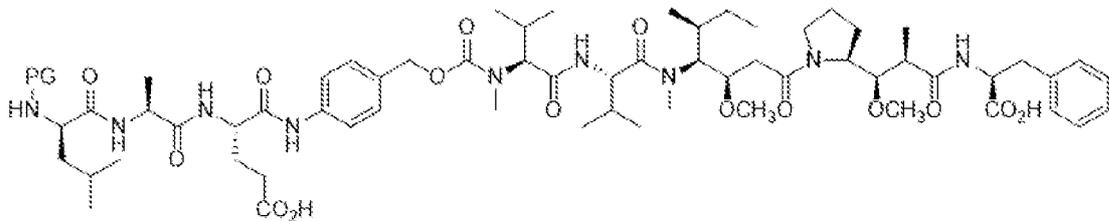
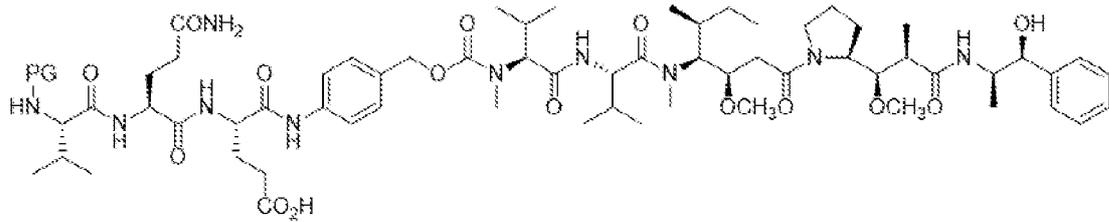
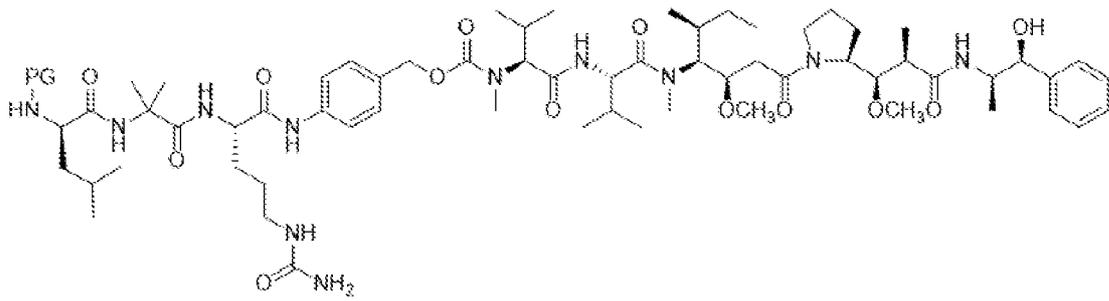
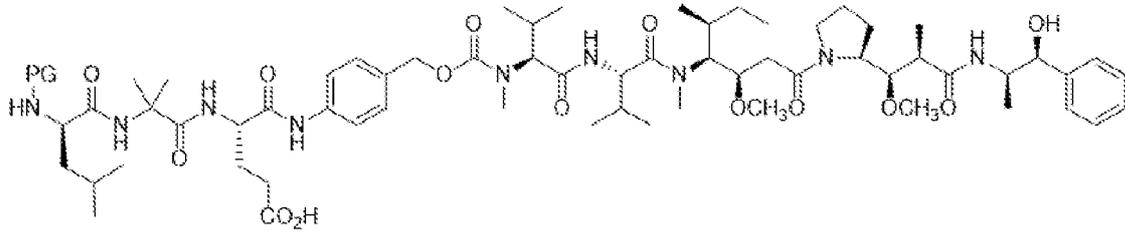
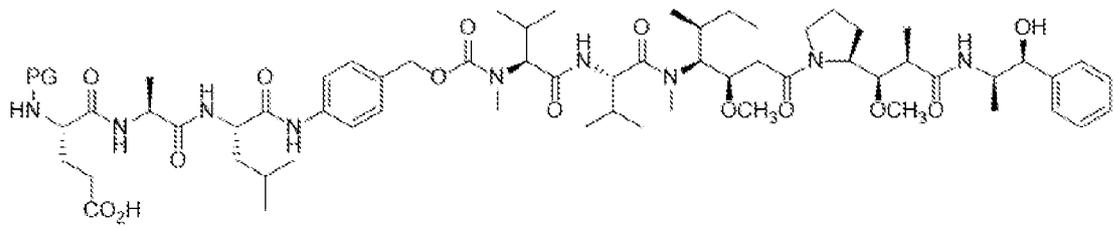


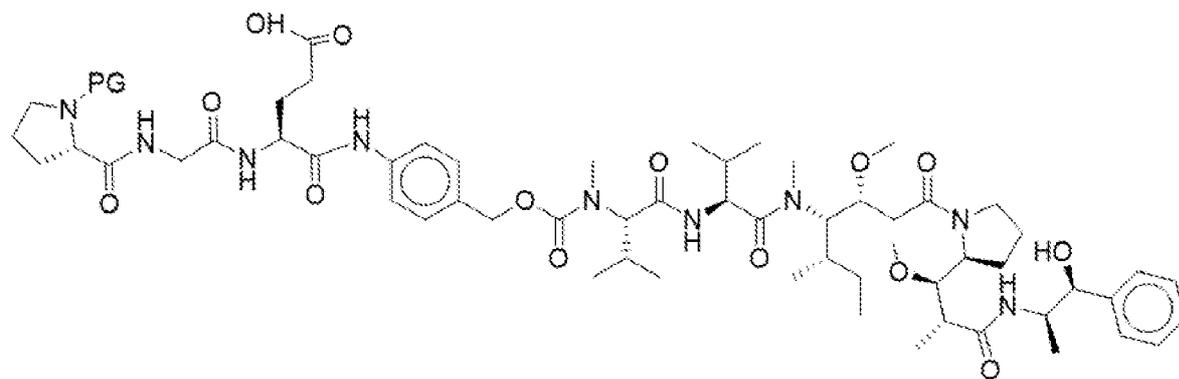
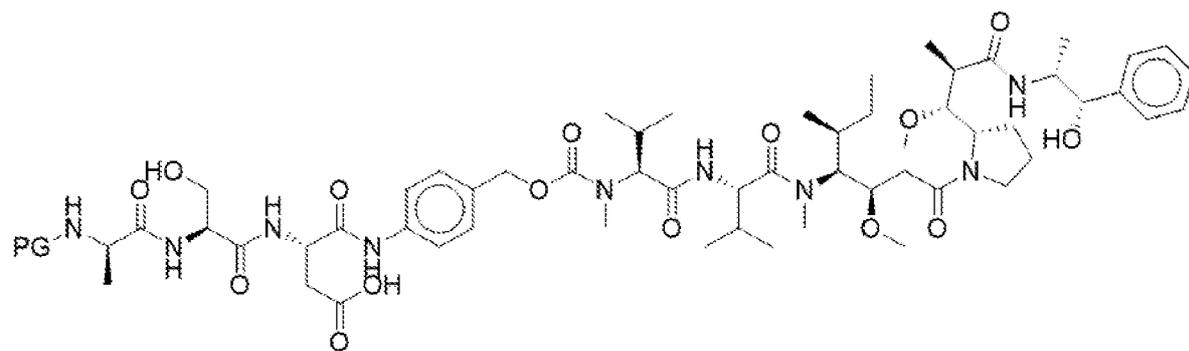
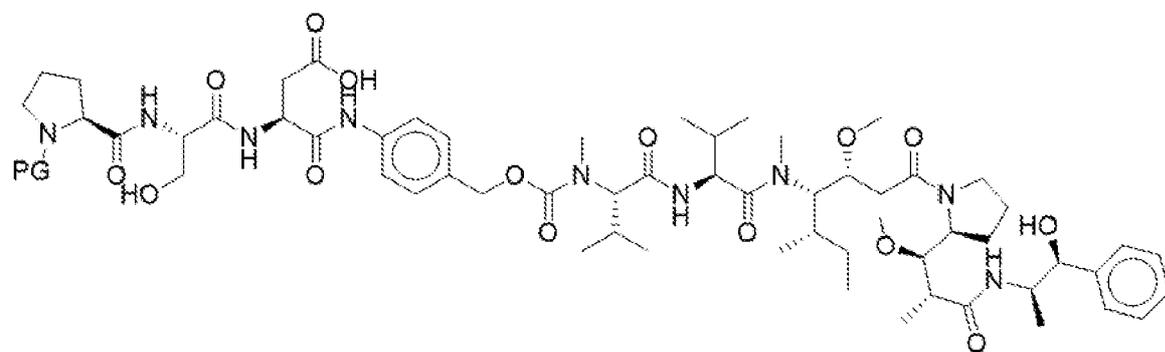
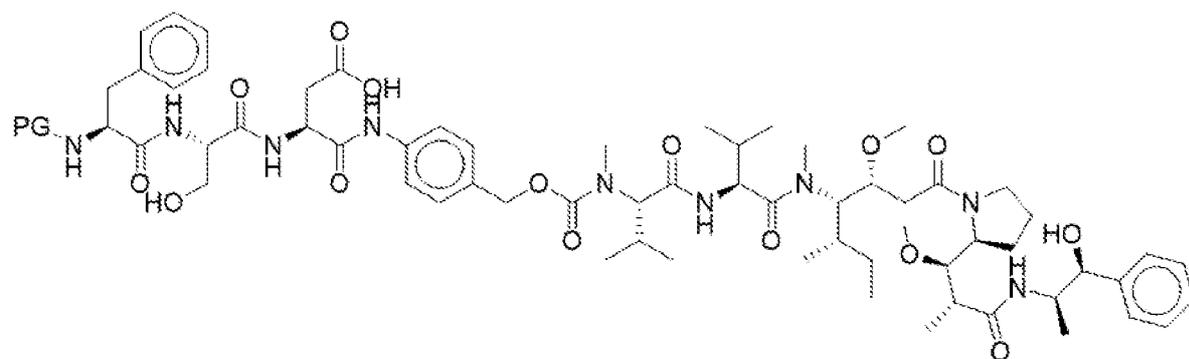
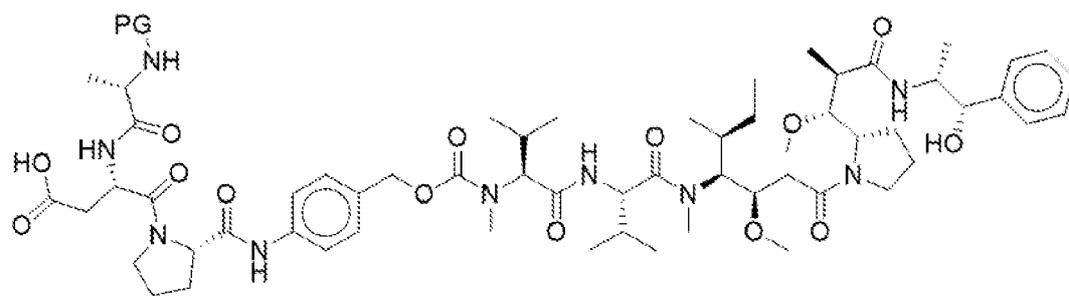


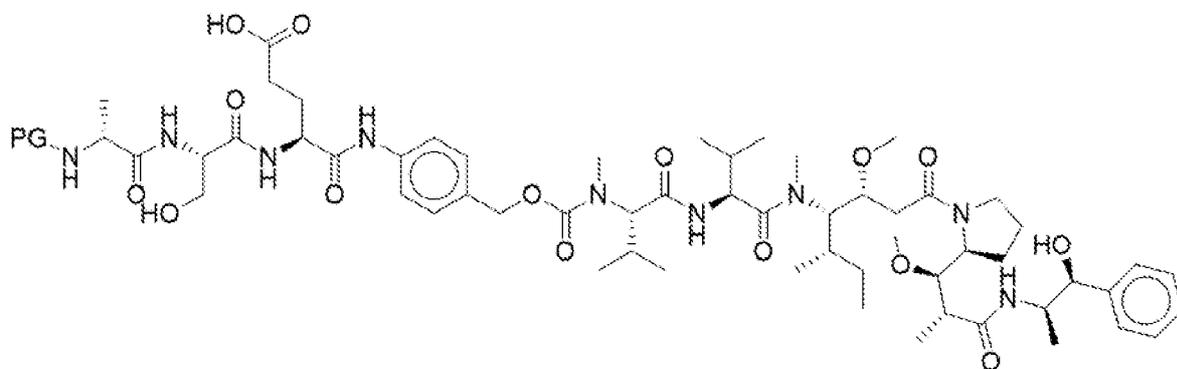
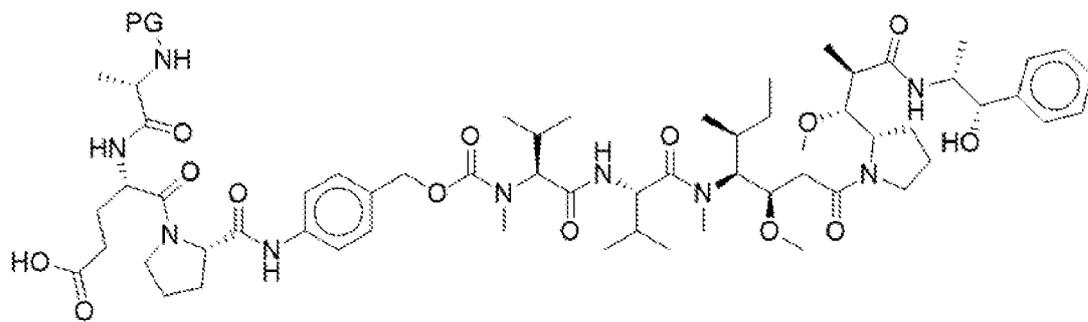
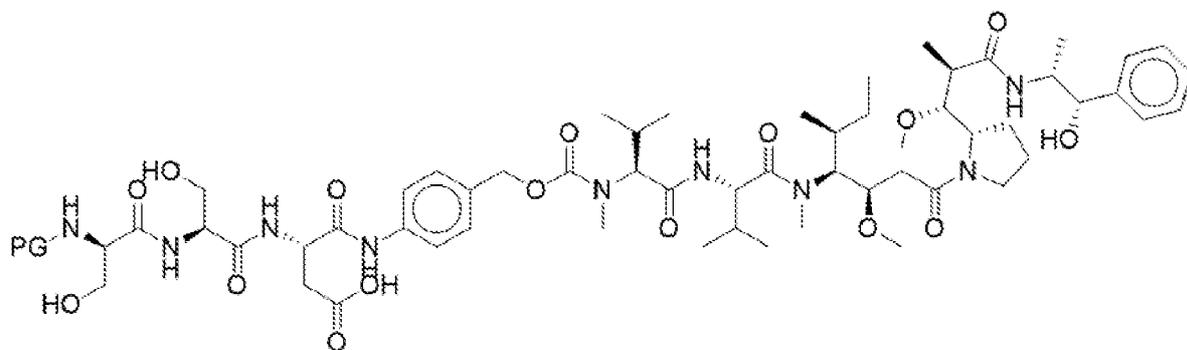
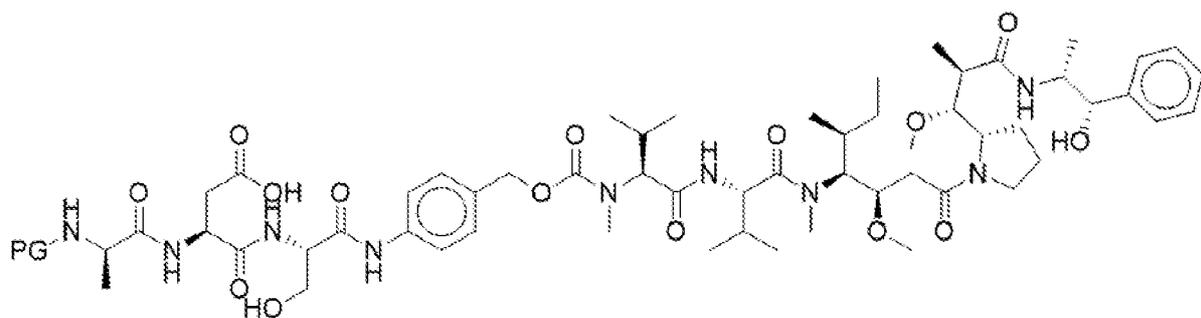
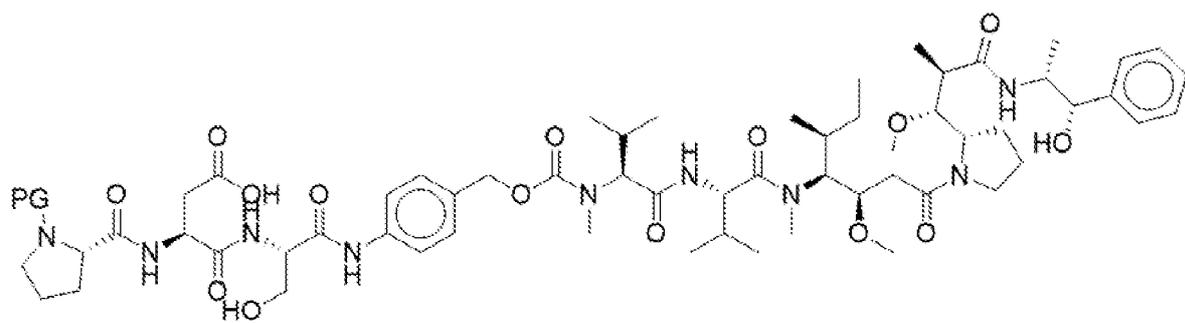


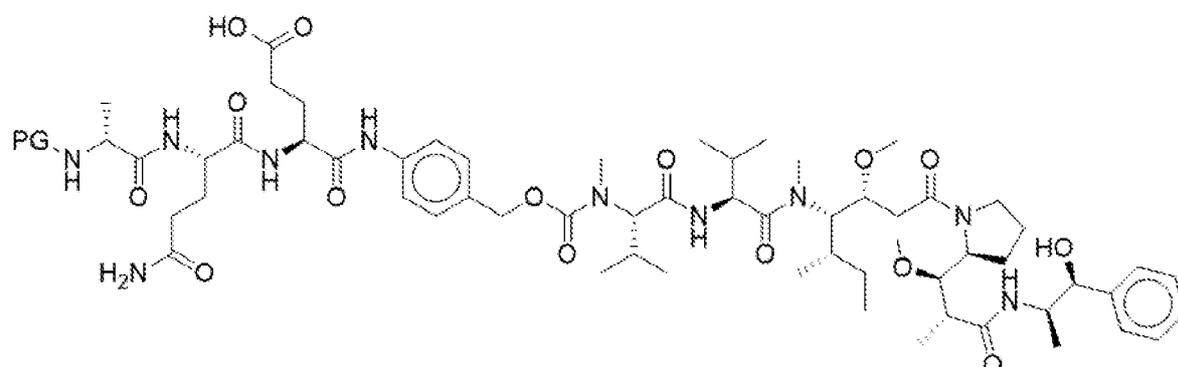
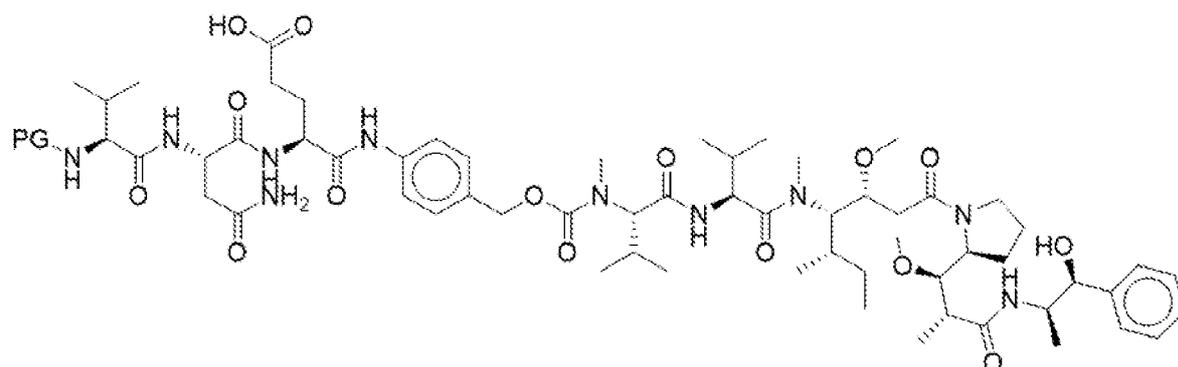
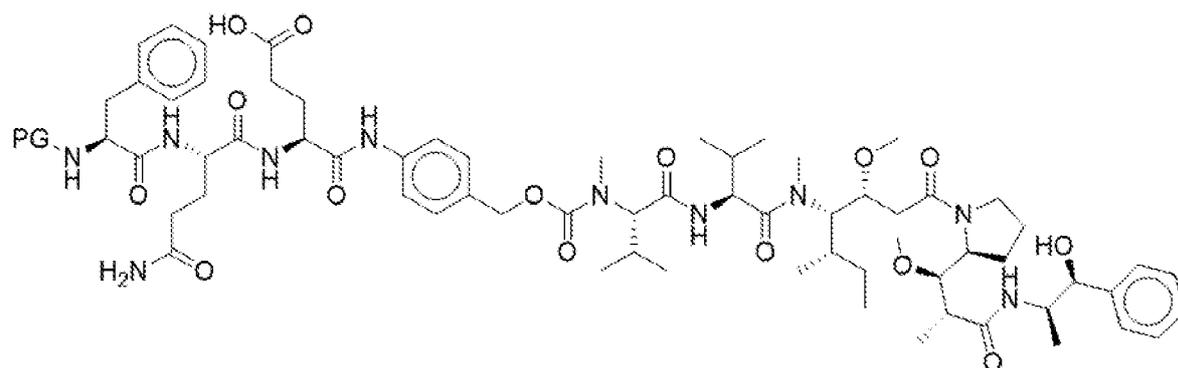
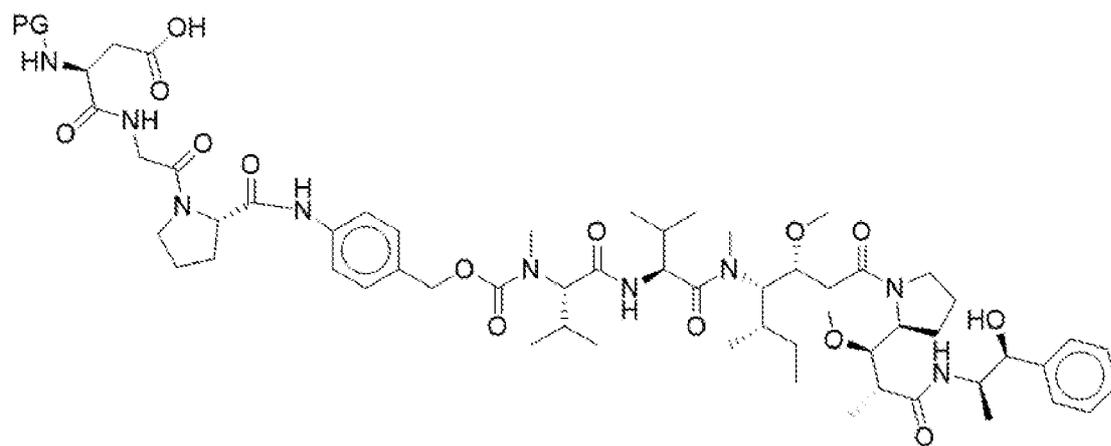


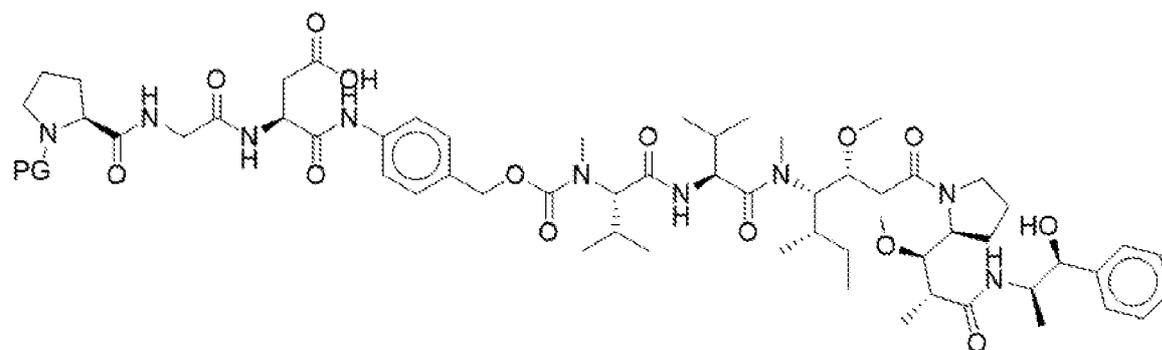
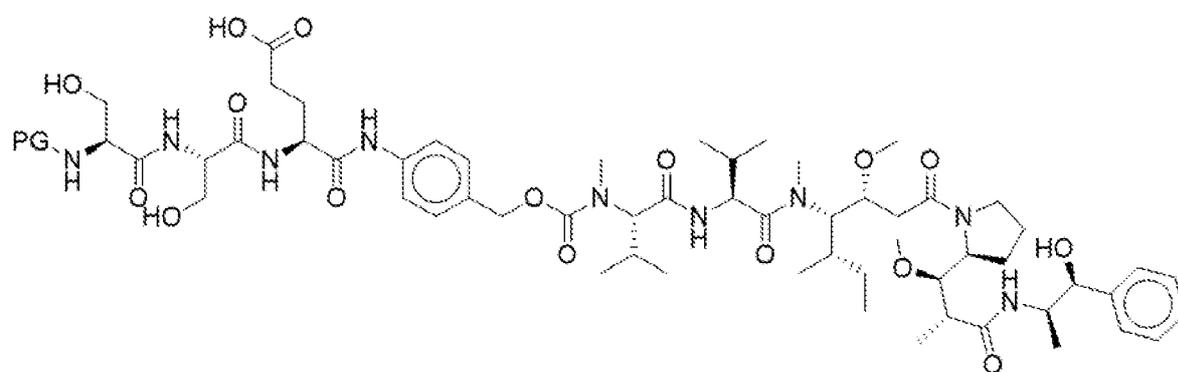
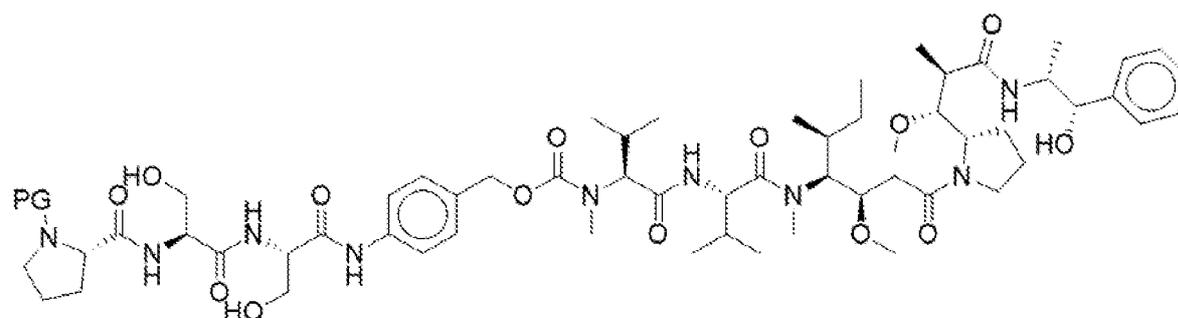
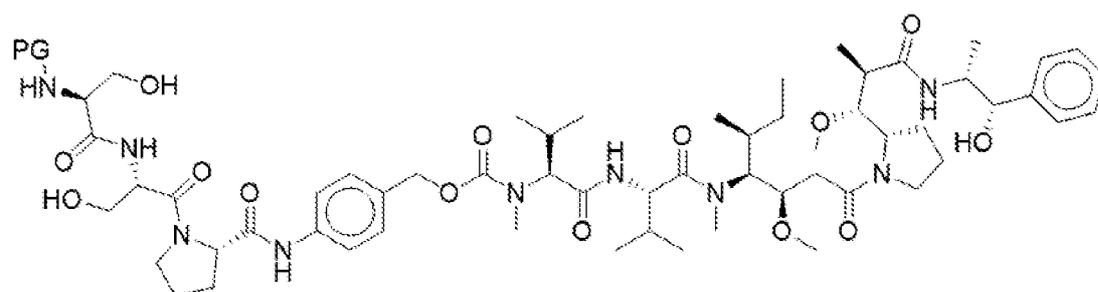
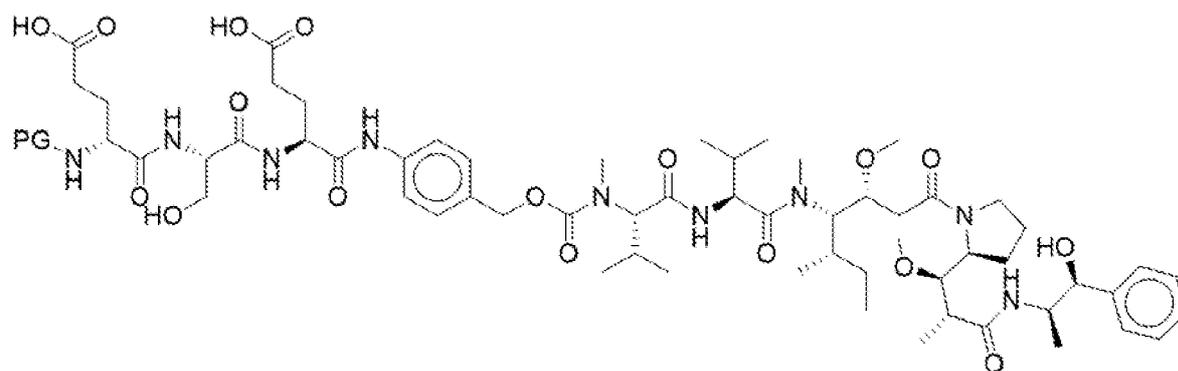


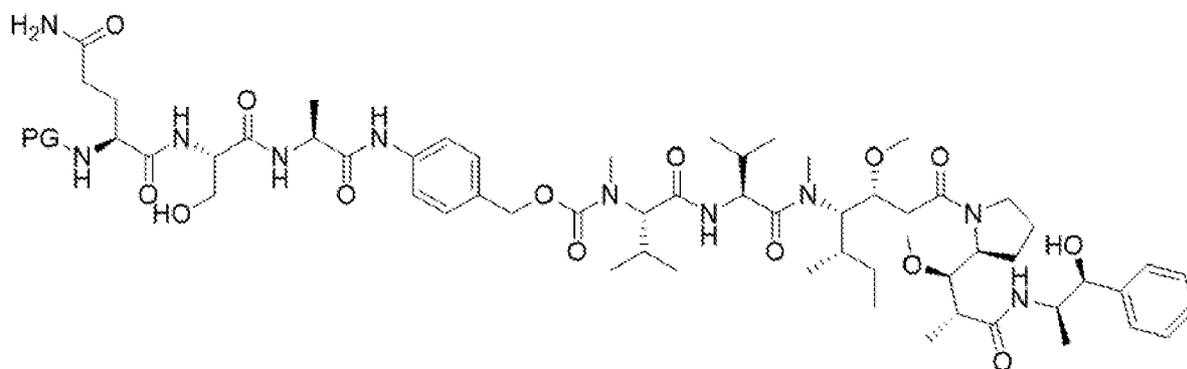
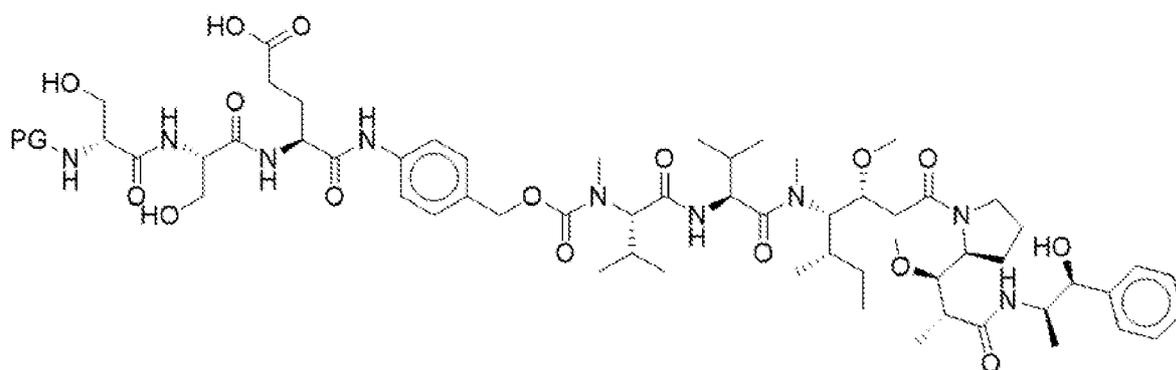
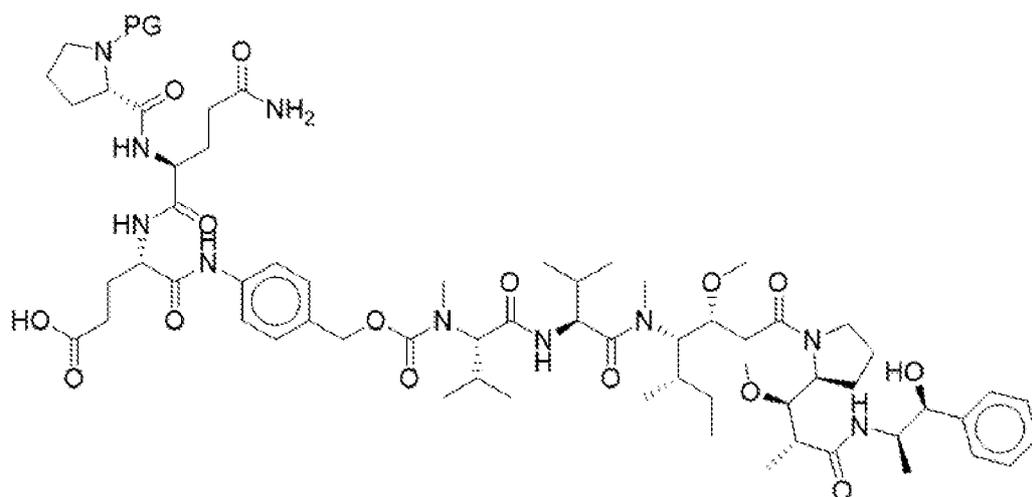
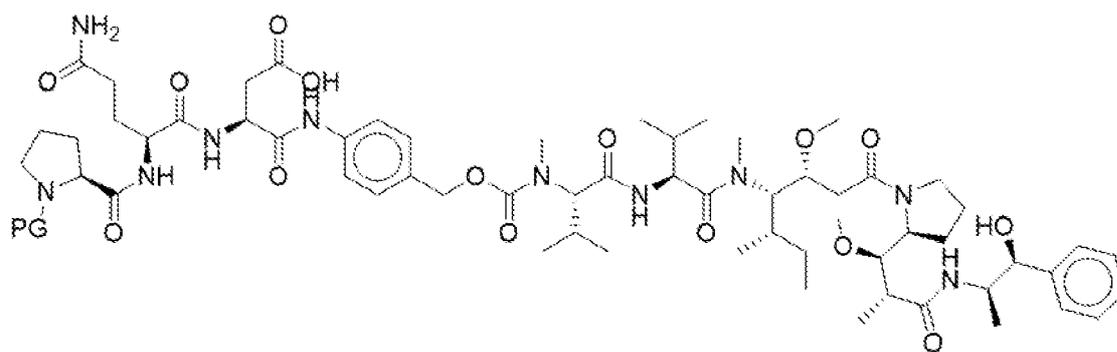


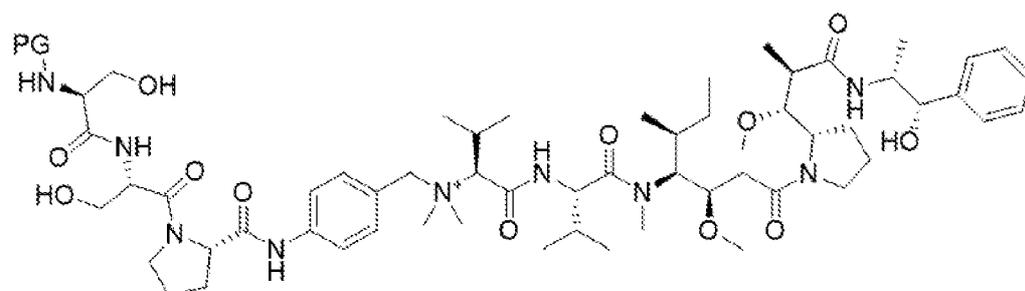
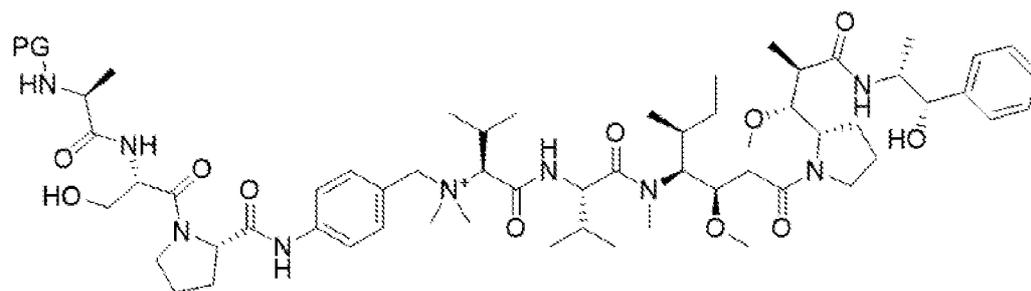
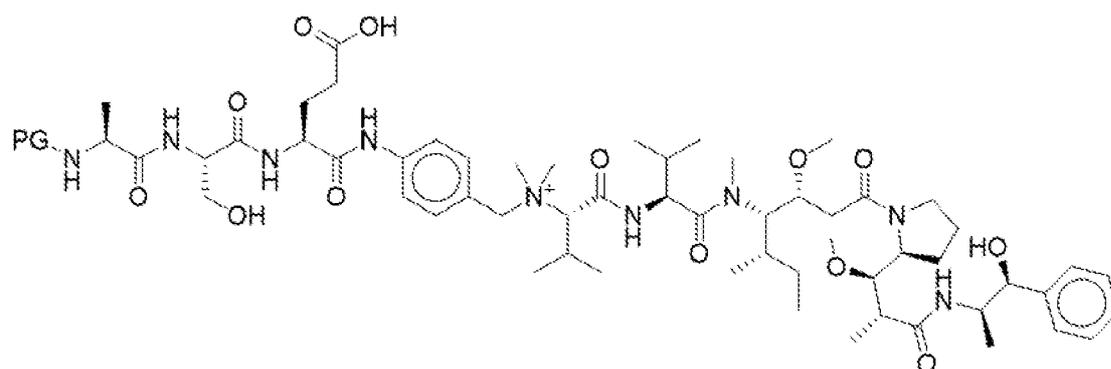
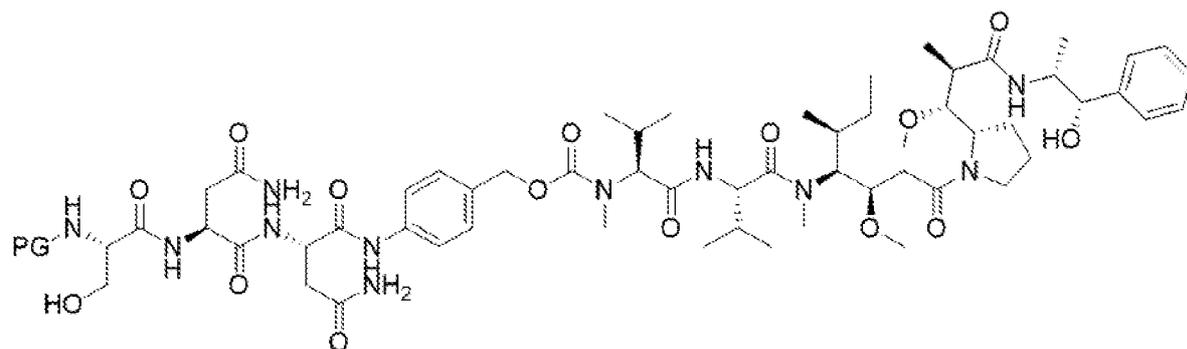
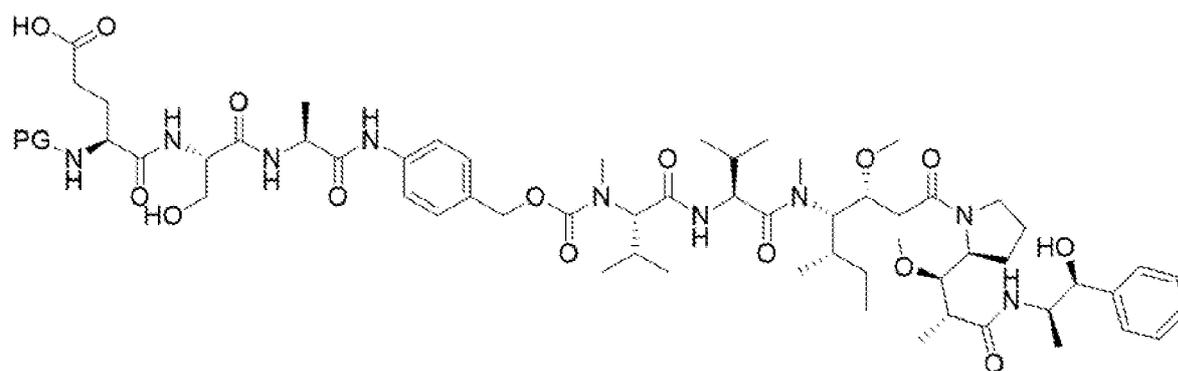


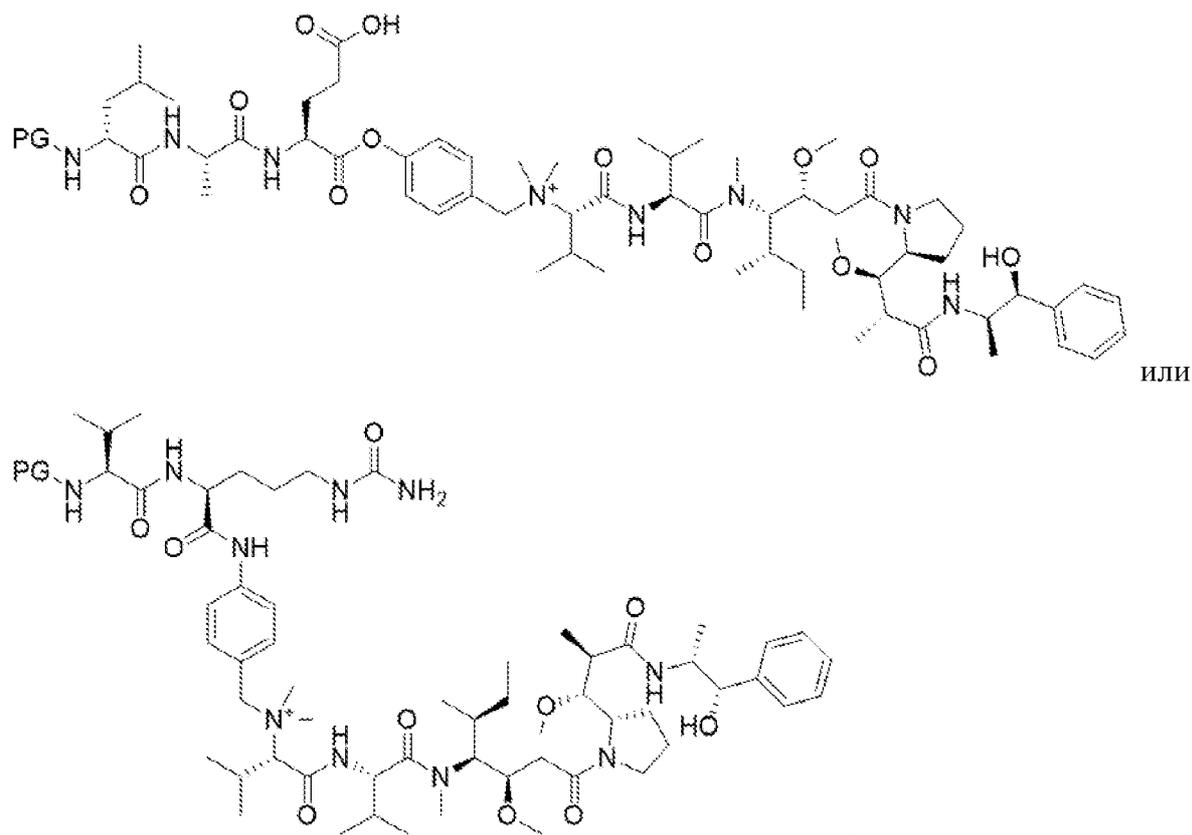








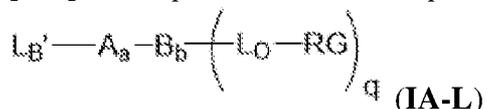




или их солью, где PG представляет собой amino-защитную группу (например, Fmoc) или водород.

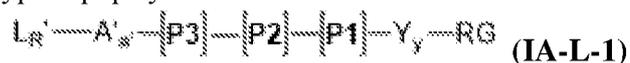
2.4 Линкерные соединения

[689] Линкерное соединение представлено структурой формулы **IA-L**:



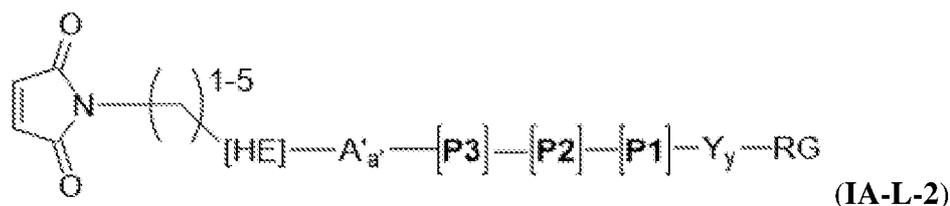
[690] или ее соли, где $L_{B'}$, A, нижний индекс a, B, нижний индекс b, L_O и нижний индекс q сохраняют свои вышеприведенные значения, а RG представляет собой реактивную группу. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа представляет собой 4-нитрофенокси или перфторфенокси. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа представляет собой 4-нитрофенокси.

[691] В некоторых вариантах осуществления линкерное соединение представлено структурой формулы **IA-L-1**:



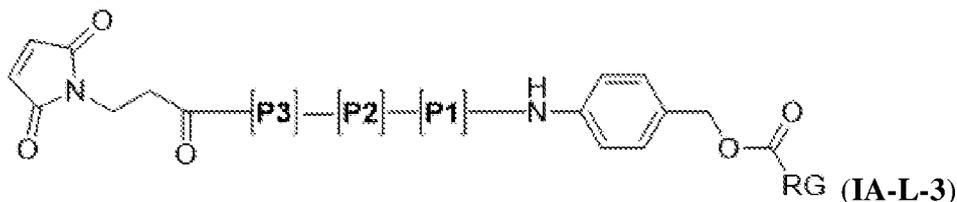
[692] или ее соли, где $L_{R'}$, A' , нижний индекс a' , P1, P2, P3, Y и нижний индекс y сохраняют свои вышеприведенные значения, а RG представляет собой реактивную группу.

[693] В некоторых вариантах осуществления линкерное соединение представлено структурой формулы **IA-L-2**:

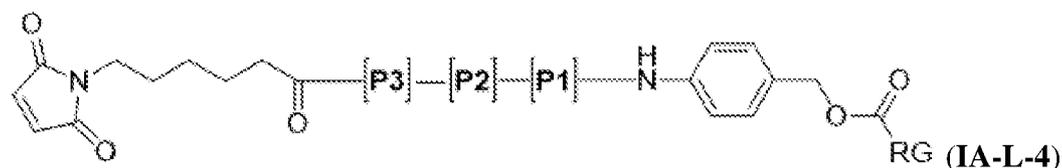


[694] или ее соли, где HE, A', нижний индекс a', P1, P2, P3, Y и нижний индекс у сохраняют свои вышеприведенные значения, а RG представляет собой реактивную группу.

[695] В некоторых вариантах осуществления линкерное соединение представлено структурами формулы **IA-L-3** или формулы **IA-L-4**:



или



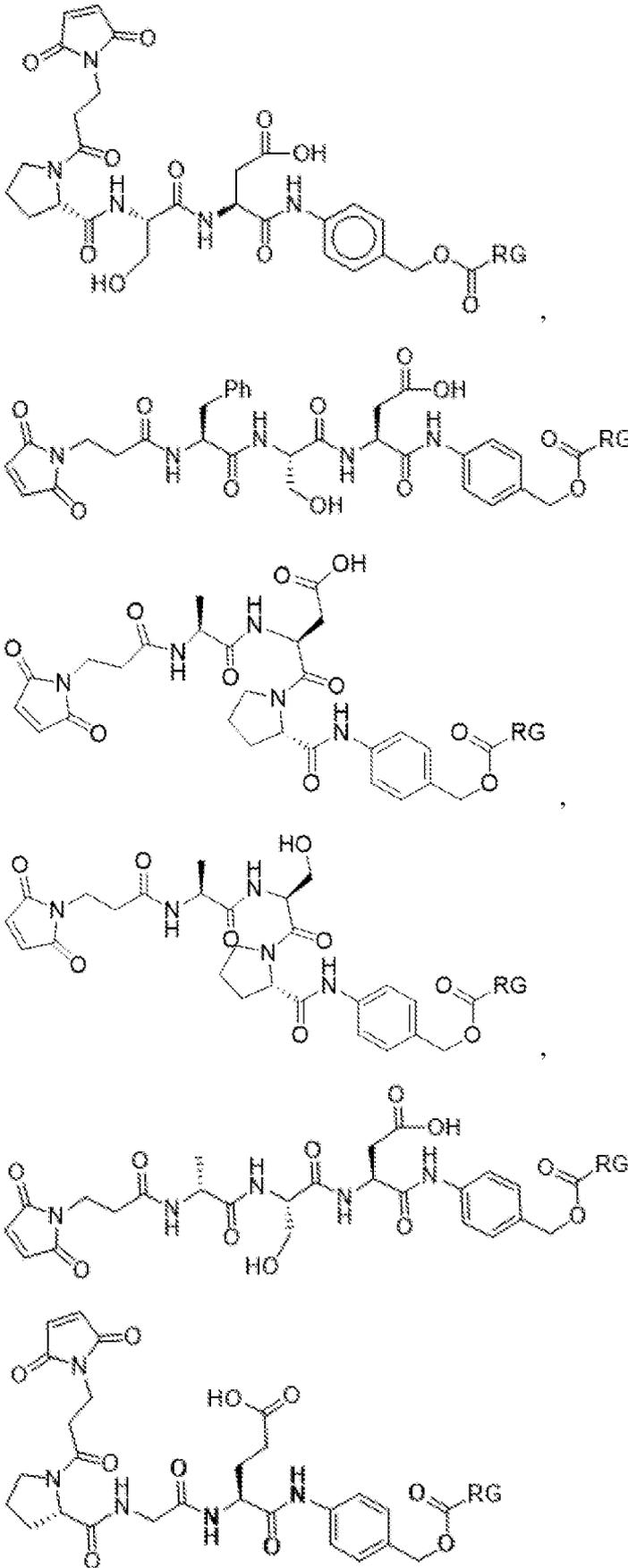
[696] или их соли, где P1, P2 и P3 сохраняют свои вышеприведенные значения, а RG представляет собой реактивную группу. В некоторых вариантах осуществления RG представляет собой перфторфенокси. В некоторых вариантах осуществления RG представляет собой 4-нитрофенокси.

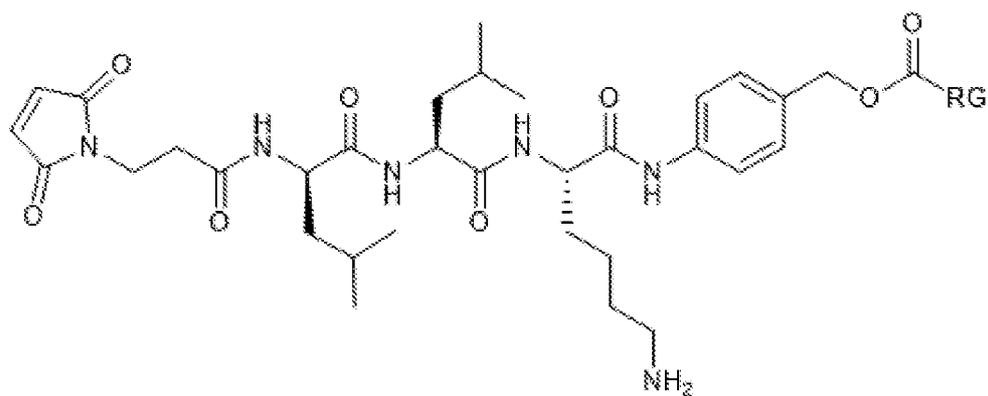
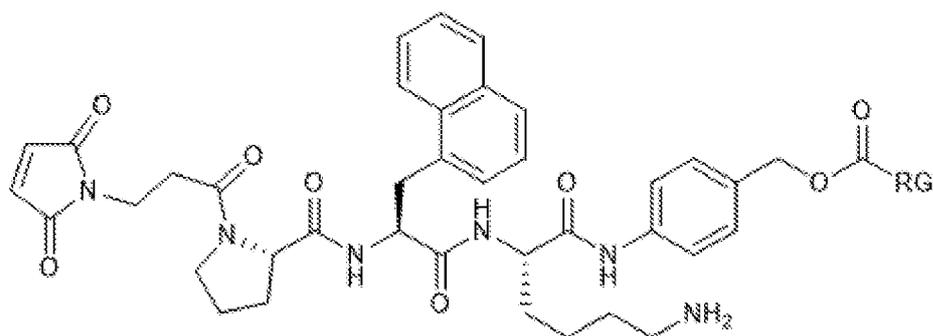
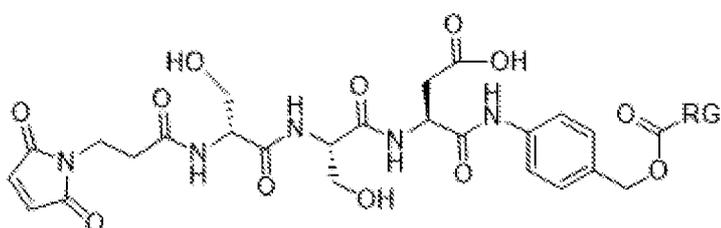
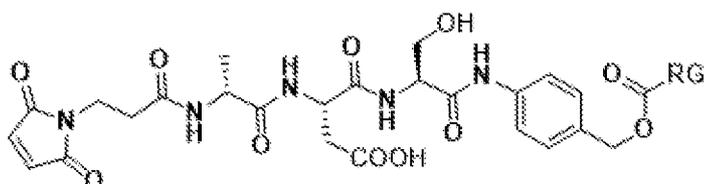
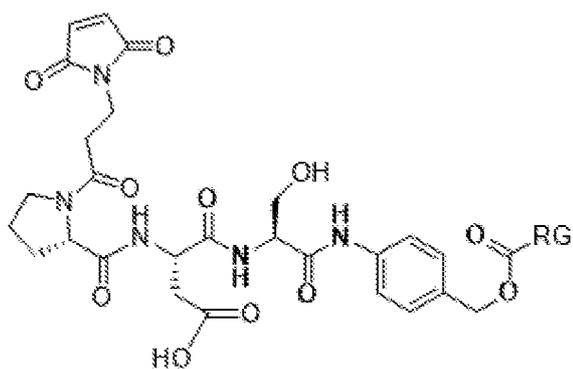
[697] В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе для L_B', A, нижний индекс a, B, нижний индекс b, L_O, нижний индекс q, L_R', A', нижний индекс a', P1, P2, P3, Y, нижний индекс у и HE в отношении соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат (LDC), первичных линкеров, вторичных линкеров, соединений лекарственный препарат-линкер, фрагментов лекарственный препарат-линкер, пептидных расщепляемых звеньев, звеньев растяжения и спейсерных звеньев, эти варианты осуществления также применимы к линкерным соединениям, описанным в данном документе, таким как соединения формулы **IA-L**, формулы **IA-L-1**, формулы **IA-L-2**, формулы **IA-L-3** или формулы **IA-L-4**.

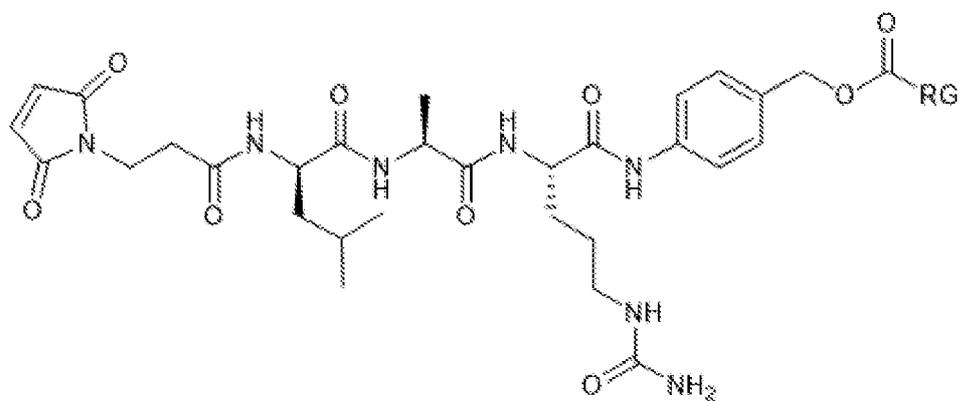
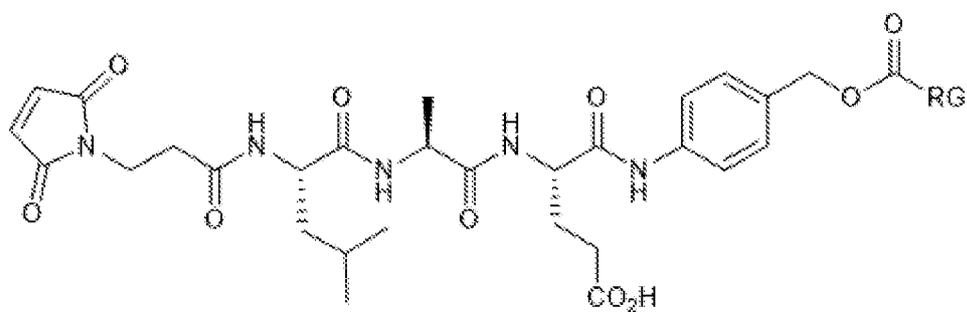
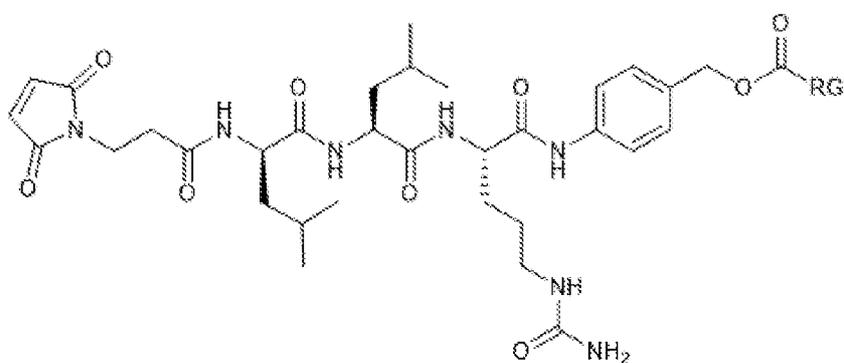
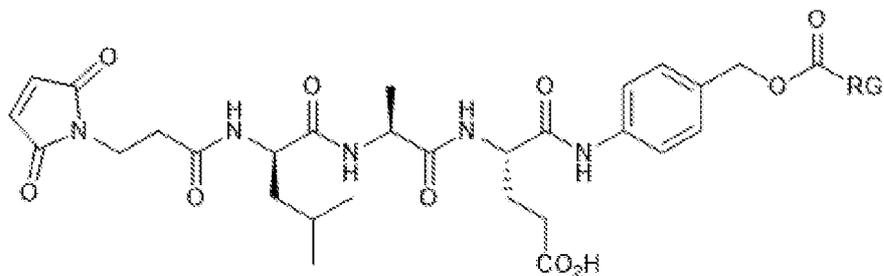
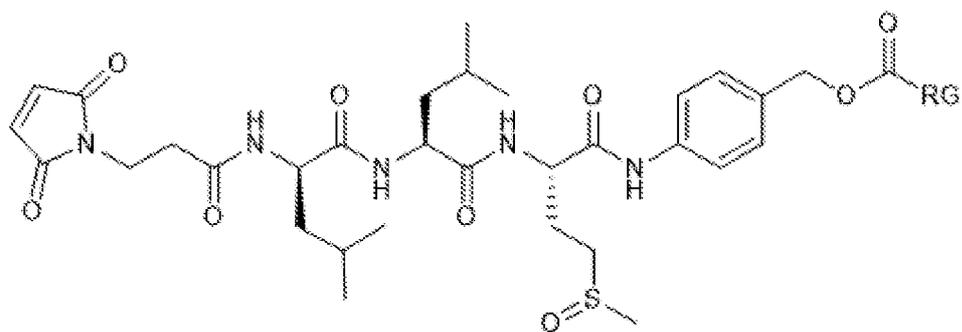
[698] В любом из соединений лекарственный препарат-линкер, описанных в данном документе, лекарственное звено (D) может быть замещено подходящей реактивной группой (т. е. группой, подходящей для присоединения к лекарственному звену (D)) для образования линкерного соединения, например, структуры, представленной формулой **IA-L**, формулой **IA-L-1**, формулой **IA-L-2**, формулой **IA-L-3** или формулой **IA-L-4**. Реактивная группа представляет собой группу, подходящую для проведения реакции линкерного соединения с лекарственным соединением ауристатиона, описанным в данном документе (таким как MMAE или MMAF), с образованием соединения лекарственный

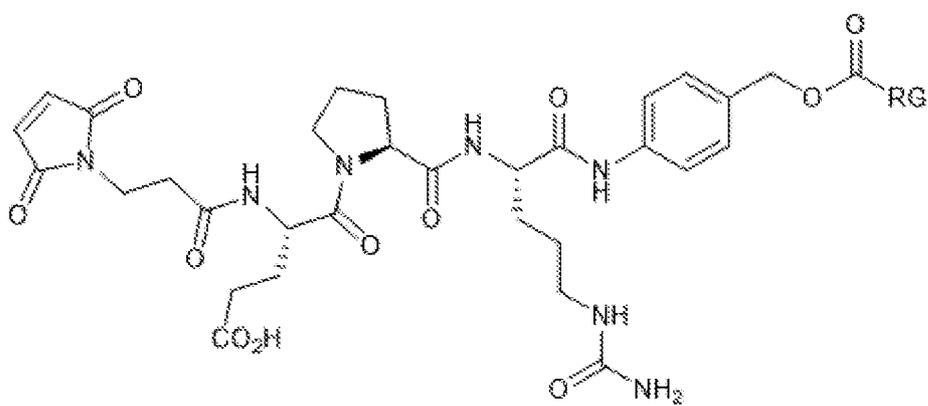
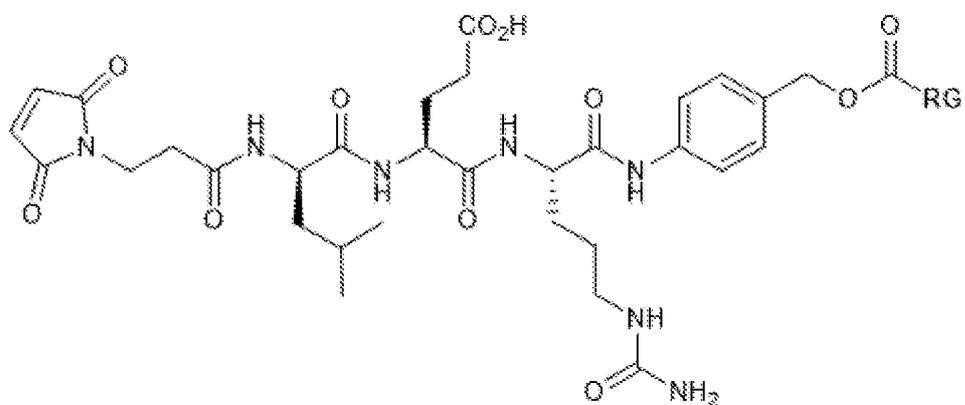
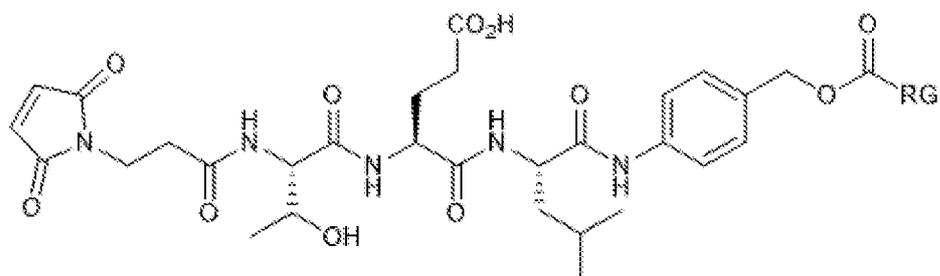
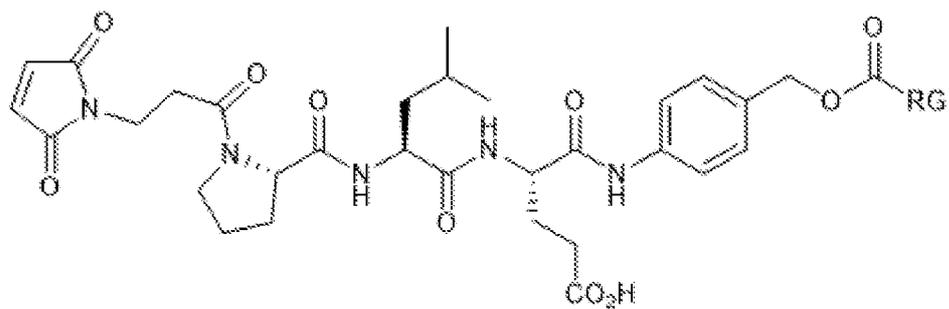
препарат-линкер.

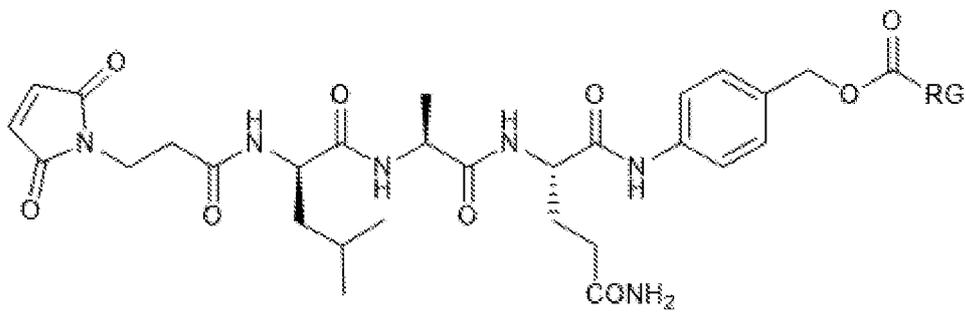
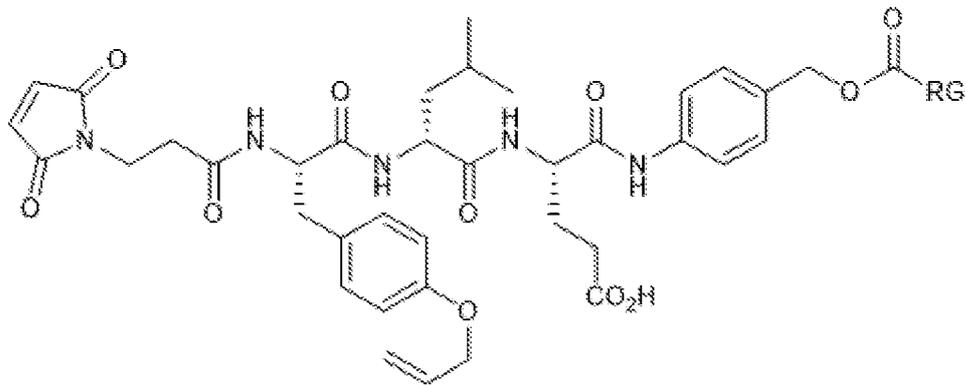
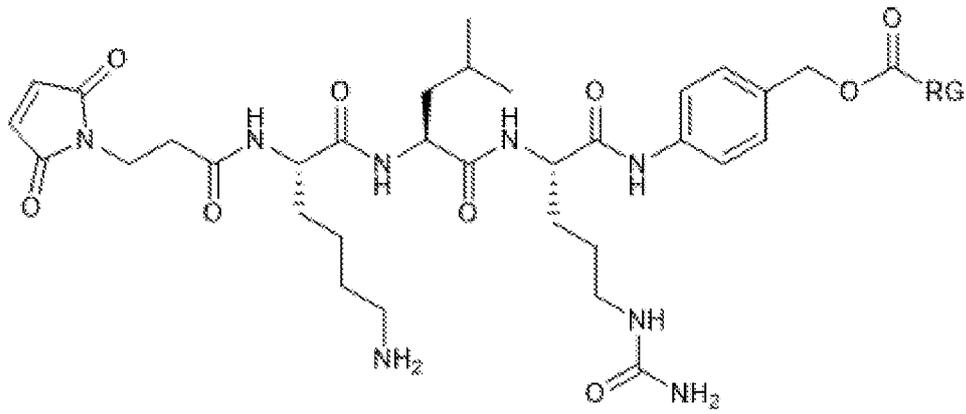
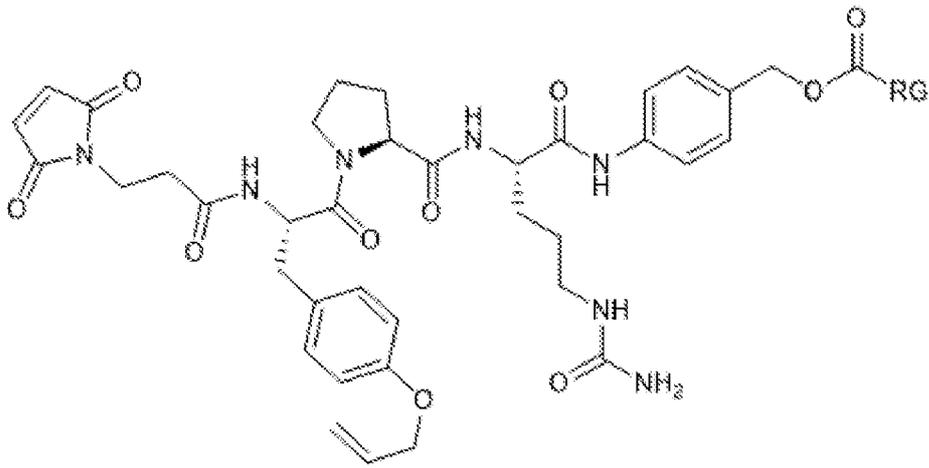
[699] В некоторых вариантах осуществления линкерное соединение представлено:

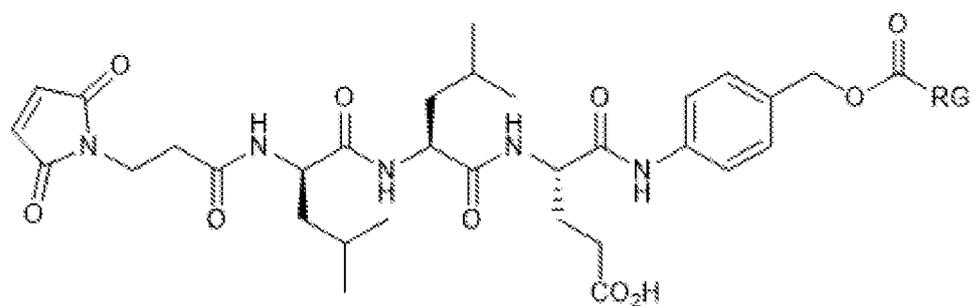
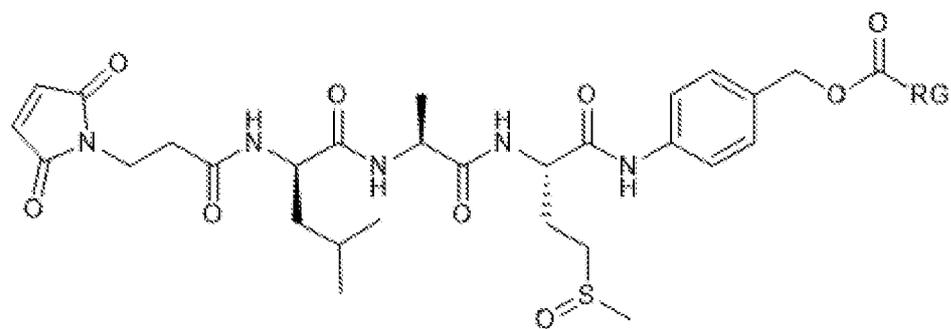
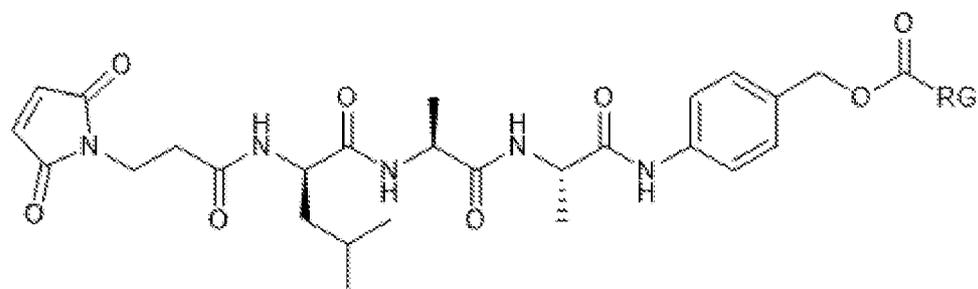
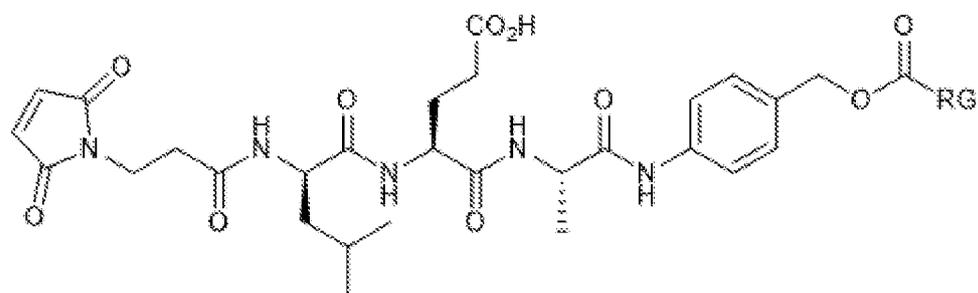
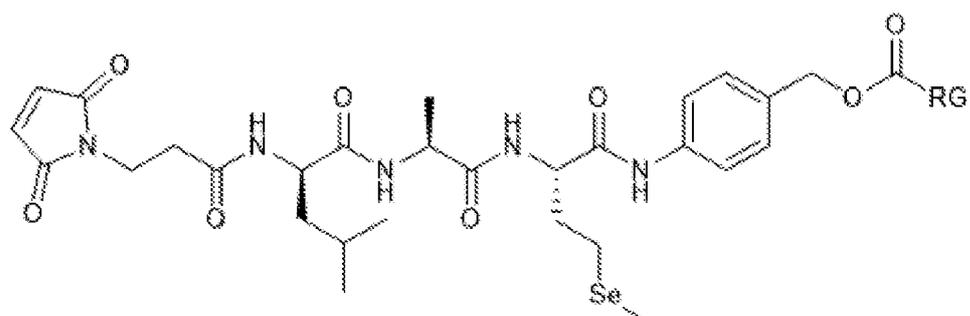


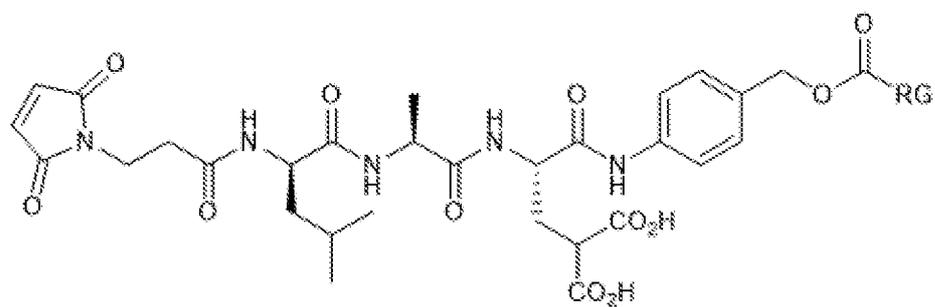
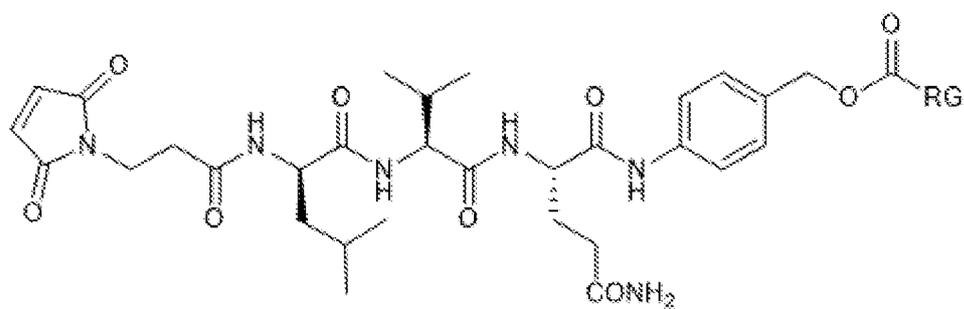
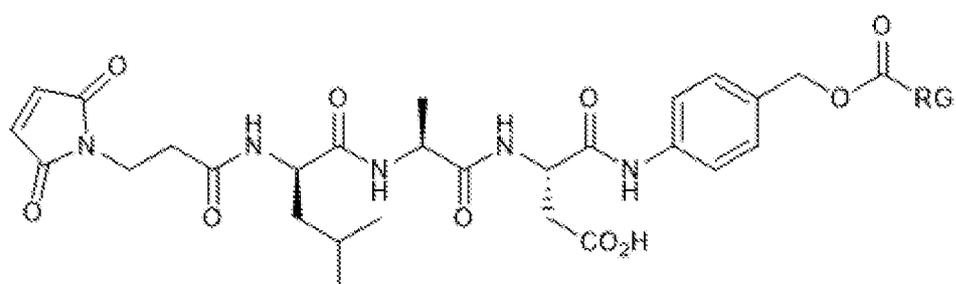
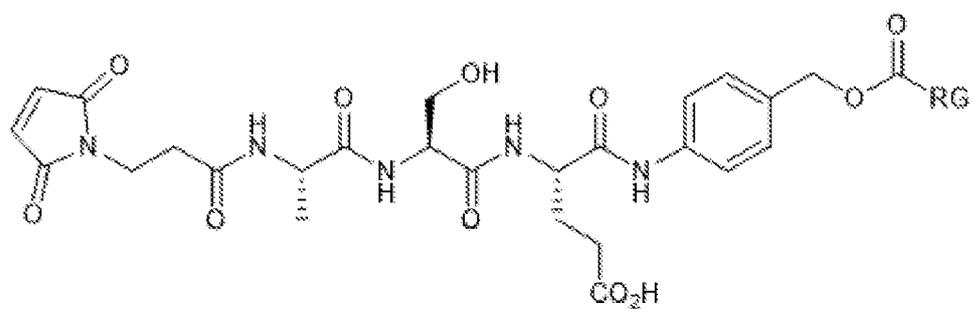
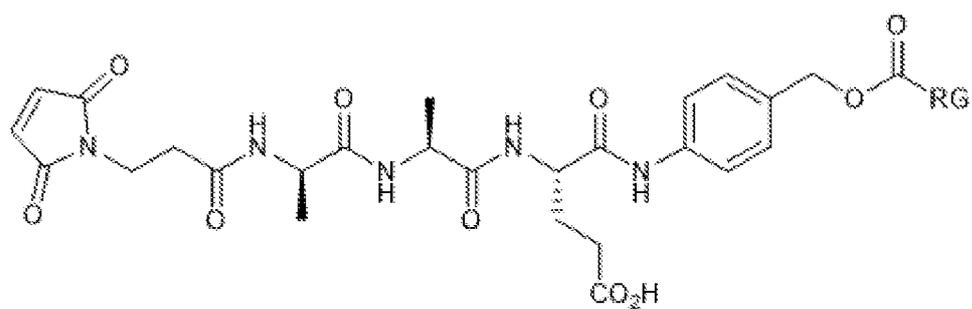


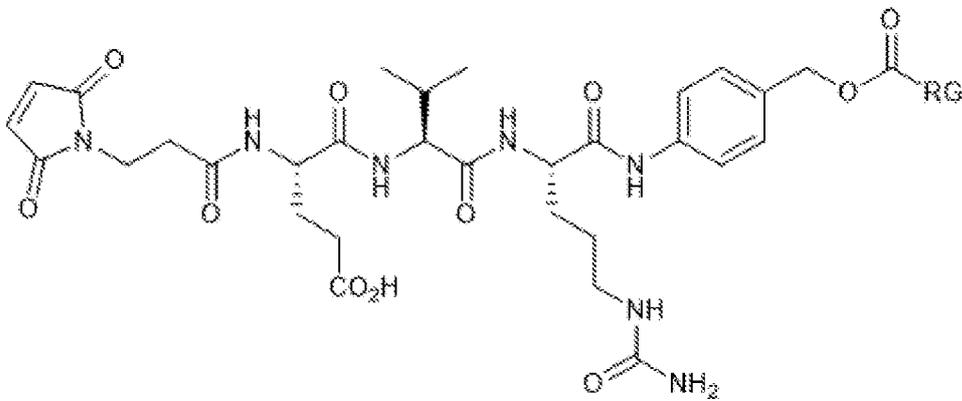
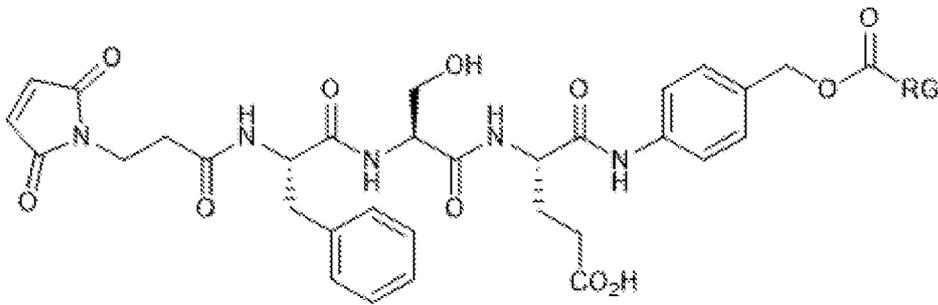
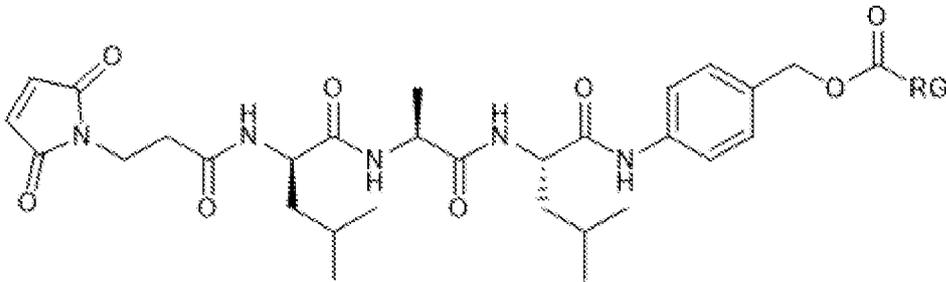
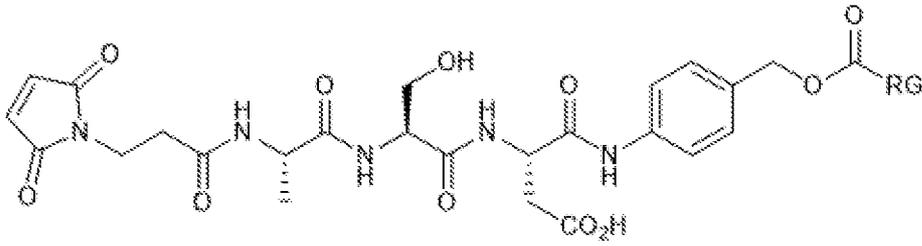
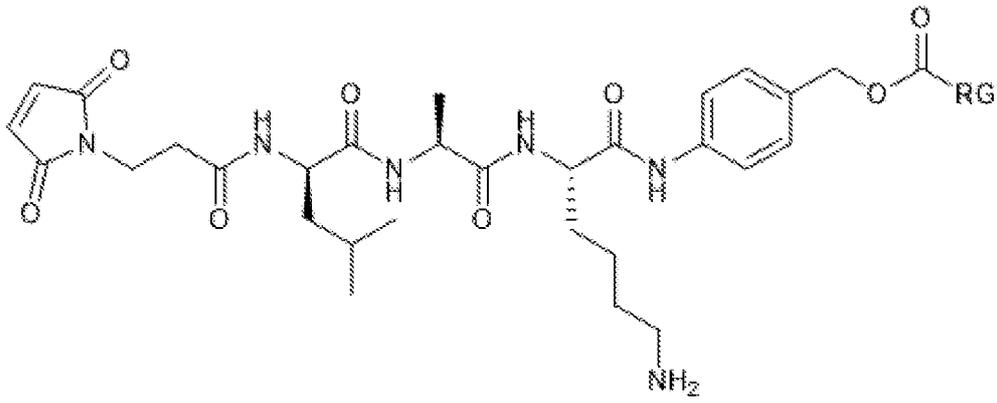


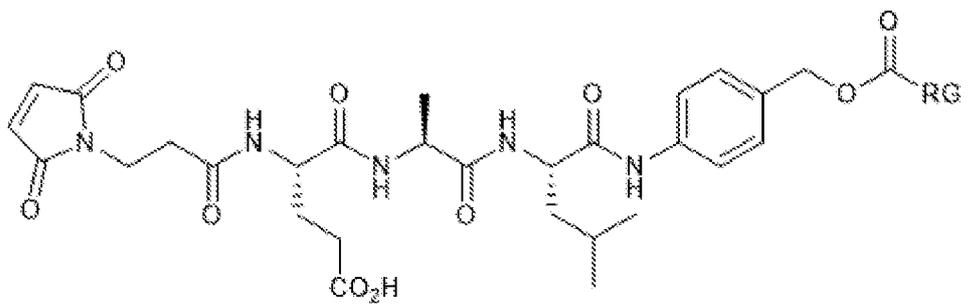
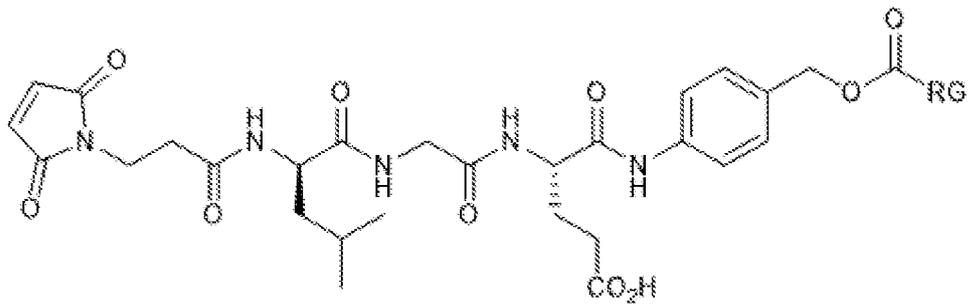
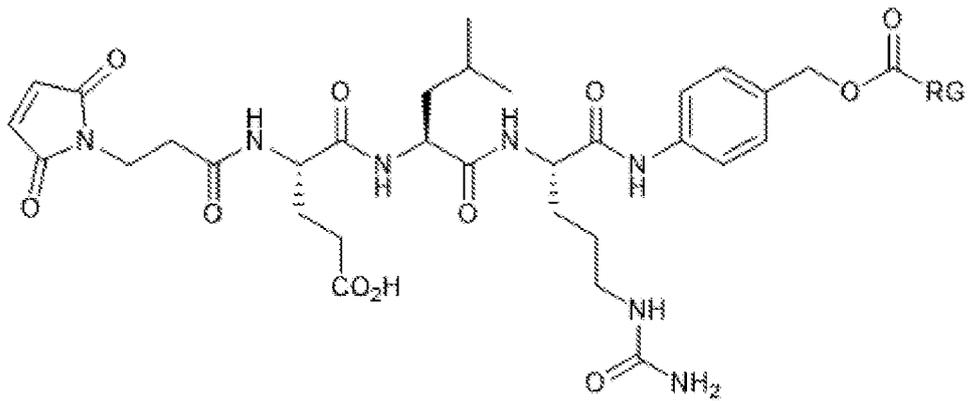
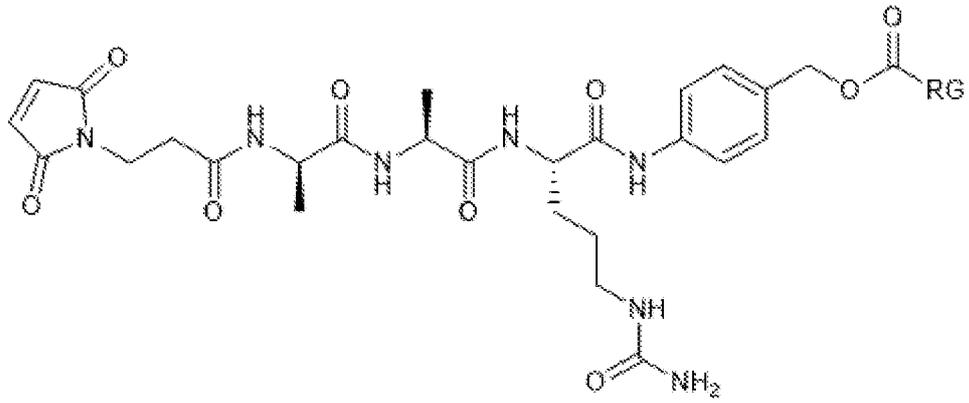
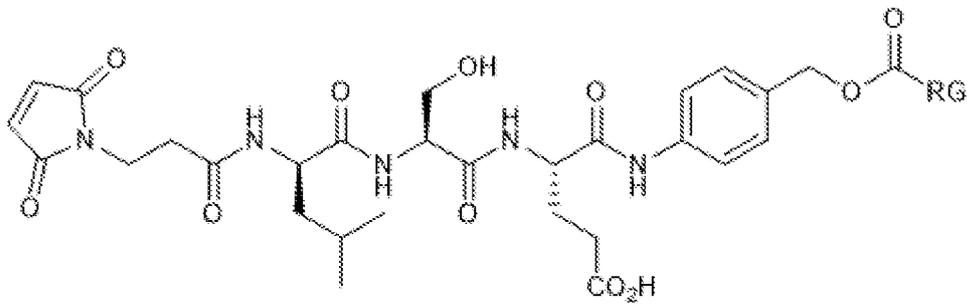


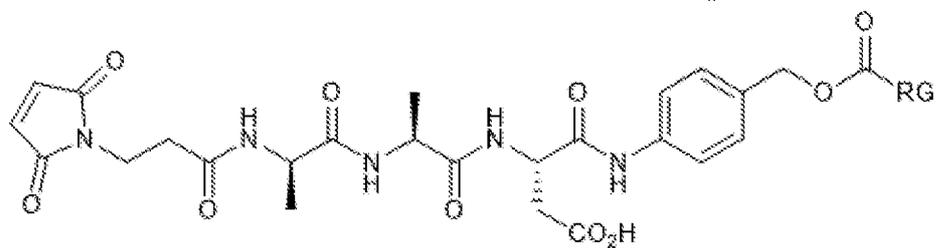
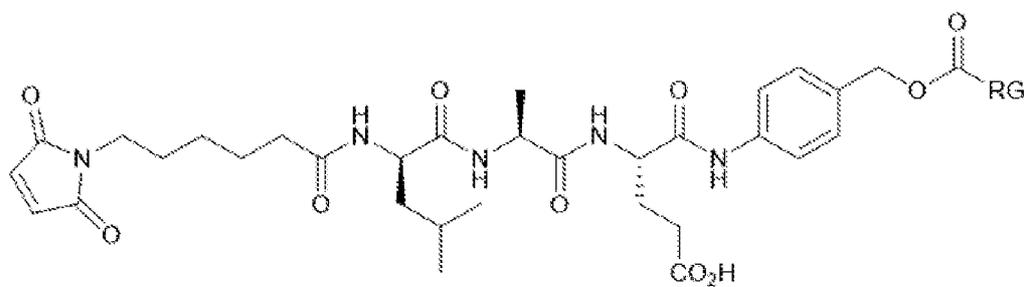
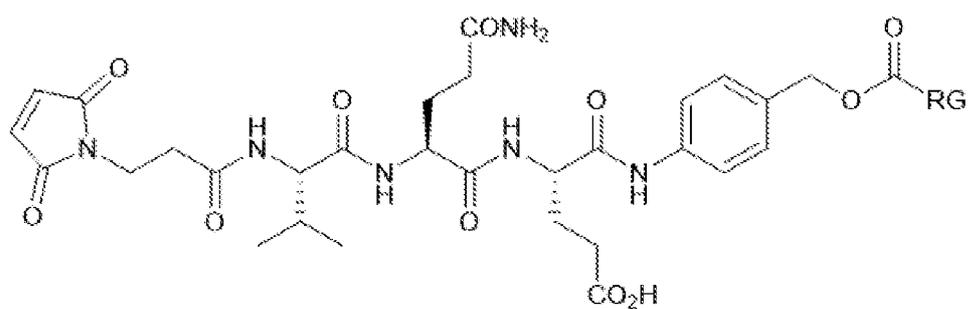
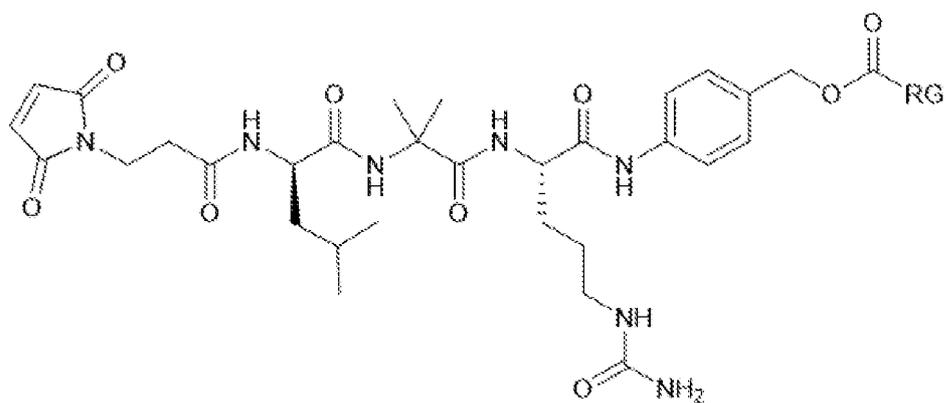
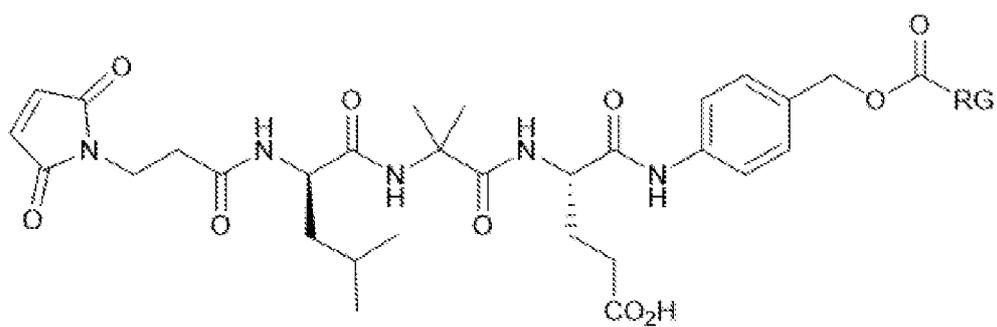


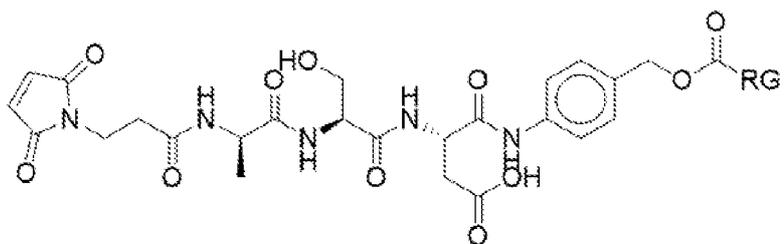
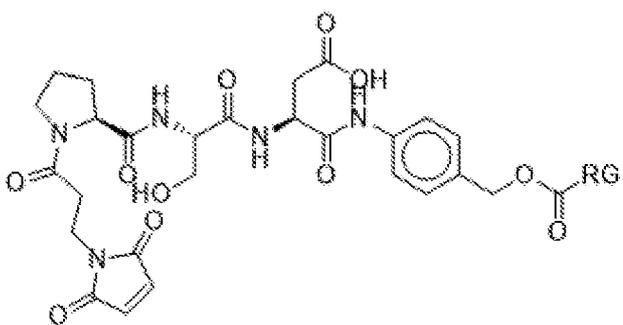
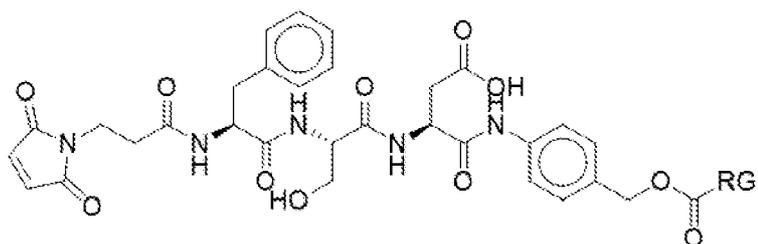
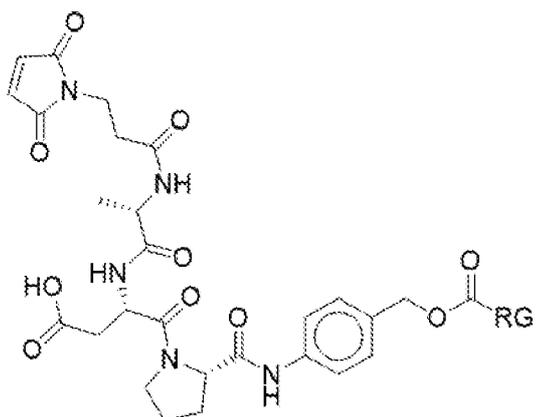
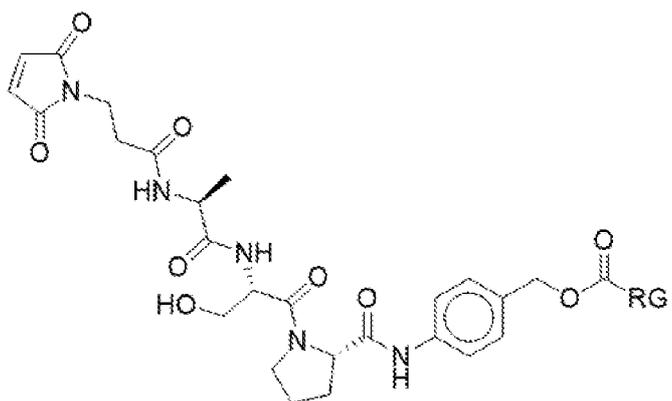


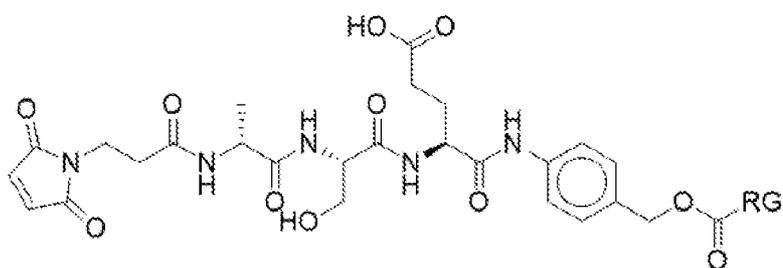
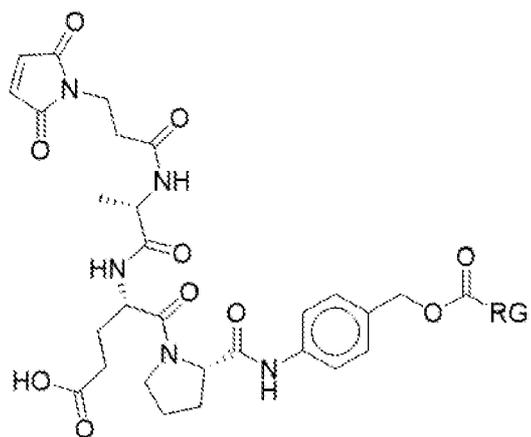
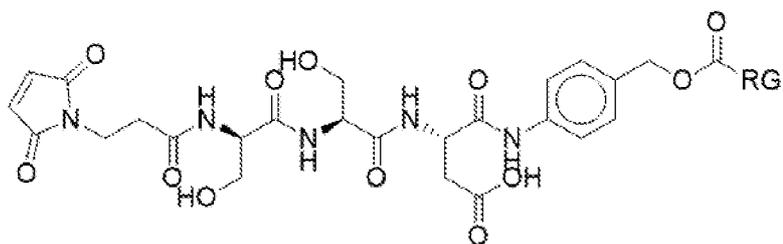
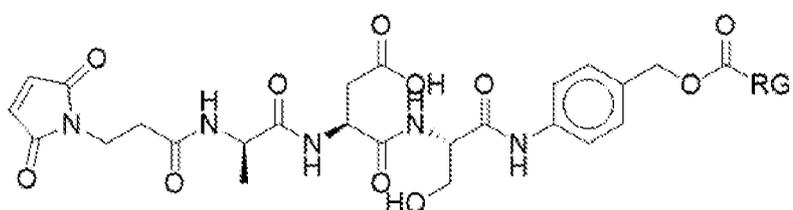
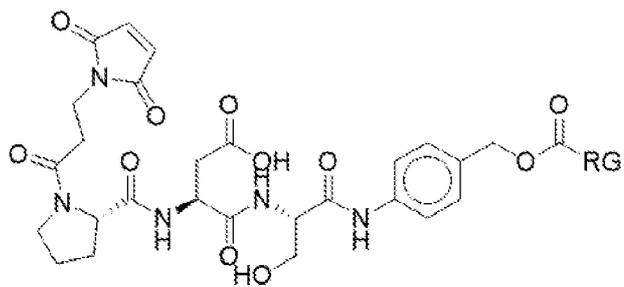
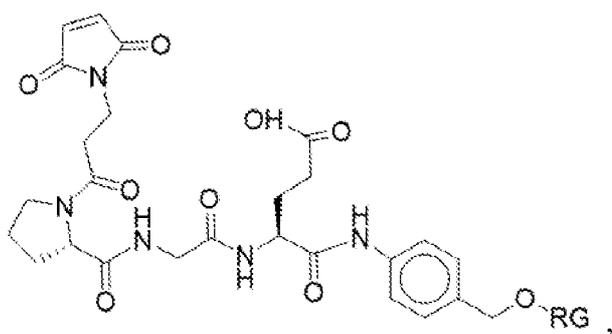


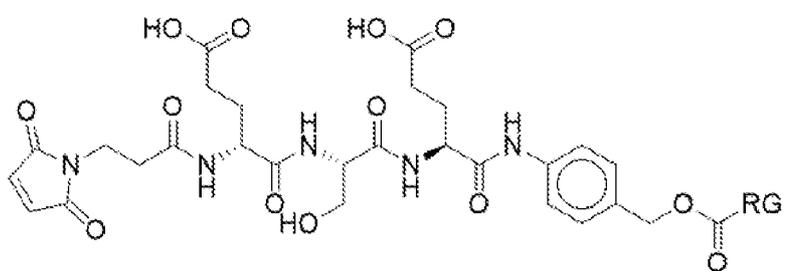
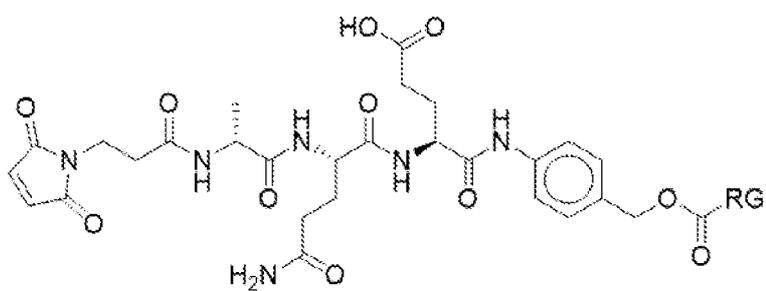
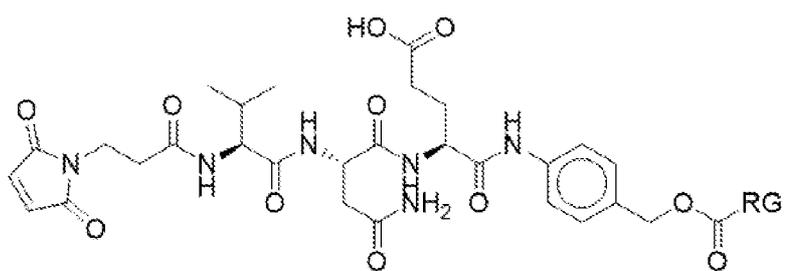
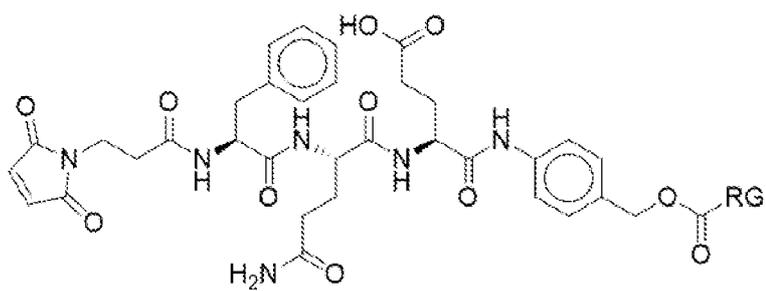
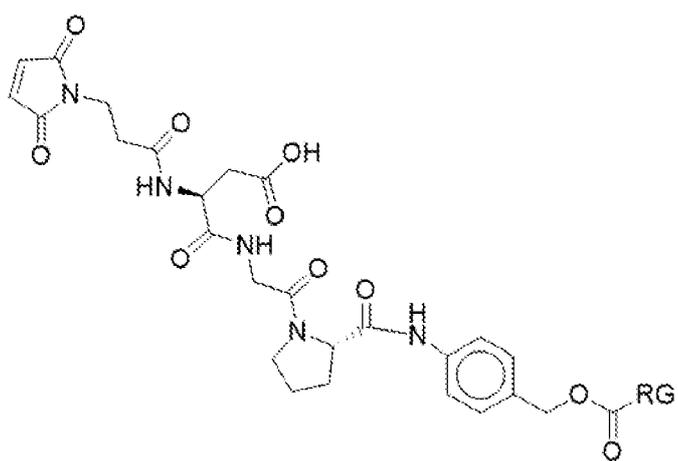


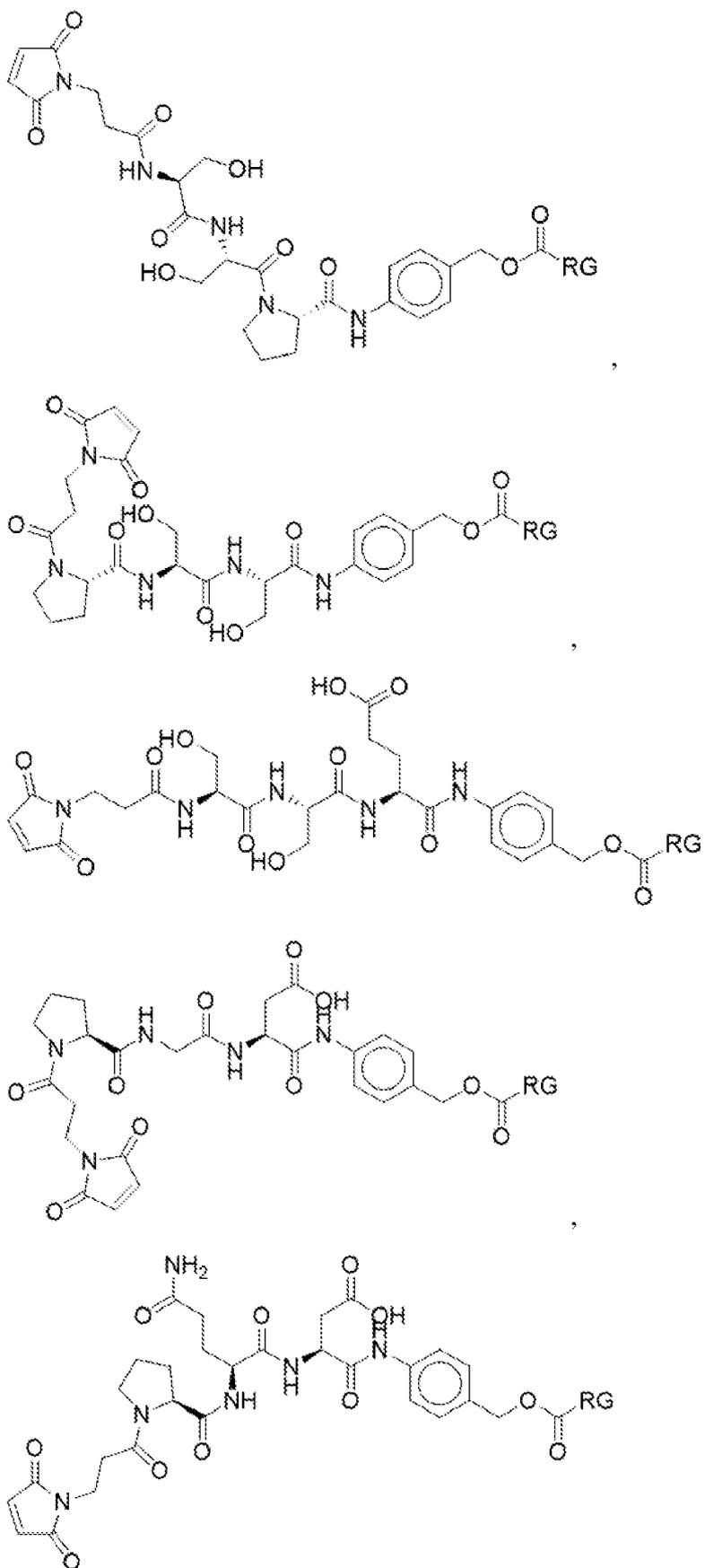


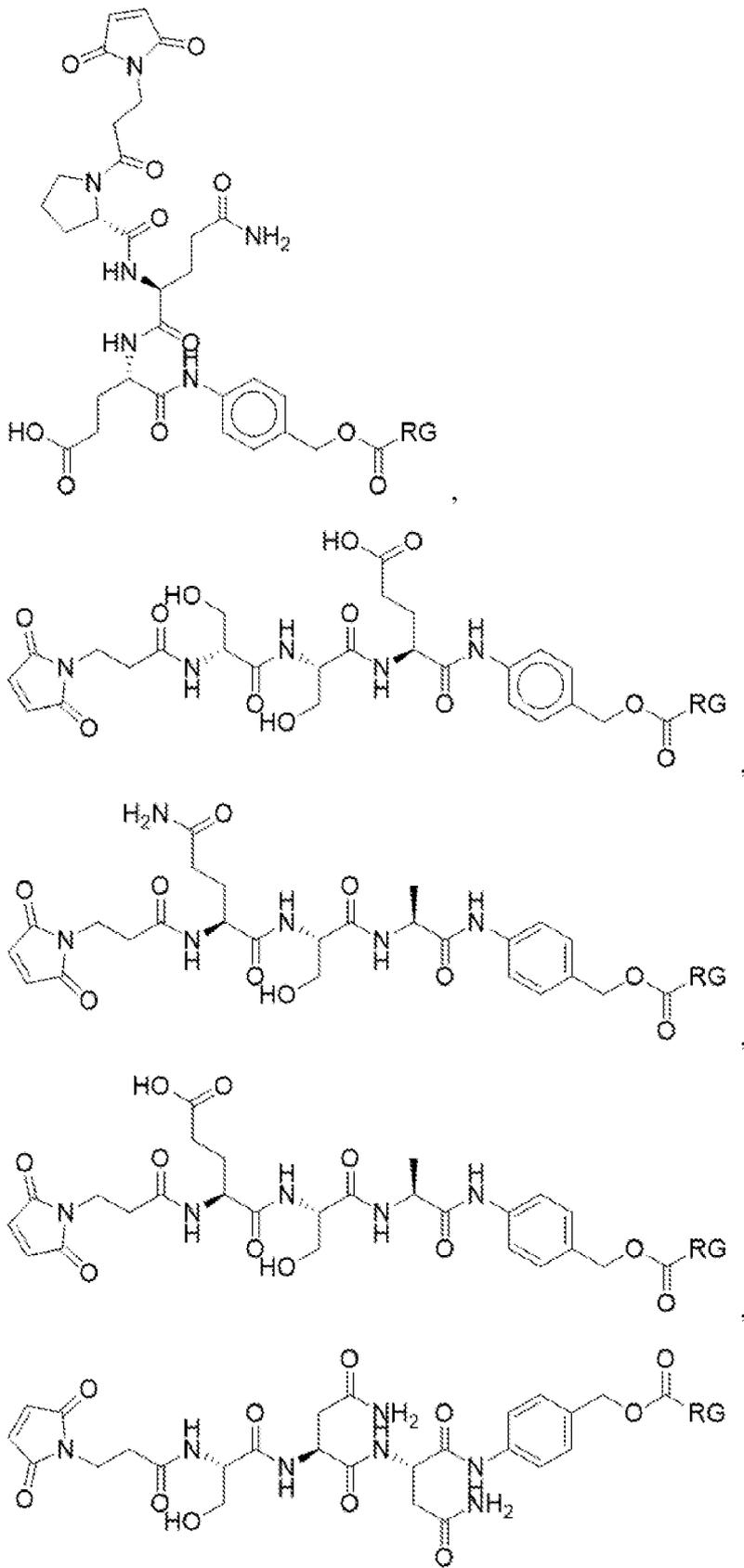


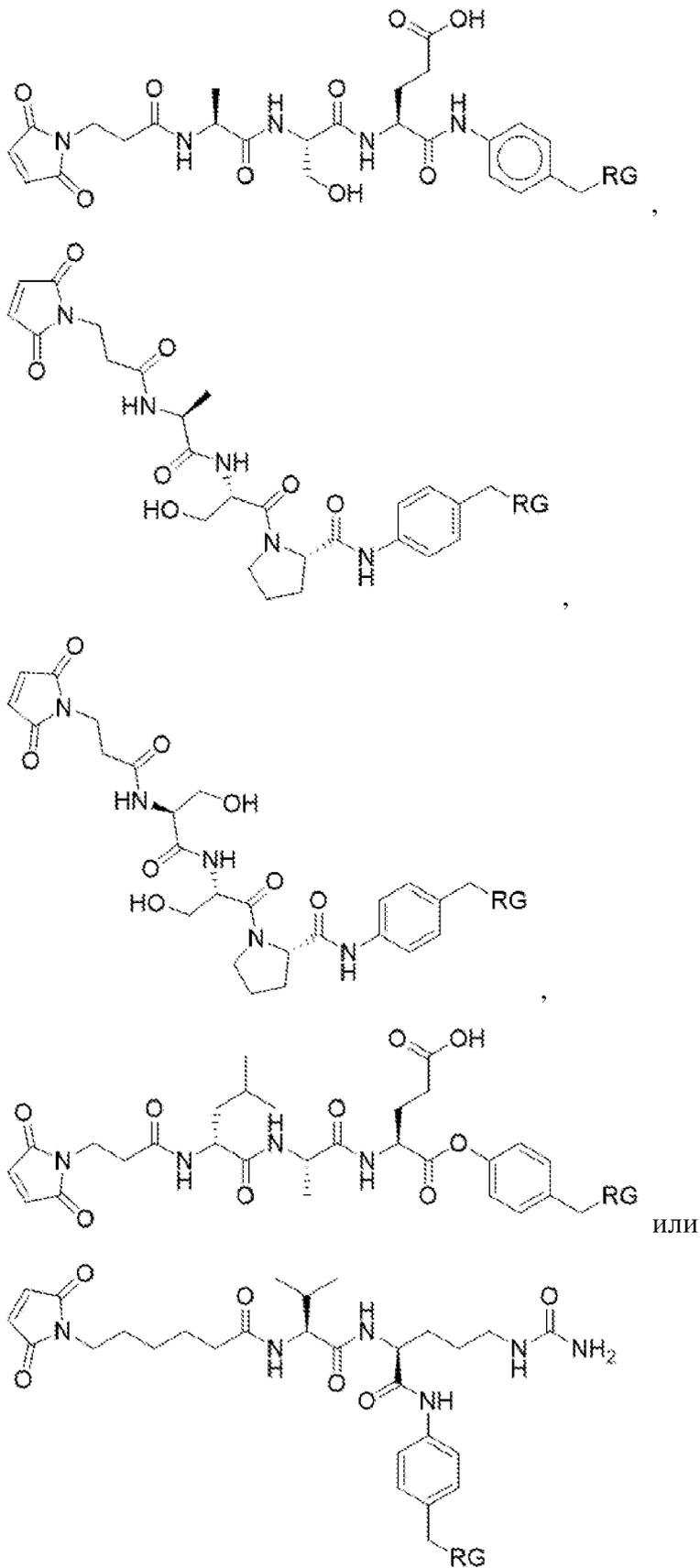












или их соль, где RG представляет собой реактивную группу.

3. Лиганды

[700] Типовые антигены приведены ниже. Типовые антитела, которые связывают указанный антиген, приведены в скобках.

[701] В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой опухолеассоциированный антиген. В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой трансмембранный белок. Например, следующие антигены являются трансмембранными белками: ANTXR1, BAFF-R, CA9 (типичные антитела включают гирентуксимаб), CD147 (типичные антитела включают гавилимомаб и метузумаб), CD19, CD20 (типичные антитела включают дивозилимаб и ибритутумаб тиуксетан), CD274, также известный как PD-L1 (типичные антитела включают адебрелимаб, атезолизумаб, гаривулимаб, дурвалумаб и авелумаб), CD30 (типичные антитела включают иратумумаб и брентуксимаб), CD33 (типичные антитела включают линтузумаб), CD352, CD45 (типичные антитела включают апамистамаб), CD47 (типичные антитела включают летаплимаб и магролимаб), CLPTM1L, DPP4, EGFR, ERVMER34-1, FASL, FSHR, FZD5, FZD8, GUCY2C (типичные антитела включают индусатумаб), IFNAR1 (типичные антитела включают фаралимомаб), IFNAR2, LMP2, MLANA, SIT1, TLR2/4/1 (типичные антитела включают томаралимаб), TM4SF5, TMEM132A, TMEM40, UPK1B, VEGF и VEGFR2 (типичные антитела включают гентуксимаб).

[702] В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой трансмембранный транспортный белок. Например, следующие антигены являются трансмембранными транспортными белками: ASCT2 (типичные антитела включают идактамаб), MFSD13A, Mincle, NOX1, SLC10A2, SLC12A2, SLC17A2, SLC38A1, SLC39A5, SLC39A6, также известный как LIV1 (типичные антитела включают ладиратузумаб), SLC44A4, SLC6A15, SLC6A6, SLC7A11 и SLC7A5.

[703] В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой трансмембранный или мембраноассоциированный гликопротеин. Например, следующие антигены являются трансмембранными или мембраноассоциированными гликопротеинами: CA-125, CA19-9, CAMPATH-1 (типичные антитела включают алемтузумаб), карциноэмбриональный антиген (типичные антитела включают арцитумомаб, цергутузумаб, амуналейкин и лабетузумаб), CD112, CD155, CD24, CD247, CD37 (типичные антитела включают лилотомаб), CD38 (типичные антитела включают фелзартамаб), CD3D, CD3E (типичные антитела включают форалумаб и теплизумаб), CD3G, CD96, CDCP1, CDH17, CDH3, CDH6, CEACAM1, CEACAM6, CLDN1, CLDN16, CLDN18.1 (типичные антитела включают золбетуксимаб), CLDN18.2 (типичные антитела включают золбетуксимаб), CLDN19, CLDN2, CLEC12A (типичные антитела включают теподитамаб), DPEP1, DPEP3, DSG2, эндосиалин (типичные антитела включают онтуксизумаб), ENPP1, EPCAM (типичные антитела включают адекатумумаб), FN, FN1, Gp100, GPA33, gpNMB (типичные антитела включают глембатумумаб), ICAM1, L1CAM, LAMP1, MELTF, также известный как CD228, NCAM1, нектин-4 (типичные антитела включают энфортумаб), PDPN, PMSA, PROM1, PSCA, PSMA, Siglecs 1-16, SIRPa, SIRP_g, TACSTD2, TAG-72, тенасцин, тканевый фактор, также известный как TF (типичные антитела включают тизотумаб) и ULBP1/2/3/4/5/6.

[704] В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой трансмембранную или мембраноассоциированную рецепторную киназу. Например, следующие антигены являются трансмембранными или мембраноассоциированными рецепторными киназами: ALK, Ax1 (типичные антитела включают тилвестамаб), BMPR2, DCLK1, DDR1, рецепторы EPHA, EPHA2, ERBB2, также известный как HER2 (типичные антитела включают трастузумаб, бевацизумаб, пертузумаб и маргетуксимаб), ERBB3, FLT3, PDGFR-B (типичные антитела включают ринукумаб), PTK7 (типичные антитела включают кофетузумаб), RET, ROR1 (типичные антитела включают цирмтузумаб), ROR2, ROS1 и Tie3.

[705] В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой мембраноассоциированный или мембранолокализованный белок. Например, следующие антигены являются мембраноассоциированными или мембранолокализованными белками: ALPP, ALPPL2, ANXA1, FOLR1 (типичные антитела включают фарлетузумаб), IL13Ra2, IL1RAP (типичные антитела включают ниданилимаб), NT5E, OX40, мутант Ras, RGS5, RhoC, SLAMF7 (типичные антитела включают элотузумаб) и VSIR.

[706] В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой трансмембранный сопряженный с G-белком рецептор (GPCR). Например, следующие антигены являются GPCR: CALCR, CD97, GPR87 и KISS1R.

[707] В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой ассоциированный с клеточной поверхностью рецептор или клеточный поверхностный рецептор. Например, следующие антигены являются ассоциированными с клеточной поверхностью рецептор и/или клеточными поверхностными рецепторами: B7-DC, BCMA, CD137, CD 244, CD3 (типичные антитела включают отеликсизумаб и визилизумаб), CD48, CD5 (типичные антитела включают золимомаб аритокс), CD70 (типичные антитела включают кузатузумаб и ворсетузумаб), CD74 (типичные антитела включают милатузумаб), CD79A, CD-262 (типичные антитела включают тигатузумаб), DR4 (типичные антитела включают мапатумумаб), FAS, FGFR1, FGFR2 (типичные антитела включают апрутумаб), FGFR3 (типичные антитела включают вофатамаб), FGFR4, GITR (типичные антитела включают рагифилимаб), Gpc3 (типичные антитела включают рагифилимаб), HAVCR2, HLA-E, HLA-F, HLA-G, LAG-3 (типичные антитела включают энцелимаб), LY6G6D, LY9, MICA, MICB, MSLN, MUC1, MUC5AC, NY-ESO-1, OY-TES1, PVRIG, антиген Sialyl-Thomsen-Nouveau, белок сперматозоидов 17, TNFRSF12 и uPAR.

[708] В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой хемокиновый рецептор или цитокиновый рецептор. Например, следующие антигены являются хемокиновыми рецепторами или цитокиновыми рецепторами: CD115 (типичные антитела включают аксатилимаб, кабирализумаб и эмактузумаб), CD123, CXCR 4 (типичные антитела включают улокуплумаб), IL-21R и IL-5R (типичные антитела включают бенрализумаб).

[709] В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген

представляет собой костимулирующий экспрессируемый на поверхности белок. Например, следующие антигены являются костимулирующими экспрессируемыми на поверхности белками: B7-H3 (типичные антитела включают эноблитузумаб и омбуртамаб), B7-H4, B7-H6 и B7-H7.

[710] В некоторых вариантах осуществления опухлеассоциированный антиген представляет собой транскрипционный фактор или ДНК-связывающий белок. Например, следующие антигены являются транскрипционными факторами: ETV6-AML, MYCN, PAX3, PAX5 и WT1. Следующий белок представляет собой ДНК-связывающий белок: BORIS.

[711] В некоторых вариантах осуществления опухлеассоциированный антиген представляет собой интегральный мембранный белок. Например, следующие антигены являются интегральными мембранными белками: SLITRK6 (типичные антитела включают сиртратумаб), UPK2 и UPK3B.

[712] В некоторых вариантах осуществления опухлеассоциированный антиген представляет собой интегрин. Например, следующие антигены являются интегриновыми антигенами: альфа v бета 6, ITGAV (типичные антитела включают абитузумаб), ITGB6 и ITGB8.

[713] В некоторых вариантах осуществления опухлеассоциированный антиген представляет собой гликолипид. Например, следующие антигены являются гликолипидными антигенами: FucGM1, GD2 (типичные антитела включают динутуксимаб), GD3 (типичные антитела включают митумомаб), GloboH, GM2 и GM3 (типичные антитела включают ракотумомаб).

[714] В некоторых вариантах осуществления опухлеассоциированный антиген представляет собой клеточно-поверхностный рецептор гормона. Например, следующие антигены являются клеточно-поверхностными рецепторами гормонов: AMHR2 и рецептор андрогена.

[715] В некоторых вариантах осуществления опухлеассоциированный антиген представляет собой трансмембранную или мембраноассоциированную протеазу. Например, следующие антигены являются трансмембранными или мембраноассоциированными протеазами: ADAM12, ADAM9, TMPRSS11D и металлопротеиназа.

[716] В некоторых вариантах осуществления опухлеассоциированный антиген aberrantly экспрессируется у индивидов, имеющих рак. Например, следующие антигены могут aberrantly экспрессироваться у индивидов, имеющих рак: AFP, AGR2, AKAP-4, ARTN, BCR-ABL, компонент комплемента C5, CCNB1, CSPG4, CYP1B1, De2-7 EGFR, EGF, Fas-связанный антиген 1, FBP, G250, GAGE, HAS3, HPV E6 E7, hTERT, IDO1, LCK, легумин, LYPD1, MAD-CT-1, MAD-CT-2, MAGEA3, MAGEA4, MAGEC2, MerTk, ML-IAP, NA17, NY-BR-1, p53, мутант p53, PAP, PLAVI, полисиаловая кислота, PR1, PSA, контрольные точки транслокации саркомы, SART3, sLe, SSX2, сурвивин, Tn, TRAIL, TRAIL1, TRP-2 и XAGE1.

[717] В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой ассоциированный с иммунными клетками антиген. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с иммунными клетками антиген представляет собой трансмембранный белок. Например, следующие антигены являются трансмембранными белками: BAFF-R, CD163, CD19, CD20 (типичные антитела включают гавилимомаб и метузумаб), CD25 (типичные антитела включают дивозилимаб и ибритутумаб тиуксетан), CD274, также известный как PD-L1 (типичные антитела включают адебрелимаб, атезолизумаб, гаривулимаб, дурвалумаб и авелумаб), CD30 (типичные антитела включают иратумумаб и брентуксимаб), CD33 (типичные антитела включают линтузумаб), CD352, CD45 (типичные антитела включают апамистамаб), CD47 (типичные антитела включают летаплимаб и магролимаб), CTLA4 (типичные антитела включают ипилимумаб), FASL, IFNAR1 (типичные антитела включают фаралимомаб), IFNAR2, LAYN, LILRB2, LILRB4, PD-1 (типичные антитела включают ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, балстилимаб, будигалимаб, гептанолимаб, торипалимаб и пидилизумаб), SIT1 и TLR2/4/1 (типичные антитела включают томаралимаб).

[718] В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с иммунными клетками антиген представляет собой трансмембранный транспортный белок. Например, Mincle представляет собой трансмембранный транспортный белок.

[719] В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с иммунными клетками антиген представляет собой трансмембранный или мембраноассоциированный гликопротеин. Например, следующие антигены являются трансмембранными или мембраноассоциированными гликопротеинами: CD112, CD155, CD24, CD247, CD28, CD30L, CD37 (типичные антитела включают лилотомаб), CD38 (типичные антитела включают фелзартамаб), CD3D, CD3E (типичные антитела включают форалумаб и теплизумаб), CD3G, CD44, CLEC12A (типичные антитела включают теподитамаб), DCIR, DCSIGN, дектин 1, дектин 2, ICAM1, LAMP1, Siglecs 1-16, SIRPa, SIRPg и ULBP1/2/3/4/5/6.

[720] В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с иммунными клетками антиген представляет собой трансмембранную или мембраноассоциированную рецепторную киназу. Например, следующие антигены являются трансмембранными или мембраноассоциированными рецепторными киназами: Axl (типичные антитела включают тилвестамаб) и FLT3.

[721] В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с иммунными клетками антиген представляет собой мембраноассоциированный или мембранолокализованный белок. Например, следующие антигены являются мембраноассоциированными или мембранолокализованными белками: CD83, IL1RAP (типичные антитела включают ниданилимаб), OX40, SLAMF7 (типичные антитела включают элотузумаб) и VSIR.

[722] В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с иммунными клетками антиген представляет собой трансмембранный сопряженный с G-белком

рецептор (GPCR). Например, следующие антигены являются GPCR: CCR4 (типичные антитела включают могамулизумаб-кркс), CCR8 и CD97.

[723] В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с иммунными клетками антиген представляет собой ассоциированный с клеточной поверхностью рецептор или клеточный поверхностный рецептор. Например, следующие антигены являются ассоциированными с клеточной поверхностью рецептор и/или клеточными поверхностными рецепторами: B7-DC, VCMA, CD137, CD2 (типичные антитела включают сиплизумаб), CD 244, CD27 (типичные антитела включают варлилумаб), CD278 (типичные антитела включают феладилумаб и вопрателиумаб), CD3 (типичные антитела включают отеликсизумаб и визилизумаб), CD40 (типичные антитела включают дацетузумаб и лукатумумаб), CD48, CD5 (типичные антитела включают золимомаб аритокс), CD70 (типичные антитела включают кусатузумаб и ворсетузумаб), CD74 (типичные антитела включают милатузумаб), CD79A, CD-262 (типичные антитела включают тигатузумаб), DR4 (типичные антитела включают мапатумумаб), GITR (типичные антитела включают рагифилиумаб), HAVCR2, HLA-DR, HLA-E, HLA-F, HLA-G, LAG-3 (типичные антитела включают энцелиумаб), MICA, MICB, MRC1, PVRIG, антиген Sialyl-Thomsen-Nouveau, TIGIT (типичные антитела включают этигилиумаб), Trem2 и uPAR.

[724] В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с иммунными клетками антиген представляет собой хемокиновый рецептор или цитокиновый рецептор. Например, следующие антигены являются хемокиновыми рецепторами или цитокиновыми рецепторами: CD115 (типичные антитела включают аксатилиумаб, кабирализумаб и эмактузумаб), CD123, CXCR4 (типичные антитела включают улокуплумаб), IL-21R и IL-5R (типичные антитела включают бенрализумаб).

[725] В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с иммунными клетками антиген представляет собой костимулирующий экспрессируемый на поверхности белок. Например, следующие антигены являются костимулирующими экспрессируемыми на поверхности белками: B7-H (типичные антитела включают эноблитузумаб и омбуртамаб), B7-H4, B7-H6 и B7-H7.

[726] В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с иммунными клетками антиген представляет собой периферический мембранный белок. Например, следующие антигены являются периферическими мембранными белками: B7-1 (типичные антитела включают галиксимаб) и B7-2.

[727] В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с иммунными клетками антиген аберрантно экспрессируется у индивидов, имеющих рак. Например, следующие антигены могут аберрантно экспрессироваться у индивидов, имеющих рак: компонент комплемента C5, IDO1, LCK, MerTk и Tyrol.

[728] В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой ассоциированный со стромальными клетками антиген. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный со стромальными клетками антиген представляет собой трансмембранный или мембраноассоциированный белок. Например, следующие антигены

являются трансмембранными или мембраноассоциированными белками: FAP (типичные антитела включают сибротузумаб), IFNAR1 (типичные антитела включают фаралимомаб) и IFNAR2.

[729] В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой CD30. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с CD30, например, как описано в Международной патентной публикации № WO 02/43661. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD30 представляет собой сAC10, которое описано в Международной патентной публикации № WO 02/43661. сAC10 также известно как брентуксимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD30 содержит CDR сAC10. В некоторых вариантах осуществления CDR определены по схеме нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления CDR определены по схеме нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления CDR определены по схеме нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления CDR определены по схеме нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления антитело анти-CD30 содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 и 6, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD30 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или 100% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 95% по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или 100% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD30 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11.

[730] В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой CD70. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с CD70, например, как описано в Международной патентной публикации № WO 2006/113909. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к CD70 h1F6, которое описано в Международной патентной публикации № WO 2006/113909. h1F6 также известно как ворсетузумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD70 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую три CDR из SEQ ID NO: 12, и переменную область легкой цепи, содержащую три CDR из SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления CDR определены по схеме нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления CDR определены по схеме нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления CDR определены по схеме нумерации IMGT. В некоторых

вариантах осуществления CDR определены по схеме нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD70 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или 100% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 12, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на 95% по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или 100% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD30 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

[731] В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой вспомогательный белок рецептора интерлейкина-1 (IL1RAP). IL1RAP представляет собой корецептор рецептора IL1 (IL1R1) и необходим для сигнализации интерлейкина-1 (IL1). IL1 был связан с резистентностью к определенным схемам химиотерапии. IL1RAP сверхэкспрессируется в различных солидных опухолях, как на раковых клетках, так и в опухолевом микроокружении, но характеризуется низкой экспрессией на нормальных клетках. IL1RAP также сверхэкспрессируется в гемопоэтических стволовых клетках и их предшественниках, что делает его кандидатом для нацеливания при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ). Также было показано, что IL1RAP сверхэкспрессируется при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). Связывание антитела с IL1RAP может блокировать передачу сигнала от IL-1 и IL-33 в клетки и позволять NK-клеткам распознавать опухолевые клетки и впоследствии уничтожать их за счет антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

[732] В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой ASCT2. ASCT2 также известен как SLC1A5. ASCT2 представляет собой повсеместно экспрессируемый, обладающий широкой специфичностью, натрий-зависимый обменник нейтральных аминокислот. ASCT2 участвует в транспорте глутамина. ASCT2 сверхэкспрессируется при разных раках и связан с плохим прогнозом. Было показано, что понижающая регуляция ASCT2 подавляет внутриклеточные уровни глутамина и последующий метаболизм глутамина, включая выработку глутатиона. Вследствие его высокой экспрессии при многих видах рака ASCT2 является потенциальной терапевтической мишенью. Эти эффекты замедляли рост и пролиферацию, повышали апоптоз и аутофагию, а также повышали окислительный стресс и подавление пути mTORC1 при плоскоклеточной карциноме головы и шеи (ПККГШ). Кроме того, сайленсинг ASCT2 улучшал ответ на цетуксимаб при ПККГШ.

[733] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с TROP2. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат

содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20 и 21, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой сацитузумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27, 28 и 29, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой датопотамаб.

[734] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с MICA. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 32, 33, 34, 35, 36 и 37, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой h1D5v11 hIgG1K. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 40, 41, 42, 43, 44 и 45, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой MICA.36 hIgG1K G236A. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52 и 53, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 54, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой h3F9 H1L3 hIgG1K. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 56, 57, 58, 59, 60 и 61, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой CM33322 Ab28 hIgG1K.

[735] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с CD24. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 64, 65, 66, 67, 68 и 69, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой SWA11.

[736] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с ITGav. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 72, 73, 74, 75, 76 и 77, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой интетумумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 80, 81, 82, 83, 84 и 85, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87. В некоторых

вариантах осуществления антители конъюгата антители - лекарственный препарат представляет собой абитузумаб.

В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антители - лекарственный препарат связывается с gpA33. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 88, 89, 90, 91, 92 и 93, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

[737] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антители - лекарственный препарат связывается с IL1Rap. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 96, 97, 98, 99, 100 и 101, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители - лекарственный препарат представляет собой ниданилимаб.

[738] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антители - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с EpCAM. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 104, 105, 106, 107, 108 и 109, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители - лекарственный препарат представляет собой адекатумумаб. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 112, 113, 114, 115, 116 и 117, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители -

лекарственный препарат представляет собой Ep157305. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 120, 121, 122, 123, 124 и 125, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, и вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой Ep3-171. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 128, 129, 130, 131, 132 и 133, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134, и вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой Ep3622w94. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 137, 138, 139, 140 и 141, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142, и вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой EpING1. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 144, 145, 146, 147, 148 и 149, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, и вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой EpAb2-6.

[739] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD352. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 152, 153, 154, 155, 156 и 157,

соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой h20F3.

[740] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CS1. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 160, 161, 162, 163, 164 и 165, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой элотузумаб.

[741] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD38. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 168, 169, 170, 171, 172 и 173, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой даратумумаб.

[742] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD25. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 и 181, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой даклизумаб.

[743] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе

конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с ADAM9. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 184, 185, 186, 187, 188 и 189, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой chMAbA9-A. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 192, 193, 194, 195, 196 и 197, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой hMAbA9-A.

[744] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD59. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 200, 201, 202, 203, 204 и 205, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207.

[745] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD25. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой Clone123.

[746] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD229. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой h8A10.

[747] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD19. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 208, 209, 210, 211, 212 и 213, соответственно. В

некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 214, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой дениттузумаб, который также известен как hBU12. Смотрите WO2009052431.

[748] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD70. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 216, 217, 218, 219, 220 и 221, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 222, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 223. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой ворсетузумаб.

[749] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с B7H4. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 224, 225, 226, 227, 228 и 229, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 230, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 231. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой мирзотамаб.

[750] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD138. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 232, 233, 234, 235, 236 и 237, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 238, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 239. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой индатуксумаб.

[751] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе

конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD166. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 240, 241, 242, 243, 244 и 245, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 246, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 247. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой пралузатамаб.

[752] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD51. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 248, 249, 250, 251, 252 и 253, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 254, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 255. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой интетумумаб.

[753] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD56. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 256, 257, 258, 259, 260 и 261, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 262, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 263. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой лорвотузумаб.

[754] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD74. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 264, 265, 266, 267, 268 и 269, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 270, и переменную область легкой цепи, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой милатузумаб.

[755] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CEACAM5. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 272, 273, 274, 275, 276 и 277, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариательную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 278, и вариательную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой лабетузумаб.

[756] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с CanAg. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 280, 281, 282, 283, 284 и 285, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариательную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 286, и вариательную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 287. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой кантузумаб.

[757] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с DLL-3. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 288, 289, 290, 291, 292 и 293, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариательную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 294, и вариательную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 295. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой ровалпитузумаб.

[758] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с DPEP-3. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 296, 297, 298, 299, 300 и 301, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариательную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 302, и вариательную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 303. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой тамринтамаб.

[759] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с EGFR. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 304, 305, 306, 307, 308 и 309, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариательную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 310, и вариательную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 311. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой лапритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 312, 313, 314, 315, 316 и 317, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариательную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318, и вариательную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 319. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой лосатуксизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 320, 321, 322, 323, 324 и 325, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариательную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 326, и вариательную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 327. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой серклутамаб. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 328, 329, 330, 331, 332 и 333, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариательную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 334, и вариательную

область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 335. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой цетуксимаб.

[760] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с FRa. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 336, 337, 338, 339, 340 и 341, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 342, и вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 343. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой мирветуксимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 344, 345, 346, 347, 348 и 349, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 350, и вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 351. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой фарлетузумаб.

[761] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с MUC-1. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 352, 353, 354, 355, 356 и 357, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 358, и вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 359. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой гатипотузумаб.

[762] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с мезотелином. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 360, 361, 362, 363, 364 и 365, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариabельную область тяжелой цепи, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 366, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 367. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой анетумаб.

[763] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с ROR-1. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 368, 369, 370, 371, 372 и 373, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 374, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 375. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой зиловертамаб.

[764] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с ASCT2. В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с B7H4. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 376, 377, 378, 379, 380 и 381, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 382, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 383. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой 20502. Смотрите WO2019040780.

[765] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с B7-H3. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 384, 385, 386, 387, 388 и 389, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 390, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 391. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой chAb-A (BRCA84D). В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3,

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 471. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой 8H9-6m. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 472, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 473. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой m8517. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 474, 475, 476, 477, 478 и 479, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 480, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 481. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой TPP-5706. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 482, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 483. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой TPP-6642. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 484, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 485. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой TPP-6850.

[766] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CDCP1. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой 10D7.

[767] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с HER3. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 486, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 487. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой питритумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 488, и легкую цепь, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 489. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой серибантумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 490, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 491. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой элгемтумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 492, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 493. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой лумретузумаб.

[768] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с RON. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой Zt/g4.

[769] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с клаудином-2.

[770] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с HLA-G.

[771] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с РТК7. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 494, 495, 496, 497, 498 и 499, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 500, и вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 501. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой РТК7 mab 1. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506 и 507, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 508, и вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 509. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой РТК7 mab 2. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2,

CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 510, 511, 512, 513, 514 и 515, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 516, и вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 517. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой PTK7 mab 3.

[772] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с LIV1. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 518, 519, 520, 521, 522 и 523, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 524, и вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 525. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой ладиратузумаб, который также известен как hLIV22 и hglg. Смотрите WO2012078668.

[773] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с avb6. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 526, 527, 528, 529, 530 и 531, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 532, и вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 533. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой h2A2. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 534, 535, 536, 537, 538 и 539, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 540, и вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 541. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой h15H3.

[774] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD48. В некоторых вариантах

осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 542, 543, 544, 545, 546 и 547, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 548, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 549. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой hMEM102. Смотрите WO2016149535.

[775] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 550, 551, 552, 553, 554 и 555, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 556, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 557. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой SG-559-01 LALA mAb.

[776] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с IGF-1R. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 558, 559, 560, 561, 562 и 563, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 564, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 565. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой циксутумумаб.

[777] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с клаудином-18.2. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 566, 567, 568, 569, 570 и 571, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 572, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 573. В некоторых

вариантах осуществления антители конъюгата антители - лекарственный препарат представляет собой золбетуксимаб (175D10). В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 574, 575, 576, 577, 578 и 579, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 580, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители - лекарственный препарат представляет собой 163E12.

[778] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антители - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с нектином-4. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 582, 583, 584, 585, 586 и 587, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители - лекарственный препарат представляет собой энфортумаб. Смотрите WO 2012047724.

[779] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антители - лекарственный препарат связывается с SLTRK6. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 590, 591, 592, 593, 594 и 595, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 596, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 597. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители - лекарственный препарат представляет собой сиртратумаб.

[780] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антители - лекарственный препарат связывается с CD228. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 598, 599, 600, 601, 602 и 603, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антители конъюгата антители-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 604, и переменную область легкой

цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 605. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой hL49. Смотрите WO 2020/163225.

[781] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с CD142 (тканевым фактором; TF). В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 606, 607, 608, 609, 610 и 611, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 612, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой тизотумаб. Смотрите WO 2010/066803.

[782] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с STn. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 614, 615, 616, 617, 618 и 619, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 620, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 621. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой h2G12.

[783] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 622, 623, 624, 625, 626 и 627, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 628, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 629. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой ритуксимаб.

[784] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с HER2. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные

последовательности SEQ ID NO: 630, 631, 632, 633, 634 и 635, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 637. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой трастузумаб.

[785] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с FLT3.

[786] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD46.

[787] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с GloboH.

[788] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с AG7.

[789] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с мезотелином.

[790] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с FCRH5.

[791] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с ETBR.

[792] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с Tim-1.

[793] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с SLC44A4.

[794] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с ENPP3.

[795] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD37.

[796] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CA9.

[797] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с Notch3.

[798] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с EphA2.

[799] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с TRFC.

[800] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с PSMA.

[801] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе

конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с LRRC15.

[802] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с 5T4.

[803] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD79b. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 638, 639, 640, 641, 642 и 643, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 644, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 645. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой полатузумаб.

[804] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с NaPi2B. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 646, 647, 648, 649, 650 и 651, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 652, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 653. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой лифастузумаб.

[805] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с Muc16. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 654, 655, 656, 657, 658 и 659, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 660, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 661. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой софитузумаб.

[806] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с STEAP1. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 662, 663, 664, 665, 666 и 667, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 668, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 669. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой вандортузумаб.

[807] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с ВСМА. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 670, 671, 672, 673, 674 и 675, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 676, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 677. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой белантамаб.

[808] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с с-Met. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 678, 679, 680, 681, 682 и 683, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 684, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 685. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой телисотузумаб.

[809] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с EGFR. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 686, 687, 688, 689, 690 и 691, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 692, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 693. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой депатуксизумаб.

[810] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с SLAMF7. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 694, 695, 696, 697, 698 и 699, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 700, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 701. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой азинтуксизумаб.

[811] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с SLITRK6. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 702, 703, 704, 705, 706 и 707, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 708, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 709. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой сиртратумаб.

[812] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с C4.4a. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 710, 711, 712, 713, 714 и 715, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 716, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 717. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой лупартумаб.

[813] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с GCC. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 718, 719, 720, 721, 722 и 723, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 724, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 725. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой индусатумаб.

[814] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с Ax1. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 726, 727, 728, 729, 730 и 731, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 732, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 733. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой энапотумаб.

[815] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с gpNMB. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 734, 735, 736, 737, 738 и 739, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 740, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 741. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой глембатумумаб.

[816] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с рецептором пролактина. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 742, 743, 744, 745, 746 и 747, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 748, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 749. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой ролинсатамаб.

[817] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с FGFR2. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат

содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 750, 751, 752, 753, 754 и 755, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 756, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 757. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой апрутумаб.

[818] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CDCP1. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 758, 759, 760, 761, 762 и 763, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 764, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 765. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой гуманизованное CUB4 № 135 HC4-H. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 766, 767, 768, 769, 770 и 771, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 772, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 773. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой CUB4. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 774, 775, 776, 777, 778, 779, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 780, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 781. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой CP13E10-WT. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 782, 783, 784, 785, 786 и 787, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 788, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 789. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой CP13E10-54HCv13-89LCv1.

[819] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с ASCT2. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 790, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 791. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой KM8094a. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 792, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 793. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой KM8094b. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 794, 795, 796, 797, 798 и 799, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 800, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 801. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой KM4018.

[820] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 802, 803, 804, 805, 806 и 807, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 808, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 809. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой h7G3. Смотрите WO 2016201065.

[821] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с GPC3. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-

H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 810, 811, 812, 813, 814 и 815, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 816, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 817. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой hGPC3-1. Смотрите WO 2019161174.

[822] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с B6A. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 818, 819, 820, 821, 822 и 823, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 824, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 825. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой h2A2. Смотрите PCT/US20/63390. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 826, 827, 828, 829, 830 и 831, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 832, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 833. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой h15H3. Смотрите WO 2013/123152.

[823] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 834, 835, 836, 837, 838 и 839, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 840, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 841. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой SG-559-01. Смотрите PCT/US2020/054037.

[824] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с TIGIT. В некоторых

вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 842, 843, 844, 845, 846 и 847, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 848, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 849. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой клон 13 (также известный как ADI-23674 или mAb13). Смотрите WO 2020041541.

[825] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с STN. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 850, 851, 852, 853, 854 и 855, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 856, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 857. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой 2G12-2B2. Смотрите WO 2017083582.

[826] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с CD33. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 858, 859, 860, 861, 862 и 863, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 864, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 865. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой h2H12. Смотрите WO2013173496.

[827] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с NTBA (также известным как CD352). В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 866, 867, 868, 869, 870 и 871, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 872, и переменную

область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 873. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой h20F3 HDLD. Смотрите WO 2017004330.

[828] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело - лекарственный препарат, предложенный в данном документе, связывается с ВСМА. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 874, 875, 876, 877, 878 и 879, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 880, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 881. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой SEA-BCMA (также известный как hSG16.17). Смотрите WO 2017/143069.

[829] В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе конъюгат антитело - лекарственный препарат связывается с тканевым фактором (также известным как TF). В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 882, 883, 884, 885, 886 и 887, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственный препарат содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 888, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 889. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело - лекарственный препарат представляет собой тизотумаб. Смотрите WO 2010/066803 и US 9150658.

4. Фармацевтическая композиция

[830] В настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие композицию LDC, которая представляет собой группу соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, описанных в данном документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, такой как фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции имеют любую форму и обеспечивают возможность введения композиции LDC пациенту для лечения расстройства, связанного с экспрессией целевого фрагмента, с которым связывается лигандное звено LDC. Например, фармацевтические композиции могут иметь форму жидкости или лиофилизованного твердого вещества. Предпочтительным путем введения является парентеральный. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные и внутригрудинные инъекционные или инфузионные методики. В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую композицию LDC, вводят внутривенно в форме жидкого раствора.

[831] Фармацевтические композиции составляют так, чтобы сделать соединение конъюгата лиганд-лекарственный препарат биодоступным после введения композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат нуждающемуся в этом пациенту. Такие фармацевтические композиции могут представлять собой одну или более лекарственных форм, когда, например, лиофилизированное твердое вещество может обеспечивать одну лекарственную форму при восстановлении в виде раствора или суспензии при добавлении подходящего жидкого носителя.

[832] Материалы, используемые при получении фармацевтических композиций предпочтительно являются нетоксичными в применяемых количествах. Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что оптимальная дозировка активного(ых) ингредиента(ов) в фармацевтической композиции будет зависеть от ряда факторов. Релевантные факторы включают, без ограничения, тип животного (например, человек), конкретную форму фармацевтической композиции, способ введения и применяемую композицию LDC.

[833] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет форму жидкости. Жидкость применяют для доставки посредством инъекции. В фармацевтической композиции для введения путем инъекции включены одни или более из поверхностно-активных веществ, консервантов, смачивающих агентов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, буферов, стабилизаторов и изотонических агентов.

[834] Жидкие композиции, если они представляют собой растворы, суспензии или подобную форму, содержат один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из следующего: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, солевой раствор, предпочтительно физиологический раствор, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, которые в некоторых вариантах осуществления могут служить растворителем или суспендирующей средой, полиэтиленгликоли, глицерин, циклодекстрин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как аминокислоты, ацетаты, цитраты или фосфаты; детергенты, такие как неионные поверхностно-активные вещества, полиолы; и агенты для регуляции тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. В предпочтительных вариантах осуществления парентеральная композиция находится в ампуле, одноразовом шприце или многодозовом флаконе, выполненном из стекла, пластика или другого материала. Физиологический солевой раствор является типовым адьювантом. Инъекционная фармацевтическая композиция предпочтительно является стерильной.

[835] Количество конъюгата, эффективное при лечении конкретного расстройства или состояния, будет зависеть от природы расстройства или состояния, при этом его

можно определить стандартными клиническими методами. Кроме того, необязательно можно применять *in vitro* или *in vivo* анализы, чтобы определить оптимальные диапазоны дозировок. Точная применяемая доза в композициях также будет зависеть от пути введения, тяжести заболевания или расстройства, а решение относительно нее следует принимать в соответствии с мнением практикующего врача и ситуацией каждого пациента.

[836] Фармацевтическая композиция содержит эффективное количество композиции LDC так, чтобы получить подходящую дозировку для введения нуждающемуся в этом субъекту. Как правило, это количество составляет по меньшей мере около 0,01% по массе фармацевтической композиции.

[837] В случае внутривенного введения фармацевтическая композиция содержит от около 0,01 до около 100 мг композиции LDC на кг массы тела животного. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит от около 1 до около 100 мг композиции LDC на кг массы тела животного. В более предпочтительных вариантах осуществления вводимое количество находится в диапазоне от около 0,1 до около 25 мг/кг массы тела композиции LDC.

[838] В общем случае дозировка композиции LDC, вводимая пациенту, как правило, составляет от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления дозировка, вводимая пациенту, составляет от около 0,01 мг/кг до около 15 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления дозировка, вводимая пациенту, составляет от около 0,1 мг/кг до около 15 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления дозировка, вводимая пациенту, составляет от около 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления дозировка, вводимая пациенту, составляет от около 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг или от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая дозировка составляет от около 1 мг/кг до около 15 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая дозировка составляет от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая дозировка составляет от около 0,1 до 4 мг/кг, предпочтительно от 0,1 до 3,2 мг/кг или более предпочтительно от 0,1 до 2,7 мг/кг массы тела субъекта за курс лечения.

[839] LDC вводят любым удобным путем, например, посредством инфузии или болюсной инъекции, посредством всасывания через эпителиальную выстилку или слизистую оболочку (например, слизистую оболочку ротовой полости, ректальную и кишечную слизистую оболочку) Введение является системным или локальным. Известны различные системы доставки, например инкапсуляция в липосомах, микрочастицах, микрокапсулах, капсулах, которые можно использовать для введения соединения. В определенных вариантах осуществления пациенту вводят более одной фармацевтической композиции.

[840] В одном варианте осуществления композицию конъюгата лиганд-

лекарственный препарат составляют в соответствии с рутинными процедурами в виде фармацевтической композиции, адаптированной для внутривенного введения животным, в частности людям. Как правило, носители или наполнители для внутривенного введения представляют собой стерильные изотонические водные буферные растворы. При необходимости композиции также содержат солюбилизующий агент. Фармацевтические композиции для внутривенного введения необязательно содержат местный анестетик, такой как лигнокаин, для облегчения боли в месте инъекции. В общем случае ингредиенты предоставлены либо отдельно, либо смешанными вместе в единичной лекарственной форме, например, в виде сухого порошка или безводного концентрата в герметично закрытом контейнере, таком как ампула или саше, с указанием количества активного агента. Если фармацевтическая композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат предназначена для введения посредством инфузии, она предпочтительно налита в инфузионный флакон, содержащий стерильную воду или солевой раствор фармацевтической степени очистки. Если фармацевтическая композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат предназначена для введения посредством инъекции, к ней может прилагаться ампула стерильной воды для инъекции или солевого раствора, чтобы ингредиенты можно было смешать перед введением.

[841] Фармацевтические композиции в общем случае составляют в виде стерильных, по существу изотонических композиций и в полном соответствии с нормативами надлежащей производственной практики (НПП) Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

[842] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат композиции LDC по настоящему изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, такой как фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления все, или практически все, или более 50% соединений LDC композиции LDC в фармацевтической композиции содержат гидролизованный тио-замещенный сукцинимид. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления более чем 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% конъюгатов лиганд-лекарственный препарат, присутствующих в фармацевтической композиции, содержат гидролизованный тио-замещенный сукцинимид.

[843] 4. Лечение гиперпролиферативных состояний

[844] Конъюгаты лиганд-лекарственный препарат применимы для ингибирования мультимпликации опухолевых клеток или раковых клеток или обеспечения апоптоза в опухолевой или раковой клетке. Конъюгаты лиганд-лекарственный препарат также применимы в ряде вариантов для лечения рака. Соответственно, конъюгаты лиганд-лекарственный препарат используют для доставки лекарственного препарата в опухолевую клетку или раковую клетку. Не ограничиваясь теорией, в одном варианте осуществления лигандное звено конъюгата лиганд-лекарственный препарат связывается или ассоциирует с антигеном или рецептором поверхности раковой клетки или

опухолевой клетки, а после связывания соединение конъюгата лиганд-лекарственный препарат поглощается (интернализуется) внутрь опухолевой клетки или раковой клетки посредством антиген- или рецептор-опосредованного эндоцитоза или другого механизма интернализации. В другом варианте осуществления антиген представляет собой белок внеклеточного матрикса, ассоциированный с опухолевой клеткой или раковой клеткой. После попадания в клетку посредством механизма ферментативного протеолиза происходит высвобождение свободного лекарственного препарата в клетке. В альтернативном варианте осуществления лекарственное звено отщепляется от соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат вблизи опухолевой клетки или раковой клетки, а высвобожденный в результате свободный лекарственный препарат после этого проникает в клетку.

[845] Соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат обеспечивают улучшенное конъюгационно-специфическое нацеливание лекарственного препарата на опухоль или рак, снижая, таким образом, общую токсичность лекарственного препарата. Это улучшение связано с большей селективностью в отношении расщепления трипептидным линкерным звеном соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в опухоли для обеспечения внутриклеточной или внеклеточной доставки свободного лекарственного препарата в раковые клетки опухоли по сравнению с расщеплением в нормальной ткани, как правило, связанным с нежелательным явлением при введении сравнительного конъюгата, имеющего дипептидные линкерные звенья, и/или повышением биодоступности соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат для опухолевой ткани, что снижает биодоступность для нормальной ткани.

[846] В некоторых вариантах осуществления пептидные линкерные звенья также стабилизируют соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в отношении ферментативного воздействия внеклеточных протеаз в крови, чтобы они могли высвободить лекарственный препарат после попадания в клетку.

[847] В одном варианте осуществления лигандное звено связывается с опухолевой клеткой или раковой клеткой.

[848] В другом варианте осуществления лигандное звено связывается с антигеном опухолевой клетки или раковой клетки, который находится на поверхности опухолевой клетки или раковой клетки.

[849] В другом варианте осуществления лигандное звено связывается с антигеном опухолевой клетки или раковой клетки, который представляет собой белок внеклеточного матрикса, связанный с опухолевой клеткой или раковой клеткой.

[850] Специфичность лигандного звена в отношении конкретной опухолевой клетки или раковой клетки является важным фактором для определения тех опухолей и видов рака, которые можно наиболее эффективно лечить. Например, конъюгат лиганд-лекарственный препарат, имеющий лигандное звено BR96, может быть применим для лечения антиген-положительных карцином, включая карциному легкого, молочной железы, толстой кишки, яичника и поджелудочной железы. Конъюгаты лиганд-

лекарственный препарат, имеющие анти-CD30 или анти-CD70 связывающее лигандное звено, могут быть применимы для лечения гемобластозов.

[851] Другие конкретные типы рака, которые можно лечить конъюгатом лиганд-лекарственный препарат, включают, но не ограничиваются этим, следующие солидные опухоли, раки гемопозитического происхождения, острые и хронические лейкозы и лимфомы.

[852] Солидные опухоли включают, но не ограничиваются этим, фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеогенную саркому, хордому, ангиосаркому, эндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, синовиому, мезотелиому, саркому Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак почки, рак поджелудочной железы, рак костей, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, рак пищевода, рак желудка, рак ротовой полости, рак носовой полости, рак горла, плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, аденокарциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному, папиллярную аденокарциному, цистаденокарциному, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному, гепатому, карциному желчного протока, хориоидкарциному, семиному, эмбриональную карциному, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, мелкоклеточную карциному легкого, карциному мочевого пузыря, рак легкого, эпителиальную карциному, глиому, мультиформную глиобластому, астроцитому, медуллобластому, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластому, акустическую неврину, олигодендроглиому, менингиому, рак кожи, меланому, нейробластому и ретинобластому.

[853] Раки гемопозитического происхождения включают, но не ограничиваются этим, острый лимфобластный лейкоз «ОЛЛ», острый лимфобластный В-клеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, острый миелобластный лейкоз «ОМЛ», острый промиелоцитарный лейкоз «ОПЛ», острый монобластный лейкоз, острый эритролейкемический лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый нелимфоцитарный лейкоз, острый недифференцированный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз «ХМЛ», хронический лимфоцитарный лейкоз «ХЛЛ», волосатоклеточный лейкоз и множественную миелому.

[854] Острые и хронические лейкозы включают, но не ограничиваются этим, лимфобластные, миелогенные, лимфоцитарные и миелоцитарные лейкозы.

[855] Лимфомы включают, но не ограничиваются этим, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей и истинную полицитемию.

[856] Раки, включая, но не ограничиваясь этим, опухоль, метастазы или другие заболевания или расстройства, характеризующиеся гиперпролиферирующими клетками, поддаются лечению или ингибированию их прогрессирования в некоторых вариантах

осуществления путем введения композиции LDC.

[857] В других вариантах осуществления предложены способы лечения рака, включающие введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества композиции LDC и химиотерапевтического агента. В одном варианте осуществления не было обнаружено, что рак, подлежащий лечению химиотерапевтическим агентом в комбинации с LDC, является рефрактерным по отношению к химиотерапевтическому агенту. В другом варианте осуществления рак, подлежащий лечению химиотерапевтическим агентом в комбинации с ADC, является рефрактерным по отношению к химиотерапевтическому агенту. Композиции LDC можно вводить пациенту, который также подвергся хирургическому вмешательству в качестве лечения рака.

[858] В некоторых вариантах осуществления пациент также получает дополнительное лечение, такое как лучевая терапия. В конкретном варианте осуществления конъюгат лиганд-лекарственный препарат вводят одновременно с химиотерапевтическим агентом или лучевой терапией. В другом конкретном варианте осуществления химиотерапевтический агент или лучевую терапию применяют до или после введения конъюгата лиганд-лекарственный препарат.

[859] Химиотерапевтический агент часто вводят в течение курса сеансов. Любой из или комбинацию химиотерапевтических агентов, таких как стандартные химиотерапевтические агенты, можно вводить вместе с конъюгатом лиганд-лекарственный препарат, но предпочтительно, чтобы химиотерапевтические агенты осуществляли уничтожение клеток посредством механизма, отличного от свободного лекарственного препарата, высвобождаемого из соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат.

[860] Кроме того, предложены способы лечения рака конъюгатом лиганд-лекарственный препарат в качестве альтернативы химиотерапии или лучевой терапии, когда было доказано, что химиотерапия или лучевая терапия является слишком токсичной, например, приводит к неприемлемым или невыносимым побочным эффектам для проходящего лечение субъекта. Пациента, проходящего лечение, можно необязательно, лечить другим видом противораковой терапии, таким как хирургическое вмешательство, лучевая терапия или химиотерапия, в зависимости от того, какое лечение является приемлемым или переносимым.

[861] Также предложено применение соединения или композиции, подробно описанных в данном документе, для производства лекарственного средства для лечения любого заболевания или состояния, описанного в данном документе, такого как рак.

[862] Также предложены соединение или композиция, подробно описанные в данном документе, для применения в медицинской терапии. Дополнительно предложены соединение или композиция, подробно описанные в данном документе, для применения в лечении любого заболевания или состояния, описанного в данном документе, такого как рак.

[863] Также предложено применение соединения или композиции, подробно

описанных в данном документе, для медицинской терапии. Дополнительно предложено применение соединения или композиции, подробно описанных в данном документе, для лечения любого заболевания или состояния, описанного в данном документе, такого как рак.

[864] Дополнительно предложен набор, содержащий соединение или композицию, подробно описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления набор содержит инструкции по применению в соответствии с любым из способов, предложенных в данном документе.

[865] В другом аспекте предложен способ получения соединения или композиции, подробно описанных в данном документе.

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Вариант осуществления 1. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, представленного формулой **1**:



или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где

L представляет собой лигандное звено;

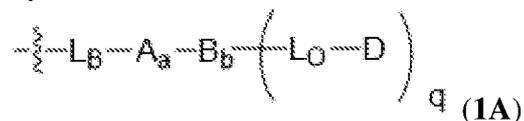
LU представляет собой линкерное звено;

D' представляет от 1 до 4 лекарственных звеньев (D) в каждом фрагменте лекарственный препарат-линкер по формуле -LU-D'; и

нижний индекс p является числом от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8, или равен около 4 или около 8,

при этом лигандное звено получено из антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела, которые способны к селективному связыванию с антигеном опухолевой ткани для последующего высвобождения лекарственного(-ых) звена(звеньев) в виде свободного лекарственного препарата,

при этом фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле -LU-D' в каждом из соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции имеет структуру по формуле **1A**:



или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли,

где волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к L;

D представляет собой лекарственное звено;

L_b представляет собой фрагмент, ковалентно связывающий лиганд;

A представляет собой первое необязательное звено растяжения;

нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно;

B представляет собой необязательное звено разветвления;

нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B,

нижний индекс y равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 Y , соответственно; и

нижний индекс q представляет собой целое число от 1 до 4,

при условии, что нижний индекс q равен 1, когда нижний индекс b равен 0, и нижний индекс q равен 2, 3 или 4, когда нижний индекс b равен 1; и

при этом соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции имеют структуру по формуле 1, в которой нижний индекс p заменен нижним индексом p' , где нижний индекс p' представляет собой целое число от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8, или равен 4 или 8.

Вариант осуществления 2. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 1, отличающаяся тем, что ксенотрансплантатная модель представляет собой мышей SCID или бестимусных мышей, которым имплантировали раковые клетки HPAF-II, Ramos SK-MEL-5 или SU-DHL-4, в частности бестимусных мышей, которым имплантировали раковые клетки HPAF-II.

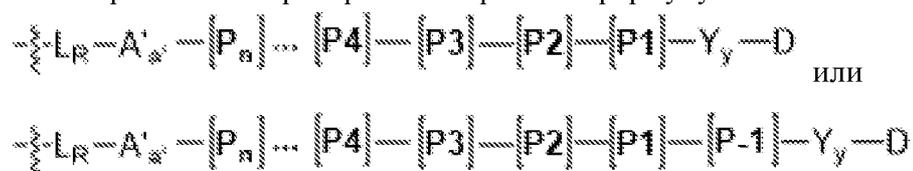
Вариант осуществления 3. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 1 или 2, отличающаяся тем, что нормальная ткань представляет собой костный мозг крысы.

Вариант осуществления 4. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 1 или 2, отличающаяся тем, что композиция формулы I обеспечивает указанную улучшенную селективность воздействия, что дополнительно демонстрируется повышенным соотношением протеолиза композиции формулы I гомогенизированной опухолевой ксенотрансплантатной тканью и протеолиза сравнительного конъюгата гомогенизированной нормальной тканью при инкубации в одинаковых условиях по сравнению с соотношением для сравнительного конъюгата.

Вариант осуществления 5. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 4, отличающаяся тем, что нормальная ткань получена из костного мозга крысы или человека.

Вариант осуществления 6. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-5, отличающаяся тем, что опухолевая ксенотрансплантатная ткань получена от бестимусных мышей, которым имплантировали раковые клетки HPAF-II.

Вариант осуществления 7. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-6, отличающаяся тем, что каждый фрагмент лекарственный препарат-линкер имеет формулу:



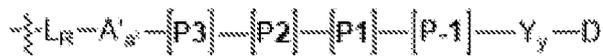
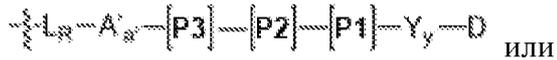
или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где

L_R представляет собой первичный линкер по формуле $-L_B-A_a-B_b-$ при условии, что

A' представляет собой подзвено A так, что A' является компонентом L_R, когда каждый из нижних индексов a и a' равен 1, а нижний индекс b равен 0; и

каждый P представляет собой аминокислотный остаток непрерывной аминокислотной последовательности пептидного расщепляемого звена, и при этом нижний индекс n имеет целочисленное значение, обеспечивая до 12 этих остатков.

Вариант осуществления 8. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-6, отличающаяся тем, что каждый фрагмент лекарственный препарат-линкер имеет формулу:



или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли,

при этом L_R представляет собой первичный линкер по формуле -L_B-A_a-B_b- при условии, что A' представляет собой подзвено A так, что A' является компонентом L_R, когда каждый из нижних индексов a и a' равен 1, а нижний индекс b равен 0; и

при этом каждый P представляет собой аминокислотный остаток непрерывной аминокислотной последовательности пептидного расщепляемого звена.

Вариант осуществления 9. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-6, отличающаяся тем, что каждый фрагмент лекарственный препарат-линкер имеет формулу:



или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где

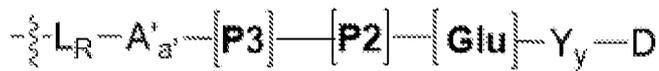
L_R представляет собой первичный линкер по формуле -L_B-A_a-B_b- при условии, что A' представляет собой подзвено A так, что A' является компонентом L_R, когда каждый из нижних индексов a и a' равен 1, а нижний индекс b равен 0;

каждый P представляет собой аминокислотный остаток непрерывной аминокислотной последовательности пептидного расщепляемого звена, и при этом нижний индекс n имеет целочисленное значение, обеспечивая до 12 этих остатков; и

P₁ представляет собой L-аминокислотный остаток, имеющий при физиологическом pH отрицательно заряженную боковую цепь или не положительно заряженную полярную боковую цепь.

Вариант осуществления 10. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-9, отличающаяся тем, что P₁ представляет собой L-аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из глутаминовой кислоты, метионинсульфоксида, аспарагиновой кислоты, (S)-3-аминопропан-1,1,3-трикарбоновой кислоты и фосфотреонина.

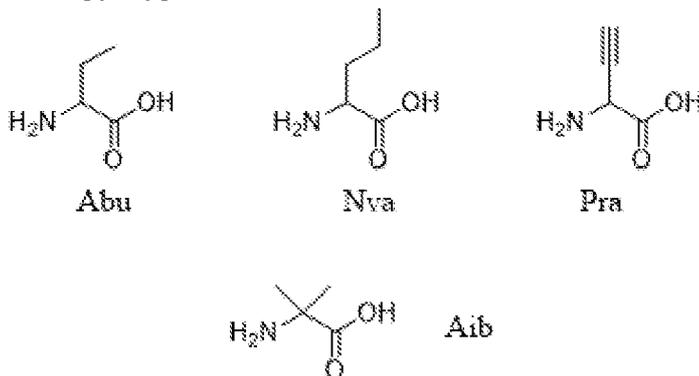
Вариант осуществления 11. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-6, отличающаяся тем, что каждый фрагмент лекарственный препарат-линкер имеет формулу:



или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где при этом L_R представляет собой первичный линкер по формуле $-L_B-A_a-B_b-$ при условии, что A' представляет собой подзвено A так, что A' является компонентом L_R , когда каждый из нижних индексов a и a' равен 1, а нижний индекс b равен 0; и каждый P представляет собой аминокислотный остаток непрерывной аминокислотной последовательности пептидного расщепляемого звена.

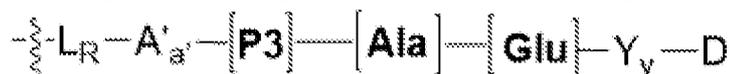
Вариант осуществления 12. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-11, отличающаяся тем, что $P2$ представляет собой остаток глицина или L-аминокислоту, боковая цепь которой имеет не более трех смежных атомов углерода.

Вариант осуществления 13. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-11, отличающаяся тем, что аминокислота $P2$ представляет собой L-аланин, L-валин или глицин или не встречающуюся в природе аминокислоту, причем не встречающаяся в природе аминокислота представляет собой Abu, Aib, Ala, Gly, Leu, Nva или Pra, где Abu, Aib, Nva и Pra имеют структуры:



и при этом боковые цепи Abu, Nva и Pra имеют одинаковую стереохимическую конфигурацию L-аминокислоты.

Вариант осуществления 14. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-6, отличающаяся тем, что каждый фрагмент лекарственный препарат-линкер имеет формулу:



или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где

L_R представляет собой первичный линкер по формуле $-L_B-A_a-B_b-$ при условии, что A' представляет собой подзвено A так, что A' является компонентом L_R , когда каждый из нижних индексов a и a' равен 1, а нижний индекс b равен 0; и

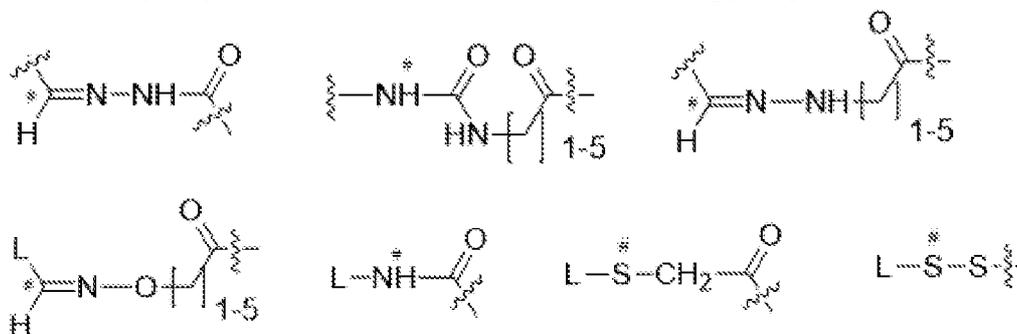
$P3$ представляет собой аминокислотный остаток непрерывной аминокислотной последовательности пептидного расщепляемого звена.

Вариант осуществления 15. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-14, отличающаяся тем, что P3 представляет собой D-аминокислоту, боковая цепь которой является незаряженной при физиологическом pH.

Вариант осуществления 16. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-14, отличающаяся тем, что P3 представляет собой D-Leu, L-Leu, L-Cit или L-Pro, предпочтительно D-Leu.

Вариант осуществления 17. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по вариантам осуществления 1-9, отличающаяся тем, что придающий селективность трипептид, -[P3]-[P2]-[P1]-, представляет собой -D-Leu-Ala-Glu- или его соль, в частности фармацевтически приемлемую соль.

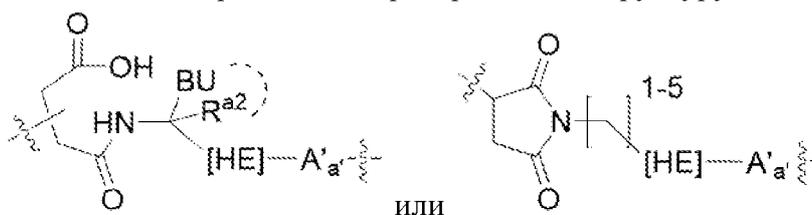
Вариант осуществления 18. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-17, отличающаяся тем, что $-L_R-$ во фрагментах лекарственный препарат-линкер каждого соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеет или состоит из одной из структур:



где указанный (#) атом азота, углерода или серы относится к лигандному звену; и при этом смежная с ним волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к остатку лигандного звена, а другая волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к остатку одного из фрагментов лекарственный препарат-линкер.

Вариант осуществления 19. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-17, отличающаяся тем, что нижний индекс q равен 1, а L_R представляет собой $-L_B-A-$,

где $-L_B-A-$ во фрагментах лекарственный препарат-линкер каждого соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеет структуру:



или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где волнистая линия, смежная с A'_a , указывает место ковалентного присоединения к пептидному расщепляемому звену одного из фрагментов лекарственный препарат-линкер;

а другая волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к атому серы лигандного звена;

[HE] представляет собой усиливающее гидролиз звено;

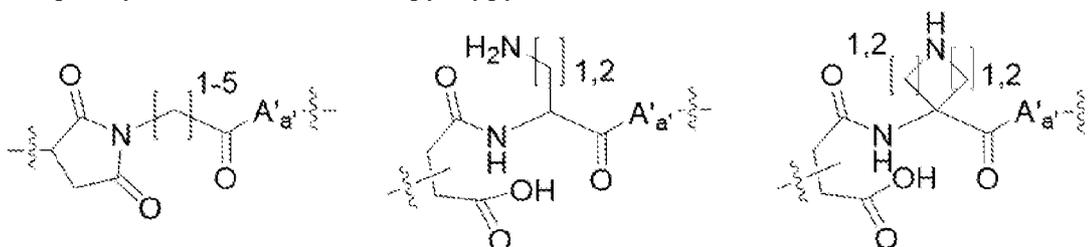
BU представляет собой основное звено;

R^{a2} представляет собой необязательно замещенную C_1-C_{12} алкильную группу; и

пунктирная кривая линия указывает на необязательную циклизацию так, что в отсутствие указанной циклизации BU представляет собой ациклическое основное звено, имеющее функциональную группу первичного, вторичного или третичного амина в качестве основной функциональной группы ациклического основного звена, или в присутствии указанной циклизации BU представляет собой циклизированное основное звено, в котором R^{a2} и BU вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C_3-C_{20} гетероцикл, содержащий скелетный основной атом азота функциональной группы вторичного или третичного амина в качестве основной функциональной группы циклического основного звена,

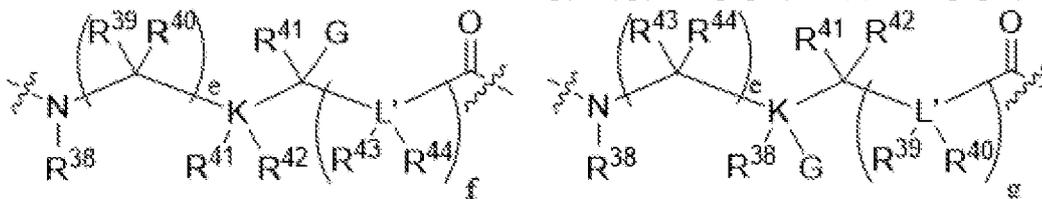
при этом основной атом азота ациклического основного звена или циклического основного звена необязательно предпочтительно защищен азот-защитной группой в зависимости от степени замещения основного атома азота или необязательно протонирован.

Вариант осуществления 20. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 19, отличающаяся тем, что $-L_B-A-$ во фрагментах лекарственный препарат-линкер каждого соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеет структуру:



или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 21. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-20, отличающаяся тем, что нижний индекс q равен 1, а A' присутствует как подзвено A , при этом A' состоит из амин-содержащего кислотного остатка, имеющего структуру по формуле (3) или формулы (4):



(3) (4)

или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где

волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения к [HE], где [HE] представляет собой $-C(=O)-$, а волнистая линия, смежная с карбонильным атомом углерода, указывает место ковалентного присоединения к остатку A' или к N-концевому аминокислотному остатку пептидного расщепляемого звена, причем оба присоединения обеспечены амидными функциональными группами;

K и L' независимо представляют собой C, N, O или S при условии, что когда K или L' представляет собой O или S, R^{41} и R^{42} к K, R^{38} и G к K, R^{43} и R^{44} к L' и R^{39} и R^{40} к L' отсутствуют, и когда K или L' представляют собой N, один из R^{41} или R^{42} к K и один из R^{38} или G к K, один из R^{43} или R^{44} к L' для каждого звена $-L'(R^{43})(R^{44})$, и один из R^{39} или R^{40} к L' для каждого звена $-L'(R^{39})(R^{40})$ отсутствуют, и при условии, что два смежных L' не выбраны независимо из N, O или S;

где нижние индексы e и f представляют собой независимо выбранные целые числа в диапазоне от 0 до 12, а нижний индекс g представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 12:

G представляет собой водород, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, -ОН или $-CO_2H$;

R^{38} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил;

R^{39} - R^{44} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила и необязательно замещенного C_5 - C_{10} (гетеро)арила,

или R^{39} и R^{40} вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, или R^{41} и R^{42} вместе с K, к которому они оба присоединены, когда K представляет собой атом углерода, определяют C_3 - C_6 карбоцикл, а остальные R^{39} - R^{44} соответствуют определению в данном документе,

или R^{43} и R^{44} вместе с L' , к которому они оба присоединены, когда L' представляет собой атом углерода, определяют C_3 - C_6 карбоцикл, а R^{39} - R^{42} соответствуют определению в данном документе,

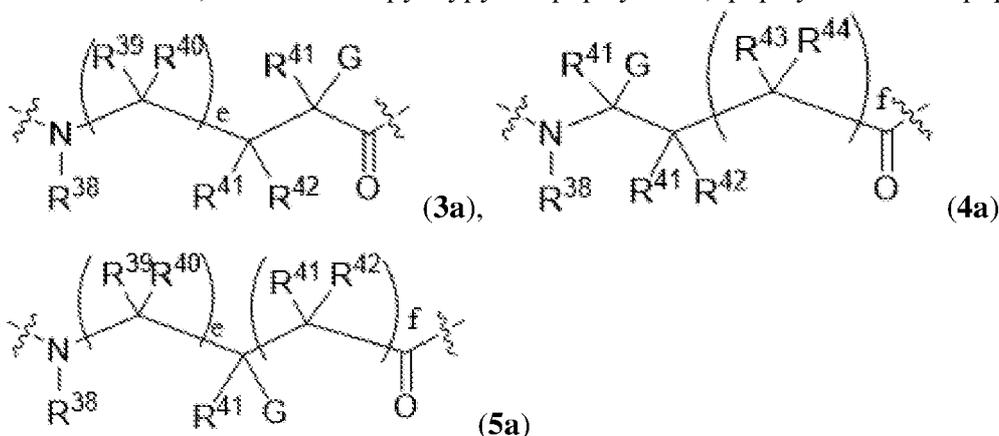
или R^{40} и R^{41} , или R^{40} и R^{43} , или R^{41} и R^{43} вместе с атомом углерода или гетероатомом, к которому они оба присоединены, и атомами, находящимися в промежутке между этими необязательными атомами углерода и/или гетероатомами, определяют C_5 - C_6 карбоцикл или C_5 - C_6 гетероцикл, а R^{39} , R^{44} и остальные R^{40} - R^{43} соответствуют определению в данном документе,

при условии, что когда K представляет собой O или S, R^{41} и R^{42} отсутствуют, и когда K представляет собой N, один из R^{41} , R^{42} отсутствует, и когда L' представляет собой O или S, R^{43} и R^{44} отсутствуют, и когда L' представляет собой N, один из R^{43} , R^{44} отсутствует, или

A' состоит из альфа-амино, бета-амино или другого аминокислотного остатка, причем его аминотом азота ковалентно присоединен к карбонильному атому углерода HE, а его карбонильный атом углерода карбоновой кислоты ковалентно присоединен к остатку A' или к N-концевой аминокислоте пептидного расщепляемого звена, при этом оба ковалентных присоединения обеспечены амидными

функциональными группами.

Вариант осуществления 22. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат варианту осуществления 21, где А' представляет собой остаток аминокислоты, имеющий структуру по формуле 3а, формулы 4а или формулы 5а:



или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где

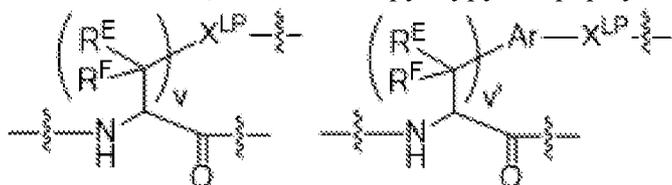
нижние индексы e и f независимо равны 0 или 1; и

каждый R³⁸-R⁴⁴ представляет собой водород;

или А' представляет собой α-амино- или β-аминокислотный остаток.

Вариант осуществления 23. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-20, отличающаяся тем, что нижний индекс q равен 1, а А' состоит из β-аминокислотного остатка или -L^P(PEG)-,

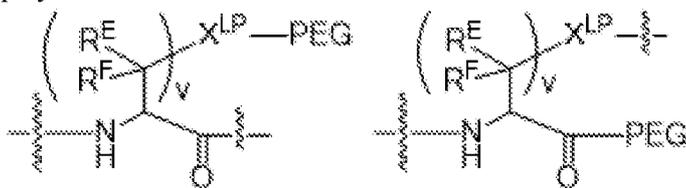
где PEG представляет собой PEG-звено, а L^P представляет собой параллельное соединительное звено, имеющее структуру по формуле L^P-1 или L^P-2:



(формула L^P-1) (формула L^P-2)

или

где -L^P(PEG)- или его PEG-содержащее подзвено имеет структуру по формуле L^P-3 или формулы L^P-4:



(формула L^P-3) (формула L^P-4)

где нижний индекс v представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 4;

нижний индекс v' представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4;

X^{LP} обеспечен боковой цепью встречающейся или не встречающейся в природе аминокислоты или выбран из группы, состоящей из -O-, -NR^{LP}-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -

$C(=O)-$, $-C(=O)N(R^{LP})-$, $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ и $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$ или C_3-C_8 гетероцикла;

где каждый R^{LP} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, или два R^{LP} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, а также промежуточными атомами, определяют C_5-C_6 гетероцикл, а любые оставшиеся R^{LP} соответствуют определению выше;

Ar представляет собой C_6-C_{10} арилен или C_5-C_{10} гетероарилен, каждый из которых необязательно замещен;

каждый R^E и R^F независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкилена, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена или необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена,

или R^E и R^F вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C_3-C_6 карбоцикл, или R^E и R^F смежных атомов углерода вместе с этими атомами и любыми промежуточными атомами углерода определяют необязательно замещенный C_5-C_6 карбоцикл, при этом остальные R^E и R^F соответствуют определению выше;

где одна из волнистых линий указывает точку ковалентного присоединения PEG-звена, а две другие волнистые линии указывают на ковалентное присоединение формулы L^P-1 или формулы L^P-2 в структуре, представляющей композицию конъюгата лиганд-лекарственный препарат, или

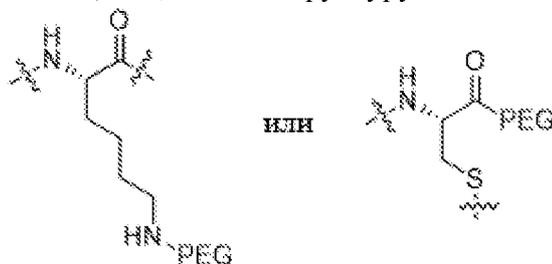
L^P представляет собой параллельное соединительное звено, имеющее структуру трифункционального аминокислотного остатка; и

PEG представляет собой PEG-звено.

Вариант осуществления 24. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-20, отличающаяся тем, что A' состоит из β -аминокислотного остатка или $-L^P(PEG)-$, где PEG представляет собой PEG-звено и L^P представляет собой параллельное соединительное звено,

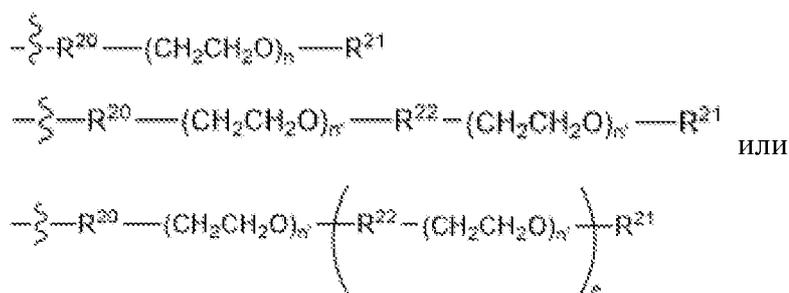
где β -аминокислотный остаток имеет структуру $-NHCH_2CH_2C(=O)-$; и

где $-L^P(PEG)-$ имеет структуру:



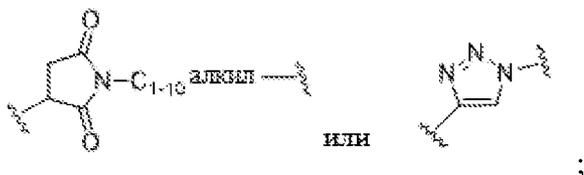
где волнистые линии указывают места ковалентного присоединения во фрагменте лекарственный препарат-линкер.

Вариант осуществления 25. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 23 или 24, где PEG-звено имеет структуру:



где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к L^P ;

R^{20} представляет собой звено присоединения PEG, причем звено присоединения PEG представляет собой -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, -NH-, -C(O)O-, -C(O)C₁-C₁₀ алкил, -C(O)C₁-C₁₀ алкил-O-, -C(O)C₁-C₁₀ алкил-CO₂-, -C(O)C₁-C₁₀ алкил-NH-, -C(O)C₁-C₁₀ алкил-S-, -C(O)C₁-C₁₀ алкил-C(O)-NH-, -C(O)C₁-C₁₀ алкил-NH-C(O)-, -C₁-C₁₀ алкил, -C₁-C₁₀ алкил-O-, -C₁-C₁₀ алкил-CO₂-, -C₁-C₁₀ алкил-NH-, -C₁-C₁₀ алкил-S-, -C₁-C₁₀ алкил-C(O)-NH-, -C₁-C₁₀ алкил-NH-C(O)-, -CH₂CH₂SO₂-C₁-C₁₀ алкил-, -CH₂C(O)-C₁-C₁₀ алкил-, =N-(O или N)-C₁-C₁₀ алкил-O-, =N-(O или N)-C₁-C₁₀ алкил-NH-, =N-(O или N)-C₁-C₁₀ алкил-CO₂-, =N-(O или N)-C₁-C₁₀ алкил-S-,



R^{21} представляет собой звено кэппирования PEG, причем звено кэппирования PEG представляет собой -C₁-C₁₀ алкил, -C₂-C₁₀ алкил-CO₂H, -C₂-C₁₀ алкил-OH, -C₂-C₁₀ алкил-NH₂, C₂-C₁₀ алкил-NH(C₁-C₃ алкил) или C₂-C₁₀ алкил-N(C₁-C₃ алкил)₂;

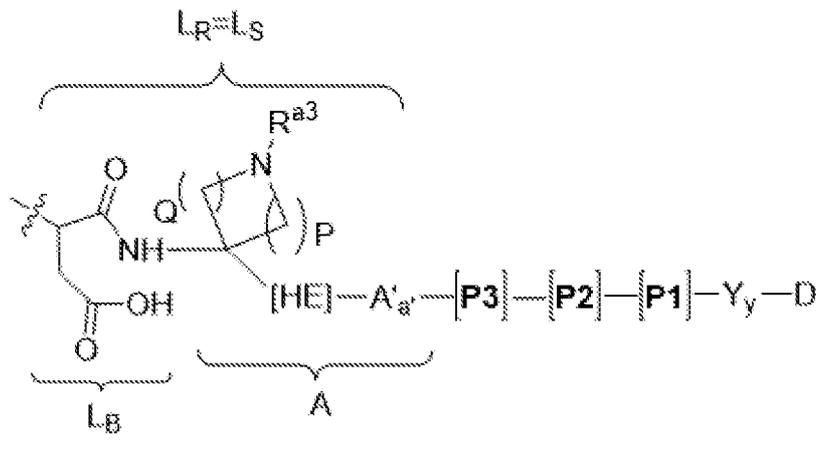
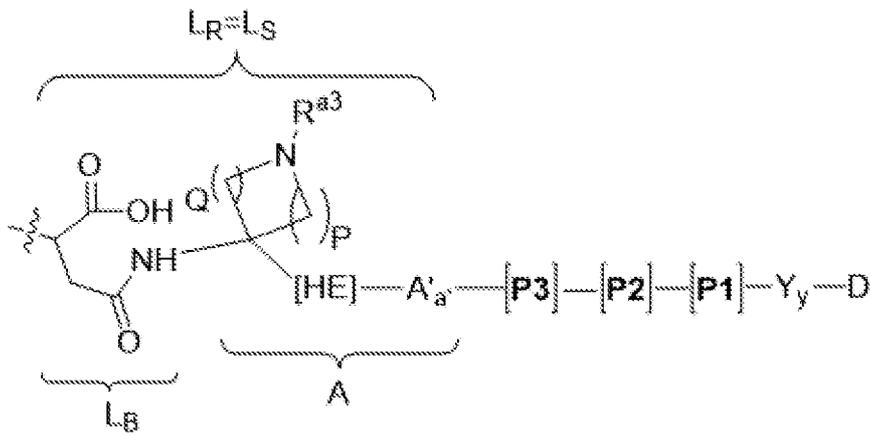
R^{22} представляет собой звено сопряжения PEG для сопряжения нескольких цепей подзвеньев PEG вместе, причем звено сопряжения PEG представляет собой -C₁-C₁₀ алкил-C(O)-NH-, -C₁-C₁₀ алкил-NH-C(O)-, -C₂-C₁₀ алкил-NH-, -C₂-C₁₀ алкил-O-, -C₁-C₁₀ алкил-S- или -C₂-C₁₀ алкил-NH-;

нижний индекс n независимо выбран из чисел от 8 до 72, от 10 до 72 или от 12 до 72;

нижний индекс e выбран из чисел от 2 до 5; и

каждый n' независимо выбран из по меньшей мере 6 до не более чем 72, предпочтительно из по меньшей мере 8 или по меньшей мере 10 до не более чем 36.

Вариант осуществления 26. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-6, отличающаяся тем, что большинство соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные структурами формулы 1C и формулы 1D:



или их соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где

HE представляет собой усиливающее гидролиз звено;

A' при наличии представляет собой подзвено указанного первого звена растяжения (A);

нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно;

нижний индекс P равен 1 или 2; а нижний индекс Q находится в диапазоне от 1 до 6, предпочтительно нижний индекс Q равен 1 или 2, более предпочтительно нижний индекс Q имеет то же значение, что и нижний индекс P;

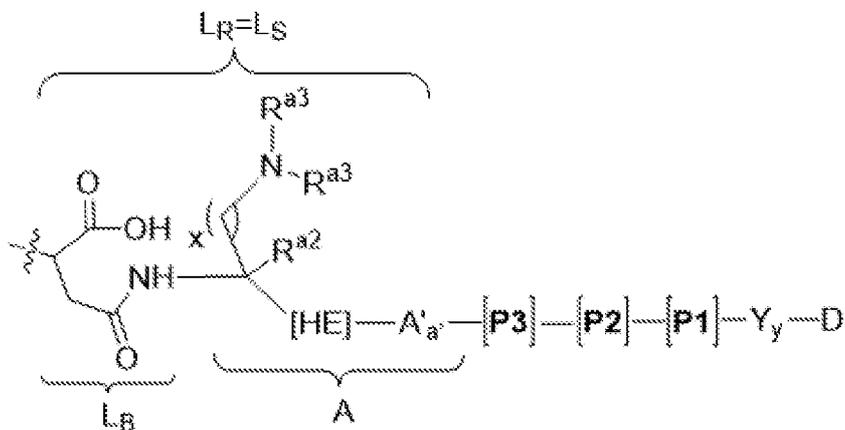
R^{a3} представляет собой -H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный -C₁-C₄ алкилен-(C₆-C₁₀ арил) или -R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2}, где R^{PEG1} представляет собой C₁-C₄ алкилен и R^{PEG2} представляет собой -H или C₁-C₄ алкилен, где основной атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован в солевой форме, предпочтительно фармацевтически приемлемой солевой форме, или

R^{a3} представляет собой азот-защитную группу, такую как подходящая кислото-лабильная защитная группа;

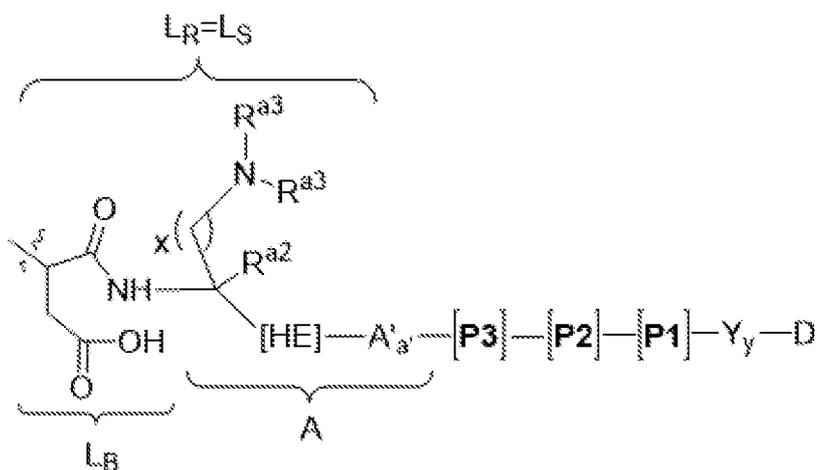
каждый P представляет собой аминокислотный остаток непрерывной аминокислотной последовательности пептидного расщепляемого звена; и

волнистая линия указывает место ковалентного связывания с атомом серы лигандного звена.

Вариант осуществления 27. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 1, отличающаяся тем, что большинство соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные структурами формулы 1F и формулы 1G:



(формула 1F)



(формула 1G)

или их соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, где

HE представляет собой усиливающее гидролиз звено;

A' при наличии представляет собой подзвено указанного первого звена растяжения (A);

нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно;

нижний индекс x равен 1 или 2;

R^{a2} представляет собой -H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, -CH₃ или -CH₂CH₃;

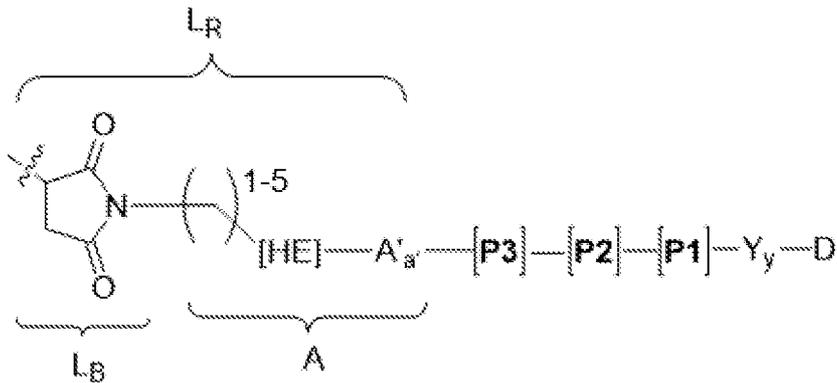
R^{a3} в каждом случае независимо представляет собой азот-защитную группу, -H или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, предпочтительно -H, кислото-лабильную защитную группу, -CH₃ или -CH₂CH₃,

или оба R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют азот-защитную группу или азетидинил, пирролидинил или пиперидинил гетероцикл, где определенный таким образом основной первичный, вторичный или третичный амин

необязательно протонирован в солевой форме, предпочтительно фармацевтически приемлемой солевой форме; и

волнистая линия указывает место ковалентного связывания с атомом серы лигандного звена.

Вариант осуществления 28. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 1, отличающаяся тем, что соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер по формуле 1Н:



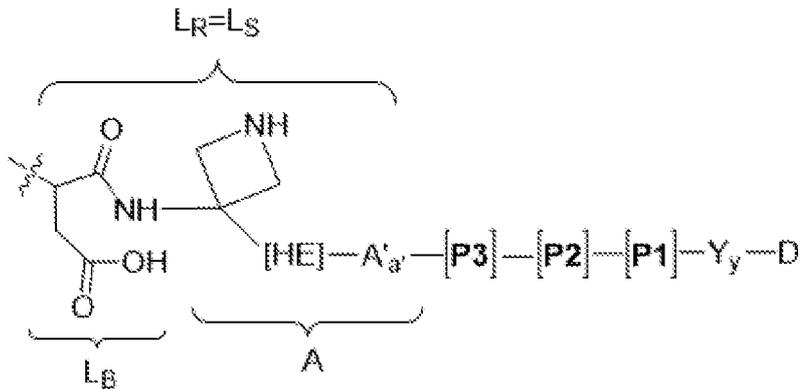
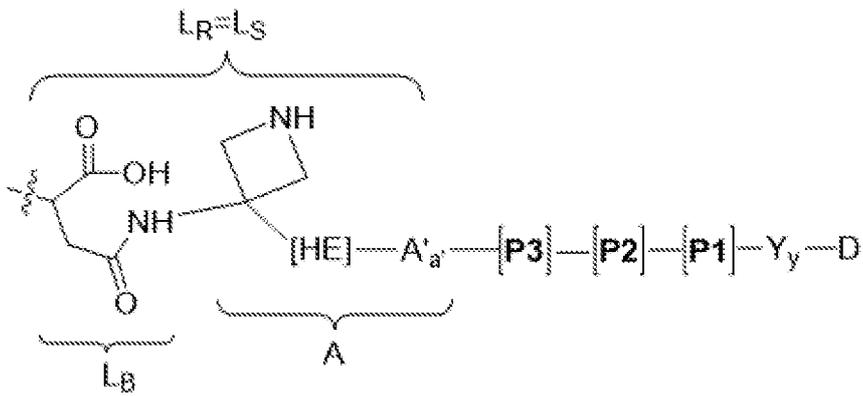
или ее солей, в частности фармацевтически приемлемых солей, и которая необязательно имеет незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, и при этом:

HE представляет собой усиливающее гидролиз звено;

A' представляет собой, при наличии, подзвено указанного первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A'; и

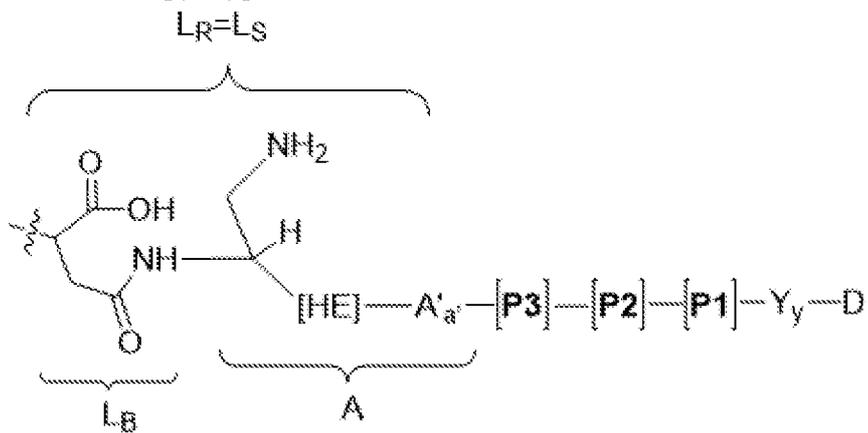
волнистая линия указывает место ковалентного связывания с атомом серы лигандного звена.

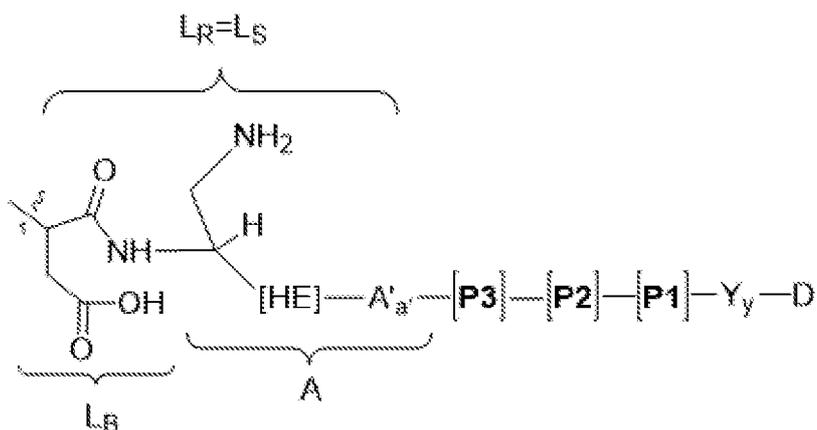
Вариант осуществления 29. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 26, отличающаяся тем, что большинство соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные структурами:



или их солей, в частности фармацевтически приемлемых солей.

Вариант осуществления 30. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 28, отличающаяся тем, что большинство соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные структурами:





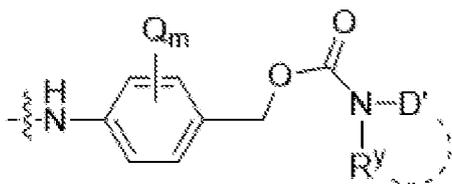
или их солей, в частности фармацевтически приемлемых солей.

Вариант осуществления 31. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 26-30, где HE представляет собой -C(=O).

Вариант осуществления 32. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 26-30, где HE представляет собой -C(=O), нижний индекс a' равен 1, а A' имеет структуру по формуле **3a**, формулы **4a** или формулы **5a** по варианту осуществления 17, или A' представляет собой α -аминокислотный или β -аминокислотный остаток.

Вариант осуществления 33. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 26-32, где -[P3]-[P2]-[P1]- представляет собой D-Leu-Leu-Met(O), D-Leu-Ala-Glu, L-Leu-Ala-Glu или D-Leu-Ala-Cit, причем Met(O) представляет собой метионин, в котором атом серы окислен до сульфоксида, а Cit представляет собой цитруллин.

Вариант осуществления 34. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-33, где $-Y_y-D$ имеет структуру:



где $-N(R^y)D'$ представляет собой D, где D' представляет собой остаток D;

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к P1 или P-1;

пунктирная линия указывает на необязательную циклизацию R^y с D;

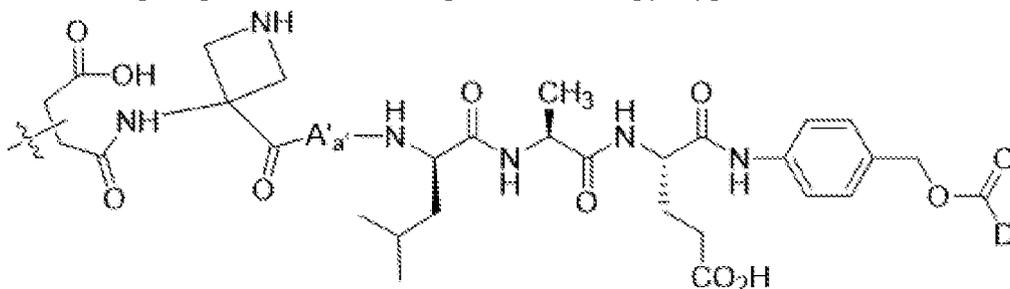
R^y представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил в отсутствие циклизации с D' или необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен при циклизации с D' ;

каждый Q независимо представляет собой $-C_1-C_8$ алкил, $-O-(C_1-C_8$ алкил) или другую электронодонорную группу, -галоген, -нитро или -циано или другую электроноакцепторную группу, в частности каждый Q независимо выбран из группы, состоящей из $-C_1-C_8$ алкила, $-O-(C_1-C_8$ алкил), галогена, нитро и циано; и

нижний индекс m равен 0, 1 или 2, в частности нижний индекс m равен 0 или 1, а Q

при наличии представляет собой электронодонорную группу, предпочтительно нижний индекс m равен 0.

Вариант осуществления 35. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 1, отличающаяся тем, что преобладающий фрагмент лекарственный препарат-линкер в большинстве соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции представлен структурой:

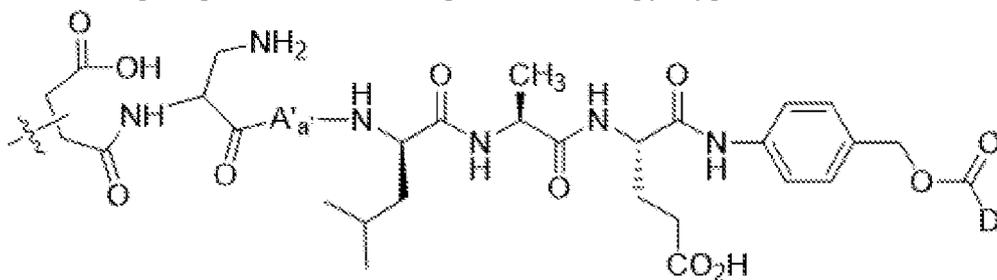


или ее солей, в частности фармацевтически приемлемых солей, где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к атому серы из лигандного звена;

нижний индекс a' равен 1, что указывает на наличие A' , где A' представляет собой остаток аминокислоты формулы **3a**, формулы **4a** или формулы **5a** по варианту осуществления 22, или α -аминокислотный или β -аминокислотный остаток, в частности $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$; и

D представляет собой цитотоксический лекарственный препарат, имеющий вторичную аминогруппу в качестве места присоединения к фрагменту лекарственный препарат-линкер.

Вариант осуществления 36. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 1, отличающаяся тем, что преобладающий фрагмент лекарственный препарат-линкер в большинстве соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции представлен структурой:

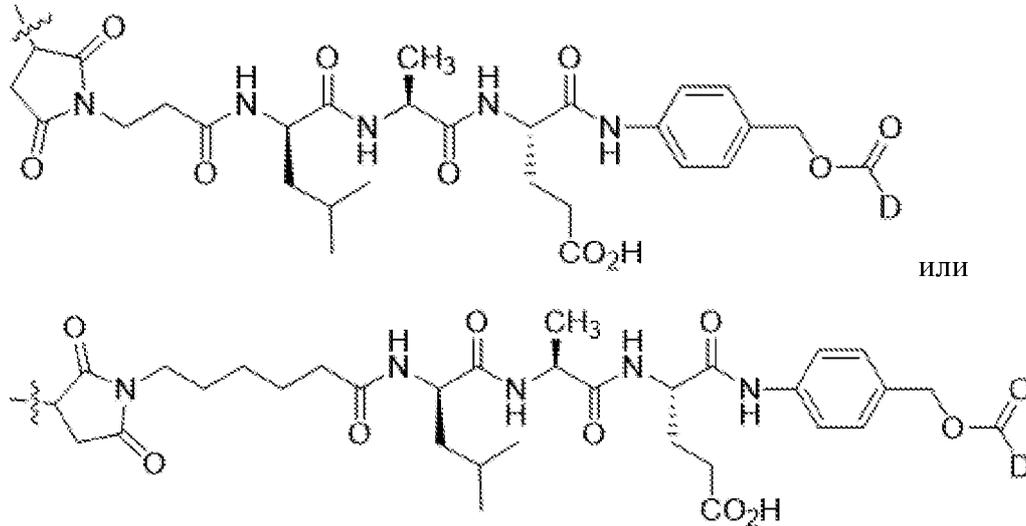


или ее солей, в частности фармацевтически приемлемых солей, где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к атому серы из лигандного звена;

нижний индекс a' равен 1, что указывает на наличие A , соответственно, где A' представляет собой остаток аминокислоты формулы **3a**, формулы **4a** или формулы **5a** по варианту осуществления 22, или α -аминокислотный или β -аминокислотный остаток, в частности $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$; и

D представляет собой цитотоксический лекарственный препарат, имеющий вторичную аминогруппу в качестве места присоединения к фрагменту лекарственный препарат-линкер.

Вариант осуществления 37. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 1, отличающаяся тем, что преобладающий фрагмент лекарственный препарат-линкер в большинстве соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции представлен структурой:

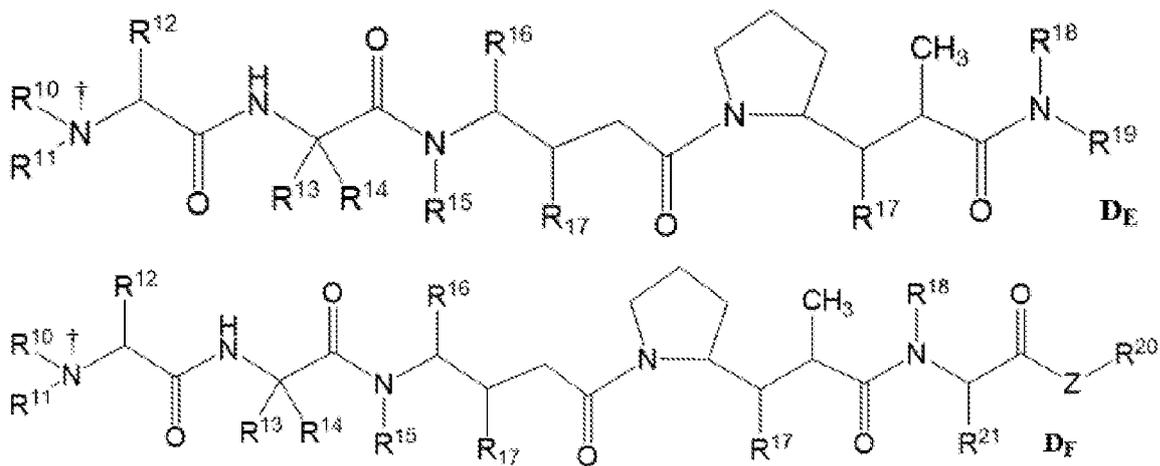


или ее солей, в частности фармацевтически приемлемых солей, где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к атому серы из лигандного звена; и

D представляет собой цитотоксический лекарственный препарат, имеющий вторичную аминогруппу в качестве места присоединения к фрагменту лекарственный препарат-линкер.

Вариант осуществления 38. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-37, где нижний индекс y' равен 2, а Y_y представляет собой $-Y-Y'$ -, где Y представляет собой первое самоуничтожающееся спейсерное звено, а Y' представляет собой второе самоуничтожающееся спейсерное звено, имеющее структуру $-OC(=O)-$, и цитотоксический лекарственный препарат представляет собой содержащее вторичный амин соединение ауристатина, где атом азота вторичного амина является местом ковалентного присоединения к карбонильному атому углерода Y' посредством карбаматной функциональной группы, общей для D и Y' .

Вариант осуществления 39. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 38, отличающаяся тем, что содержащее вторичный амин соединение ауристатина имеет структуру по формуле D_E или D_F :



где символ кинжала указывает место ковалентного присоединения атома азота, который обеспечивает карбаматную функциональную группу,

один из R^{10} и R^{11} представляет собой водород, а другой представляет собой C_1 - C_8 алкил, предпочтительно один из R^{10} и R^{11} представляет собой водород, а другой представляет собой метил;

R^{12} представляет собой водород, C_1 - C_8 алкил, C_3 - C_8 карбоцикллил, C_6 - C_{24} арил, $-X^1$ - C_6 - C_{24} арил, $-X^1$ -(C_3 - C_8 карбоцикллил), C_3 - C_8 гетероцикллил или $-X^1$ -(C_3 - C_8 гетероцикллил);

R^{13} представляет собой водород, C_1 - C_8 алкил, C_3 - C_8 карбоцикллил, C_6 - C_{24} арил, $-X^1$ - C_6 - C_{24} арил, $-X^1$ -(C_3 - C_8 карбоцикллил), C_3 - C_8 гетероцикллил или $-X^1$ -(C_3 - C_8 гетероцикллил);

R^{14} представляет собой водород или метил, или

R^{13} и R^{14} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро C_3 - C_8 карбоциклл;

R^{15} представляет собой водород или C_1 - C_8 алкил;

R^{16} представляет собой водород, C_1 - C_8 алкил, C_3 - C_8 карбоцикллил, C_6 - C_{24} арил, $-C_6$ - C_{24} - X^1 -арил, $-X^1$ -(C_3 - C_8 карбоцикллил), C_3 - C_8 гетероцикллил или $-X^1$ -(C_3 - C_8 гетероцикллил);

каждый R^{17} независимо представляет собой водород, $-OH$, C_1 - C_8 алкил, C_3 - C_8 карбоцикллил или O -(C_1 - C_8 алкил);

R^{18} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил;

R^{19} представляет собой $-C(R^{19A})_2-C(R^{19A})_2-C_6$ - C_{24} арил, $-C(R^{19A})_2-C(R^{19A})_2-$ (C_3 - C_8 гетероцикллил) или $-C(R^{19A})_2-C(R^{19A})_2-$ (C_3 - C_8 карбоцикллил), где C_6 - C_{24} арил и C_3 - C_8 гетероцикллил необязательно замещены;

R^{19A} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил, $-OH$ или необязательно замещенный $-O$ - C_1 - C_8 алкил;

R^{20} представляет собой водород или C_1 - C_{20} алкил, C_6 - C_{24} арил или C_3 - C_8 гетероцикллил, необязательно замещенный, или $-(R^{47}O)_m-R^{48}$ или $-(R^{47}O)_m-CH(R^{49})_2$;

R^{21} представляет собой $-C_1$ - C_8 алкилен-(C_6 - C_{24} арил) или $-C_1$ - C_8 алкилен-(C_5 - C_{24} гетероарил), необязательно замещенный, или C_1 - C_8 гидроксилалкил, или необязательно замещенный C_3 - C_8 гетероцикллил;

Z представляет собой O , S , NH или NR^{46} ;

R^{46} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил; нижний индекс m

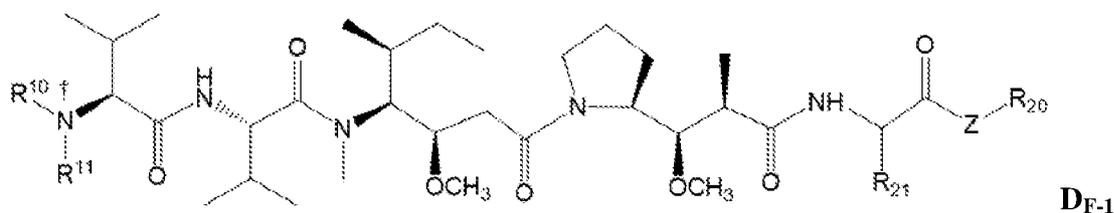
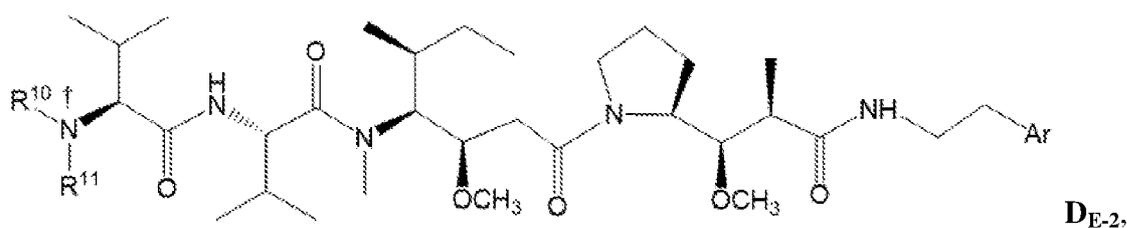
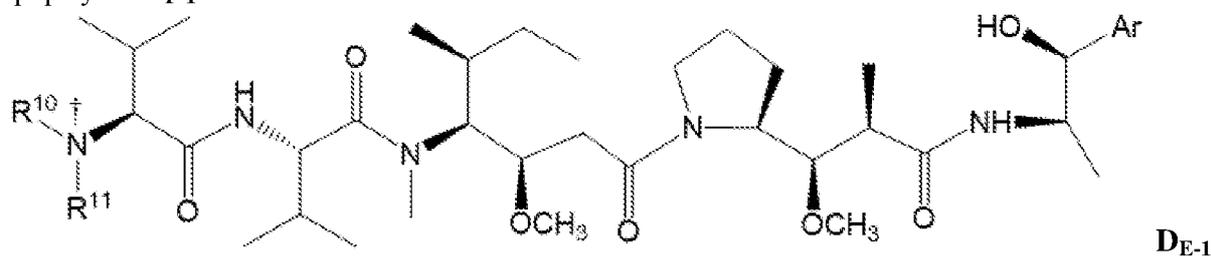
представляет собой целое число в диапазоне 1-1000;

R^{47} представляет собой C_2-C_8 алкилен; R^{48} представляет собой водород или C_1-C_8 алкил;

R^{49} независимо представляет собой $-COOH$, $-(CH_2)_n-N(R^{50})_2$, $-(CH_2)_n-SO_3H$ или $-(CH_2)_n-SO_3-C_1-C_8$ алкил; и

каждый R^{50} независимо представляет собой C_1-C_8 алкил или $-(CH_2)_n-COOH$; нижний индекс n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 6; и X^1 представляет собой C_1-C_{10} алкилен.

Вариант осуществления 40. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 39, отличающаяся тем, что содержащее вторичный амин соединение ауристатина имеет структуру по формуле D_{E-1} , формулы D_{E-2} или формулы D_{F-1} :



где Ag представляет собой C_6-C_{10} арил или C_5-C_{10} гетероарил, предпочтительно Ag представляет собой фенил или 2-пиридил;

Z представляет собой $-O-$ или $-NH-$; R^{20} представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_6-C_{10} арил или C_5-C_{10} гетероарил, где C_1-C_6 алкил, C_6-C_{10} арил и C_5-C_{10} гетероарил необязательно замещены; и R^{21} представляет собой C_1-C_6 алкил, $-C_1-C_6$ алкилен- $(C_6-C_{10}$ арил) или $-C_1-C_6$ алкилен- $(C_5-C_{10}$ гетероарил), каждый из которых необязательно замещен.

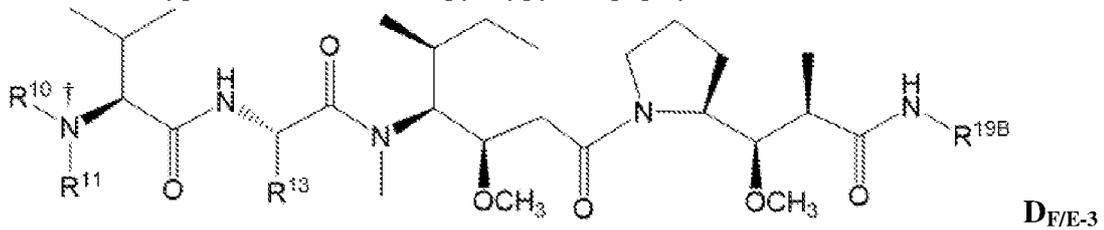
Вариант осуществления 41. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 40, отличающаяся тем, что содержащее вторичный амин соединение ауристатина имеет структуру по формуле D_{F-1}

где R^{21} представляет собой X^1-S-R^{21a} или X^1-Ag , где X^1 представляет собой C_1-C_6 алкилен, R^{21a} представляет собой C_1-C_4 алкил и Ag представляет собой фенил или C_5-C_6 гетероарил; и

$-Z-$ представляет собой $-O-$ и R^{20} представляет собой C_1-C_4 алкил, или

-Z- представляет собой -NH- и R²⁰ представляет собой фенил или C₅-C₆ гетероарил.

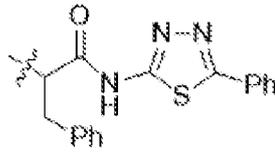
Вариант осуществления 42. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 40, отличающаяся тем, что содержащее вторичный амин соединение ауристатина имеет структуру по формуле D_{F/E-3}:



где один из R¹⁰ и R¹¹ представляет собой водород, а другой представляет собой метил;

R¹³ представляет собой изопропил или -CH₂-CH(CH₃)₂; и

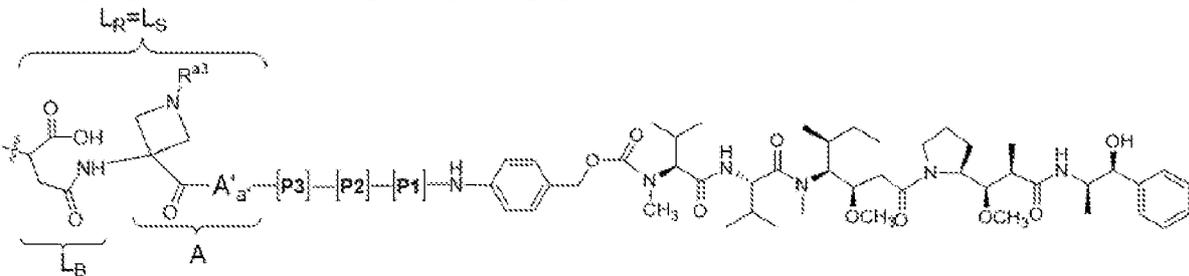
R^{19B} представляет собой -CH(CH₃)-CH(OH)-Ph, -CH(CO₂H)-CH(OH)-CH₃, -CH(CO₂H)-CH₂Ph, -CH(CH₂Ph)-2-тиазолил, -CH(CH₂Ph)-2-пиридил, -CH(CH₂-p-Cl-Ph), -CH(CO₂Me)-CH₂Ph, -CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃, -CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-хинол-3-ил, -CH(CH₂Ph)C(=O)NH-p-Cl-Ph, или



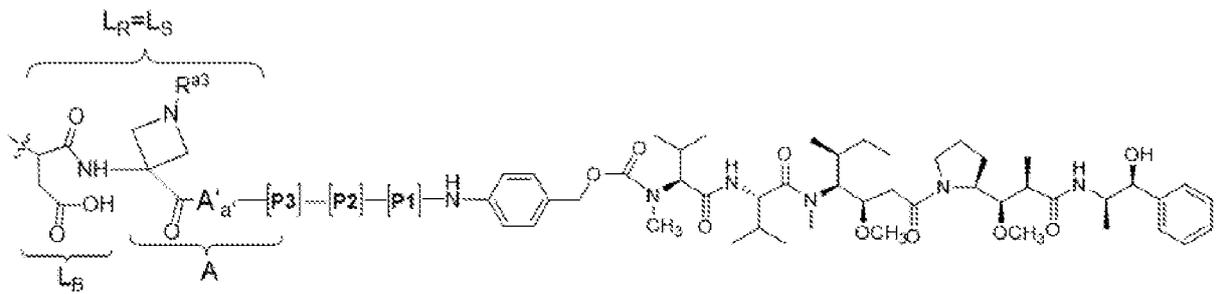
R^{19B} имеет структуру , где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к оставшейся части соединения ауристатина.

Вариант осуществления 43. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 40, отличающаяся тем, что содержащее вторичный амин соединение ауристатина представляет собой монометилауристатин E (ММАЕ) или монометилауристатин F (ММАF).

Вариант осуществления 44. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 1, отличающаяся тем, что нижний индекс q равен 1, а большинство соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные структурами формулы 1C-ММАЕ и формулы 1D-ММАЕ:



(формула 1C-ММАЕ)



(формула 1D-MMAE)

или ее солей, в частности фармацевтически приемлемых солей, где

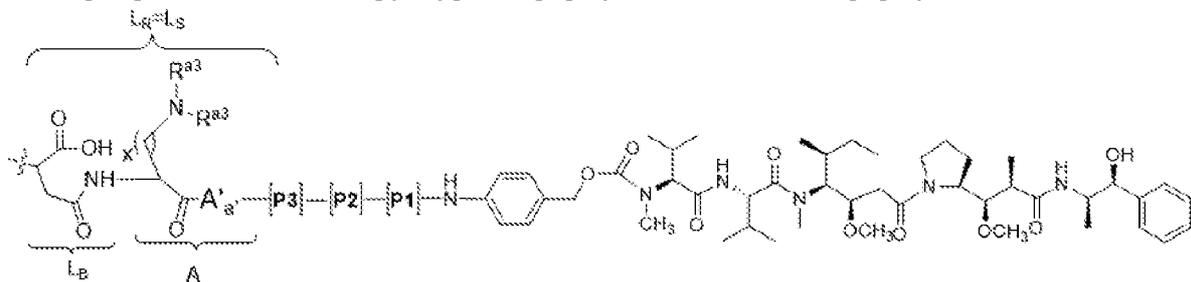
A' при наличии представляет собой подзвено указанного первого звена растяжения (A), имеющего структуру по формуле 3a, формулы 4a или формулы 5a по варианту осуществления 22, или α -аминокислотный или β -аминокислотный остаток, в частности -NH-CH₂CH₂-C(=O)-; и

R^{a3} представляет собой -H, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный -C₁-C₄ алкилен-(C₆-C₁₀ арил) или -R^{PEG1}-O-(CH₂CH₂O)₁₋₃₆-R^{PEG2}, где R^{PEG1} представляет собой C₁-C₄ алкилен, R^{PEG2} представляет собой -H или C₁-C₄ алкилен, и где основной атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован в солевой форме, предпочтительно фармацевтически приемлемой солевой форме, или

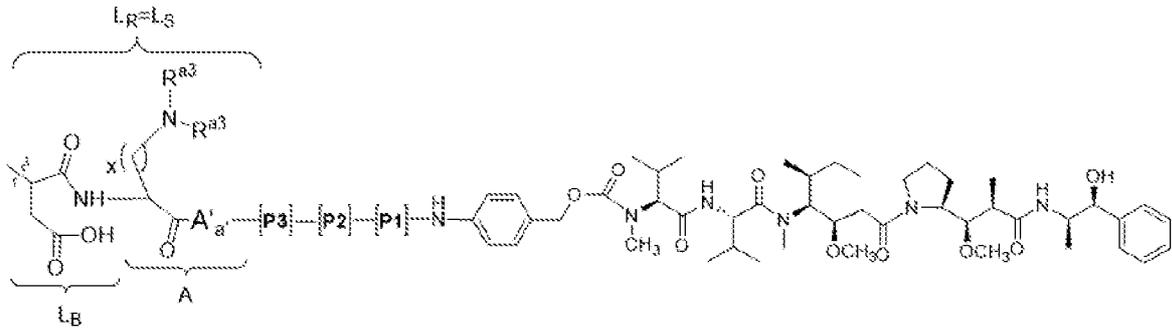
R^{a3} представляет собой азот-защитную группу, такую как подходящая кислото-лабильная защитная группа; и

волнистая линия указывает место ковалентного связывания с атомом серы лигандного звена.

Вариант осуществления 45. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 1, отличающаяся тем, что нижний индекс q равен 1, а большинство соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер, представленные структурами формулы 1F-MMAE и формулы 1G-MMAE:



(формула 1F-MMAE)



(формула 1G-MMAE)

или ее соли, в частности фармацевтически приемлемых солей, где

A' при наличии представляет собой подзвено указанного первого звена растяжения (A), имеющего структуру по формуле 3a, формулы 4a или формулы 5a по варианту осуществления 22, или α -аминокислотный или β -аминокислотный остаток, в частности -NH-CH₂CH₂-C(=O)-; и

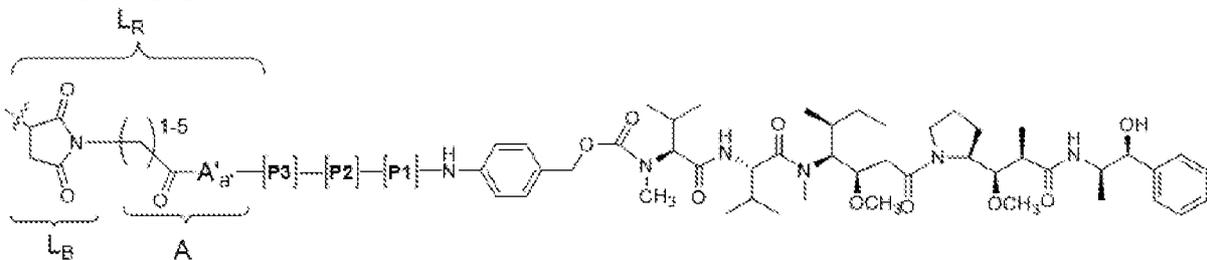
нижний индекс x равен 1 или 2;

R^{a3} в каждом случае независимо представляет собой азот-защитную группу, -H или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, предпочтительно -H, кислото-лабильную защитную группу, -CH₃ или -CH₂CH₃,

или оба R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют азот-защитную группу или азетидинил, пирролидинил или пиперидинил гетероцикл, где определенный таким образом основной первичный, вторичный или третичный амин необязательно протонирован в солевой форме, предпочтительно фармацевтически приемлемой солевой форме; и

волнистая линия указывает место ковалентного связывания с атомом серы лигандного звена.

Вариант осуществления 46. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 1, отличающаяся тем, что нижний индекс q равен 1, а соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер по формуле 1H-MMAE:



(формула 1H-MMAE)

или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, и которая необязательно имеет незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной

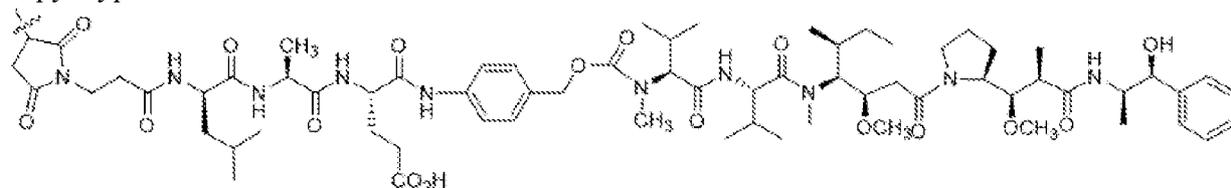
форме, и при этом:

A' при наличии представляет собой подзвено указанного первого звена растяжения (A), имеющего структуру по формуле **3a**, формулы **4a** или формулы **5a** по варианту осуществления 22, или α-аминокислотный или β-аминокислотный остаток, в частности -NH-CH₂CH₂-C(=O)-; и

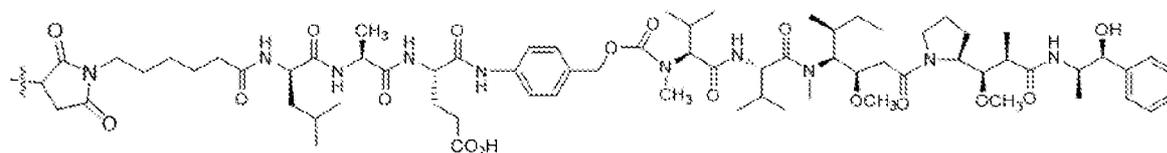
нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A'; и волнистая линия указывает место ковалентного связывания с атомом серы лигандного звена.

Вариант осуществления 47. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 44, 45 или 46, где P1 представляет собой L-Glu или L-Asp, P2 представляет собой L-Val или L-Ala и P3 представляет собой L-Leu или D-Leu.

Вариант осуществления 48. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 1, отличающаяся тем, что нижний индекс q равен 1 и при этом преобладающий фрагмент лекарственный препарат-линкер в большинстве соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции представлен структурой:



или



или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, и которая необязательно имеет незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме.

Вариант осуществления 49. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-48, где L представляет собой лигандное звено антитела интактного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

Вариант осуществления 50. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 49, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связываться с антигеном раковой клетки.

Вариант осуществления 51. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 49, отличающаяся тем, что интактное антитело представляет собой химерное, гуманизированное или человеческое антитело, при этом антитело способно селективно связываться с антигеном раковой клетки или же антитело

представляет собой несвязывающее контрольное антители, определяющее, таким образом, композицию несвязывающего контрольного конъюгата.

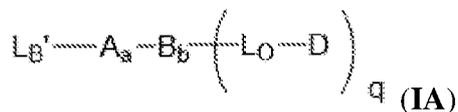
Вариант осуществления 52. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления 1-51, где нижний индекс p находится в диапазоне от около 2 до около 12, или от около 2 до около 10, или от около 2 до около 8, в частности нижний индекс p равен около 2, около 4 или около 8.

Вариант осуществления 53. Фармацевтически приемлемый состав, причем состав содержит эффективное количество композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат или эквивалентное количество несвязывающего контрольного конъюгата по любому из вариантов осуществления 1-36 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Вариант осуществления 54. Фармацевтически приемлемый состав по варианту осуществления 53, отличающийся тем, что по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой жидкий носитель, который обеспечивает жидкий состав, причем жидкий состав пригоден для лиофилизации или введения нуждающемуся в этом субъекту.

Вариант осуществления 55. Фармацевтически приемлемый состав по варианту осуществления 53, отличающийся тем, что состав представляет собой твердое вещество после лиофилизации или жидкий состав по варианту осуществления 54, при этом по меньшей мере один эксципиент твердого состава представляет собой лиопротектор.

Вариант осуществления 56. Соединение лекарственный препарат-линкер по формуле IA:



или его соль, где

D представляет собой лекарственное звено;

L_B' представляет собой фрагмент-предшественник, ковалентно связывающий лиганд;

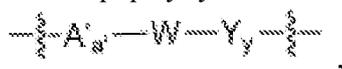
A представляет собой первое необязательное звено растяжения;

нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A , соответственно;

B представляет собой необязательное звено разветвления;

нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B , соответственно;

L_O представляет собой вторичный линкерный фрагмент, при этом вторичный линкер имеет формулу:



где волнистая линия, смежная с Y , указывает место ковалентного присоединения

L_0 к лекарственному звену, а волнистая линия, смежная с A' указывает место ковалентного присоединения к остатку соединения лекарственный препарат-линкер;

A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, которое в отсутствие B становится подзвеном A ;

нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно,

W представляет собой пептидное расщепляемое звено, при этом пептидное расщепляемое звено содержит непрерывную последовательность из до 12 аминокислот, причем последовательность состоит из придающего селективность трипептида, чей N-конец обеспечивает амидную связь, которая является селективно расщепляемой гомогенатом опухолевой ткани с высвобождением свободного лекарственного препарата по сравнению с гомогенатом нормальной ткани, и/или обеспечивает улучшенную биодоступность для опухолевой ткани соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат по формуле 1 по варианту осуществления 1, в котором соединение лекарственный препарат-линкер становится фрагментом лекарственный препарат-линкер соединения конъюгата для снижения биодоступности для нормальной ткани по сравнению со сравнительным конъюгатом лиганд-лекарственный препарат, в котором пептидная последовательность его пептидного расщепляемого звена представляет собой дипептид -валин-цитруллин-;

при этом опухолевая и нормальная ткани принадлежат одному виду и при этом нежелательное явление, связанное с высвобождением свободного лекарственного препарата из сравнительного конъюгата лиганд-лекарственный препарат при введении в эффективном количестве нуждающемуся в этом субъекту, обусловлено его токсичностью для клеток нормальной ткани.

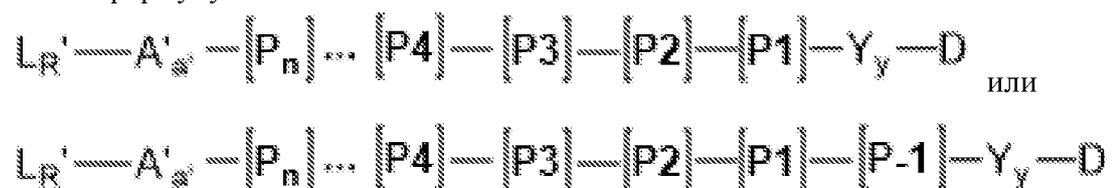
Y представляет собой самоуничтожающееся спейсерное звено;

нижний индекс y равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 Y , соответственно; и

нижний индекс q представляет собой целое число от 1 до 4,

при условии, что нижний индекс q равен 1, когда нижний индекс b равен 0, и нижний индекс q равен 2, 3 или 4, когда нижний индекс b равен 1.

Вариант осуществления 57. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 56, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет формулу:



или его соль, где

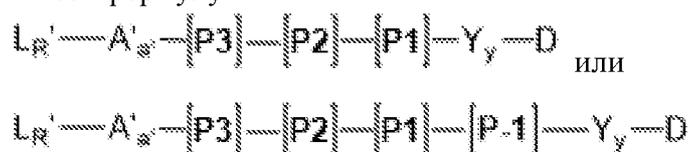
L_R' представляет собой первичный линкер по формуле $L_B' - A_a - B_b$ при условии, что

A' представляет собой подзвено A так, что A' является компонентом L_R' , когда каждый из нижних индексов a и a' равен 1, а нижний индекс b равен 0; и

каждый P представляет собой аминокислотный остаток непрерывной аминокислотной последовательности пептидного расщепляемого звена, и при этом нижний индекс n имеет целочисленное значение, обеспечивая до 12 этих остатков,

при этом -[P3]-[P2]-[P1]- последовательности представляет собой придающий селективность трипептид.

Вариант осуществления 58. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 57, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет формулу:



или его соль,

где L_R' представляет собой первичный линкер по формуле L_B'-A_a-B_b'- при условии, что A' представляет собой подзвено A так, что A' является компонентом L_R' , когда каждый из нижних индексов a и a' равен 1, а нижний индекс b равен 0; и

при этом каждый P представляет собой аминокислотный остаток непрерывной аминокислотной последовательности пептидного расщепляемого звена, при этом -[P3]-[P2]-[P1]- последовательности представляет собой придающий селективность трипептид.

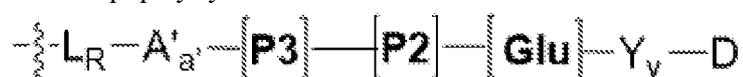
Вариант осуществления 59. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 58, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет формулу:



или его соль, где P1 представляет собой L-аминокислотный остаток, имеющий при физиологическом pH отрицательно заряженную боковую цепь или не положительно заряженную полярную боковую цепь.

Вариант осуществления 60. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления 56-59, отличающееся тем, что P1 представляет собой L-аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из глутаминовой кислоты, метионинсульфоксида, аспарагиновой кислоты, (S)-3-аминопропан-1,1,3-трикарбоновой кислоты и фосфотреонина.

Вариант осуществления 61. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 56, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет формулу:

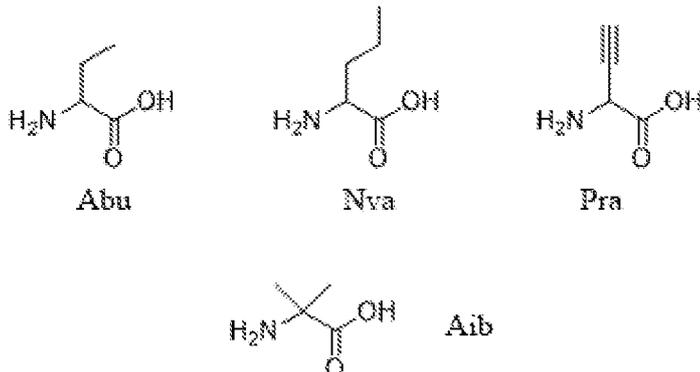


или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, при этом каждый P представляет собой аминокислотный остаток непрерывной аминокислотной

последовательности пептидного расщепляемого звена.

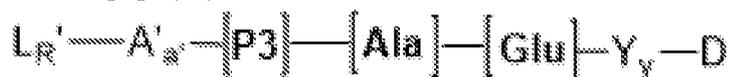
Вариант осуществления 62. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления 56-61, отличающееся тем, что P2 представляет собой остаток глицина или L-аминокислоту, боковая цепь которой имеет не более трех смежных атомов углерода.

Вариант осуществления 63. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 62, отличающееся тем, что аминокислота P2 представляет собой L-аланин, L-валин или глицин или не встречающуюся в природе аминокислоту, причем не встречающаяся в природе аминокислота представляет собой Abu, Aib, Ala, Gly, Leu, Nva или Pra, которые имеют структуры:



при этом боковые цепи Abu, Nva и Pra имеют одинаковую стереохимическую конфигурацию L-аминокислоты.

Вариант осуществления 64. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 63, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет формулу:



или его соль, при этом P3 представляет собой аминокислотный остаток непрерывной аминокислотной последовательности пептидного расщепляемого звена.

Вариант осуществления 65. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления 56-64, отличающееся тем, что P3 представляет собой D-аминокислоту, боковая цепь которой является незаряженной при физиологическом pH.

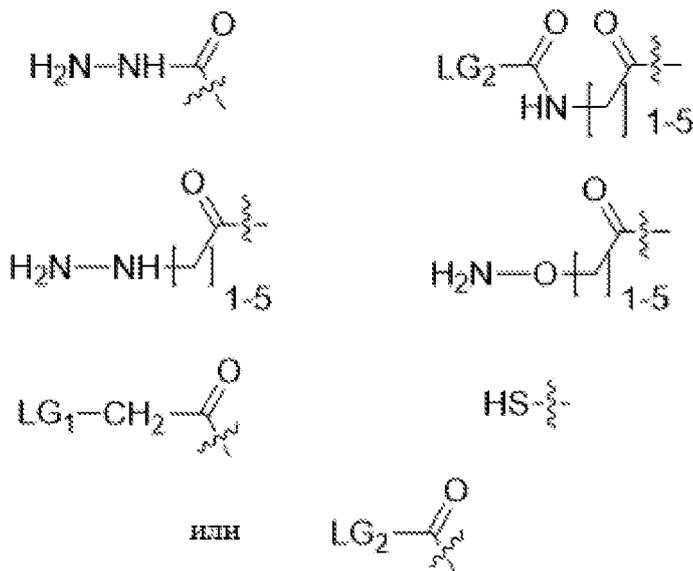
Вариант осуществления 66. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления 56-64, отличающееся тем, что P3 представляет собой D-Leu, L-Leu, L-Cit или L-Pro, предпочтительно D-Leu.

Вариант осуществления 67. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 66, отличающееся тем, что $-[P3]-[P2]-[P1]-$ представляет собой $-D-Leu-Ala-Glu-$ или его соль, в частности фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 68. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления 56-67, где $L_{B'}$ представляет собой малеимидный фрагмент, способный вступать в реакцию с тиольной функциональной группой

нацеливающего фрагмента с образованием тио-замещенного сукцинимидного фрагмента.

Вариант осуществления 69. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления 56-67, где $L_B'-A-$ имеет или состоит из одной из структур:



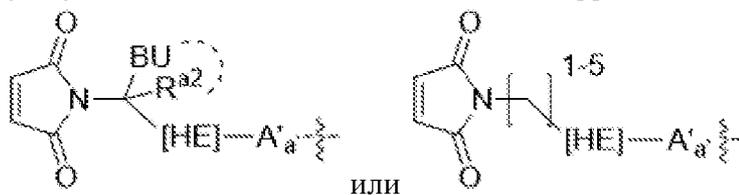
или его соль, где

LG_1 представляет собой уходящую группу, подходящую для нуклеофильного вытеснения нуклеофилом нацеливающего агента;

LG_2 представляет собой уходящую группу, подходящую для образования амидной связи с нацеливающим агентом, или $-OH$ для обеспечения активируемой карбоновой кислоты, подходящей для образования амидной связи с нацеливающим агентом; и

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к остатку структуры соединения лекарственный препарат-линкер.

Вариант осуществления 70. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 69, где нижний индекс q равен 1, а $L_B'-A-$ имеет структуру:



или его соль, где

волнистая линия, смежная с A'_a , указывает место ковалентного присоединения к пептидному расщепляемому звену;

[HE] представляет собой необязательное звено усиления гидролиза, которое является компонентом, обеспечиваемым А или его первым подзвеном;

BU представляет собой основное звено;

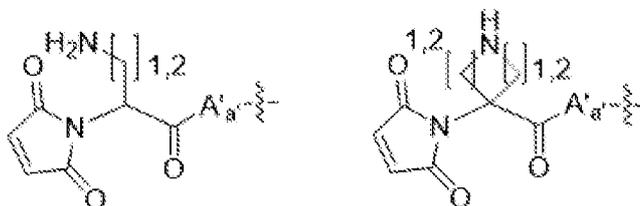
R^{a2} представляет собой необязательно замещенную C_1-C_{12} алкильную группу; и

пунктирная кривая линия указывает на необязательную циклизацию так, что в отсутствие указанной циклизации BU представляет собой ациклическое основное звено,

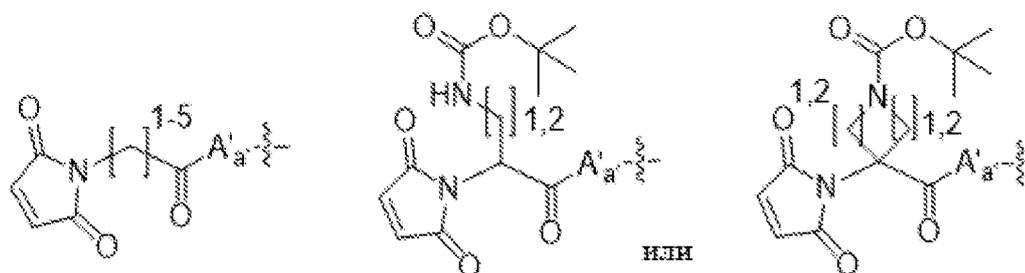
имеющее функциональную группу первичного, вторичного или третичного амина в качестве основной функциональной группы ациклического основного звена, или в присутствии указанной циклизации ВU представляет собой циклизированное основное звено, в котором R^{a2} и ВU вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C_3 - C_{20} гетероцикл, содержащий скелетный основной атом азота функциональной группы вторичного или третичного амина в качестве основной функциональной группы циклического основного звена,

при этом основной атом азота ациклического основного звена или циклического основного звена необязательно предпочтительно защищен азот-защитной группой в зависимости от степени замещения основного атома азота или необязательно протонирован как кислотно-аддитивная соль.

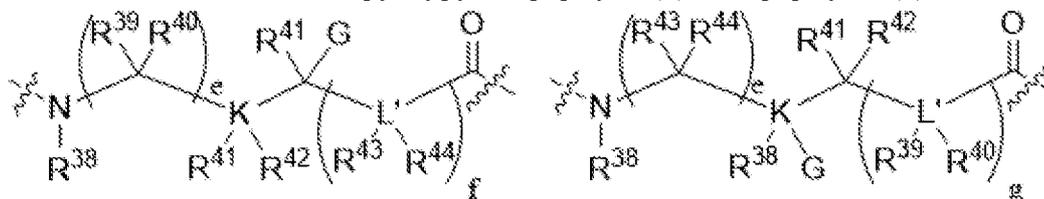
Вариант осуществления 71. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 70, где L_B^{\prime} -А- имеет структуру:



или его соль, в частности кислотно-аддитивная соль, или где L_B^{\prime} -А- имеет структуру:



Вариант осуществления 72. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления 56-71, отличающееся тем, что нижний индекс q равен 1, а A' присутствует как подзвено А, при этом A' состоит из амин-содержащего кислотного остатка, имеющего структуру по формуле (3) или формулы (4):



(3) (4)

или его соль, где

волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения к [NE], где [NE] представляет собой $-C(=O)-$, а волнистая линия, смежная с карбонильным атомом углерода, указывает место ковалентного присоединения к остатку

A' или к N-концевому аминокислотному остатку пептидного расщепляемого звена, причем оба присоединения обеспечены амидными функциональными группами;

K и L' независимо представляют собой C, N, O или S, при условии, что когда K или L' представляет собой O или S, R⁴¹ и R⁴² к K или R⁴³ и R⁴⁴ к L' отсутствуют, и когда K или L' представляют собой N, один из R⁴¹, R⁴² к K или один из R⁴³, R⁴⁴ у L' отсутствуют, и при условии, что два смежных L' не выбраны независимо как N, O или S;

где нижние индексы e и f представляют собой независимо выбранные целые числа в диапазоне от 0 до 12, а нижний индекс g представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 12:

G представляет собой водород, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, -ОН или -СО₂H;

R³⁸ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил;

R³⁹-R⁴⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила и необязательно замещенного C₅-C₁₀ (гетеро)арила, или

R³⁹, R⁴⁰ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, или R⁴¹, R⁴² вместе с K, к которому они оба присоединены, когда K представляет собой атом углерода, определяют C₃-C₆ карбоцикл, а R⁴¹-R⁴⁴ соответствуют определению в данном документе,

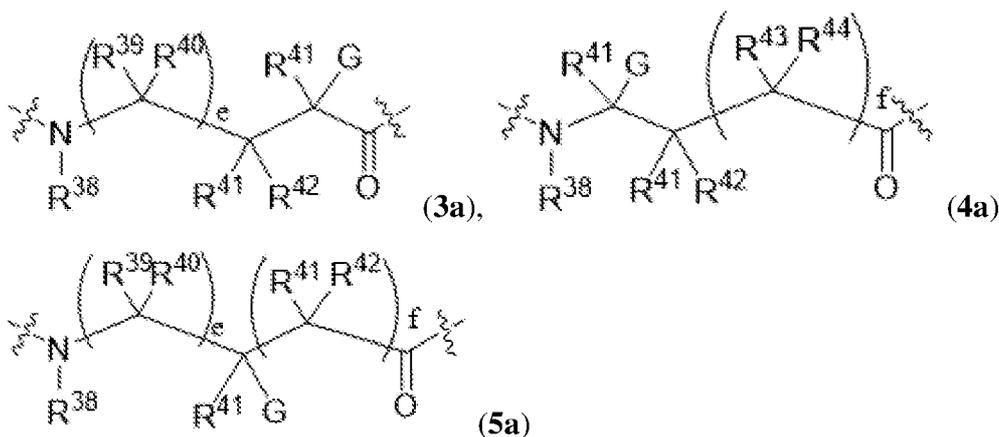
или R⁴³, R⁴⁴ вместе с L', к которому они оба присоединены, когда L' представляет собой атом углерода, определяют C₃-C₆ карбоцикл, а R³⁹-R⁴² соответствуют определению в данном документе,

или R⁴⁰ и R⁴¹, или R⁴⁰ и R⁴³, или R⁴¹ и R⁴³ вместе с атомом углерода или гетероатомом, к которому они оба присоединены, и атомами, находящимися в промежутке между этими атомами углерода и/или гетероатомами, определяют C₅-C₆ карбоцикл или C₅-C₆ гетероцикл, а R³⁹, R⁴⁴ и остальные R⁴⁰-R⁴³ соответствуют определению в данном документе,

при условии, что когда K представляет собой O или S, R⁴¹ и R⁴² отсутствуют, и когда K представляет собой N, один из R⁴¹, R⁴² отсутствует, и когда L' представляет собой O или S, R⁴³ и R⁴⁴ отсутствуют, и когда L' представляет собой N, один из R⁴³, R⁴⁴ отсутствует, или

A' состоит из альфа-амино, бета-амино или другого аминокислотного остатка, причем его аминоатом азота ковалентно присоединен к карбонильному атому углерода HE, а его карбонильный атом углерода карбоновой кислоты ковалентно присоединен к остатку A' или к N-концевой аминокислоте пептидного расщепляемого звена, при этом оба ковалентных присоединения обеспечены амидными функциональными группами.

Вариант осуществления 73. Соединение лекарственный препарат-линкер варианту осуществления 72, где A' представляет собой остаток аминокислоты, имеющий структуру по формуле 3a, формулы 4a или формулы 5a:



или его соль, где

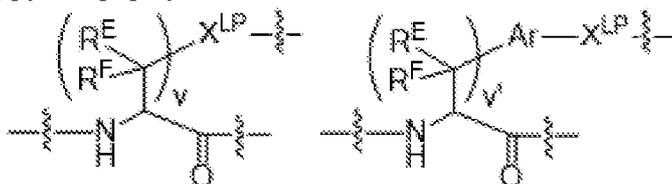
нижние индексы e и f независимо равны 0 или 1; и

каждый $\text{R}^{38}\text{-R}^{44}$ представляет собой водород;

или A' представляет собой α -амино- или β -аминокислотный остаток.

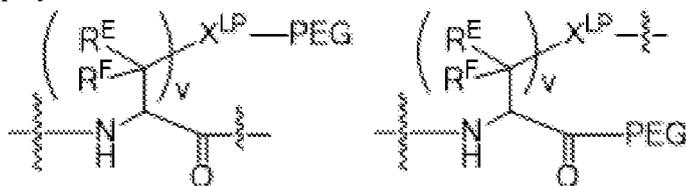
Вариант осуществления 74. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления 56-71, где нижний индекс q равен 1, а A' состоит из β -аминокислотного остатка или $-\text{L}^{\text{P}}(\text{PEG})-$,

где L^{P} представляет собой параллельное соединительное звено, имеющее структуру по формуле $\text{L}^{\text{P}}-1$ или $\text{L}^{\text{P}}-2$:



или

где $-\text{L}^{\text{P}}(\text{PEG})-$ или его PEG-содержащее подзвено имеет структуру по формуле $\text{L}^{\text{P}}-3$ или формулы $\text{L}^{\text{P}}-4$:



где нижний индекс v представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 4;

нижний индекс v' представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4;

X^{LP} обеспечен боковой цепью встречающейся или не встречающейся в природе аминокислоты или выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{LP}}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})-$ и $-\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})\text{C}(=\text{NR}^{\text{LP}})\text{N}(\text{R}^{\text{LP}})-$ или $\text{C}_3\text{-C}_8$ гетероцикла;

где каждый R^{LP} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, или два R^{LP} вместе с атомами углерода, к

которым они присоединены, а также промежуточными атомами, определяют C₅-C₆ гетероцикл, а любые оставшиеся R^{LP} соответствуют определению выше;

Ag представляет собой C₆-C₁₀ арилен или C₅-C₁₀ гетероарилен, необязательно замещенный;

каждый R^E и R^F независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного C₂-C₆ алкилена, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арилена или необязательно замещенного C₅-C₁₀ гетероарилена,

или R^E и R^F вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C₃-C₆ карбоцикл, или R^E и R^F смежных атомов углерода вместе с этими атомами и любыми промежуточными атомами углерода определяют необязательно замещенный C₅-C₆ карбоцикл, при этом остальные R^E и R^F соответствуют определению выше;

где одна из волнистых линий указывает точку ковалентного присоединения PEG-звена, а две другие волнистые линии указывают на ковалентное присоединение формулы L^P-1 или формулы L^P-2 в структуре, представляющей соединение лекарственный препарат-линкер, или

L^P представляет собой параллельное соединительное звено, имеющее структуру трифункционального аминокислотного остатка; и

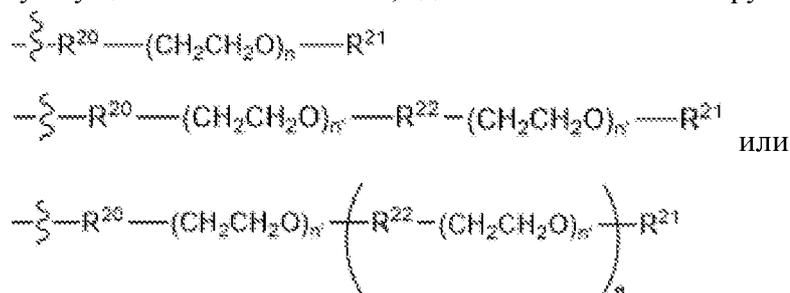
PEG представляет собой PEG-звено.

Вариант осуществления 75. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 74, где A' состоит из β-аминокислотного остатка или -L^P(PEG)-, где β-аминокислотный остаток имеет структуру -NHCH₂CH₂C(=O)-; и где -L^P(PEG)- имеет структуру:



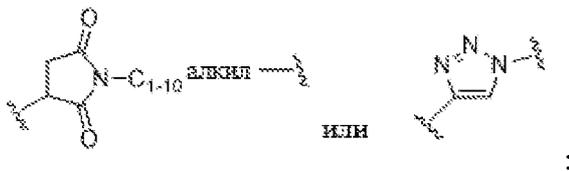
где волнистые линии указывают места ковалентного присоединения во фрагменте лекарственный препарат-линкер.

Вариант осуществления 76. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 74 или 75, где PEG-звено имеет структуру:



где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к L^P ;

R^{20} представляет собой звено присоединения PEG, причем звено присоединения PEG представляет собой $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-NH-$, $-C(O)O-$, $-C(O)C_1-C_{10}$ алкил-, $-C(O)C_1-C_{10}$ алкил- $O-$, $-C(O)C_1-C_{10}$ алкил- CO_2- , $-C(O)C_1-C_{10}$ алкил- $NH-$, $-C(O)C_1-C_{10}$ алкил- $S-$, $-C(O)C_1-C_{10}$ алкил- $C(O)-NH-$, $-C(O)C_1-C_{10}$ алкил- $NH-C(O)-$, $-C_1-C_{10}$ алкил-, $-C_1-C_{10}$ алкил- $O-$, $-C_1-C_{10}$ алкил- CO_2- , $-C_1-C_{10}$ алкил- $NH-$, $-C_1-C_{10}$ алкил- $S-$, $-C_1-C_{10}$ алкил- $C(O)-NH-$, $-C_1-C_{10}$ алкил- $NH-C(O)-$, $-CH_2CH_2SO_2-C_1-C_{10}$ алкил-, $-CH_2C(O)-C_{1-10}$ алкил-, $=N-(O \text{ или } N)-C_1-C_{10}$ алкил- $O-$, $=N-(O \text{ или } N)-C_1-C_{10}$ алкил- $NH-$, $=N-(O \text{ или } N)-C_1-C_{10}$ алкил- CO_2- , $=N-(O \text{ или } N)-C_1-C_{10}$ алкил- $S-$,



R^{21} представляет собой звено кэппирования PEG, причем звено кэппирования PEG представляет собой $-C_1-C_{10}$ алкил-, $-C_2-C_{10}$ алкил- CO_2H -, $-C_2-C_{10}$ алкил- OH -, $-C_2-C_{10}$ алкил- NH_2 -, C_2-C_{10} алкил- $NH(C_1-C_3 \text{ алкил})$ или C_2-C_{10} алкил- $N(C_1-C_3 \text{ алкил})_2$;

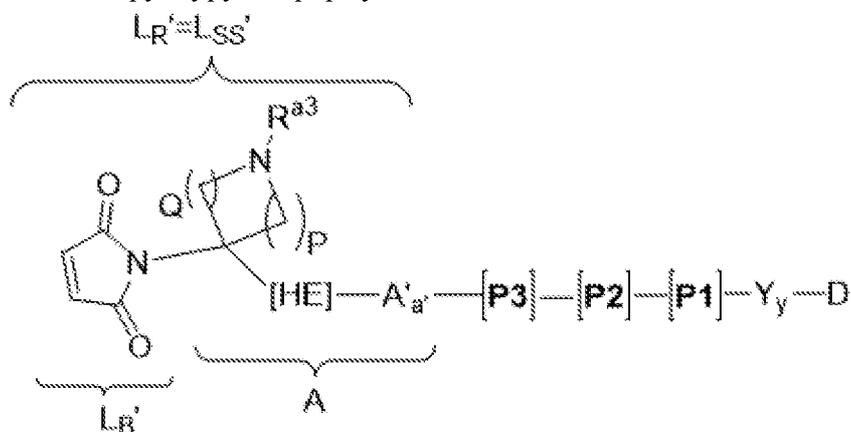
R^{22} представляет собой звено сопряжения PEG для сопряжения нескольких цепей подзвеньев PEG вместе, причем звено сопряжения PEG представляет собой $-C_{1-10}$ алкил- $C(O)-NH-$ -, $-C_{1-10}$ алкил- $NH-C(O)-$ -, $-C_{2-10}$ алкил- $NH-$ -, $-C_2-C_{10}$ алкил- $O-$ -, $-C_1-C_{10}$ алкил- $S-$ или $-C_2-C_{10}$ алкил- $NH-$;

нижний индекс n независимо выбран из чисел от 8 до 72, от 10 до 72 или от 12 до 72;

нижний индекс e выбран из чисел от 2 до 5; и

каждый n' независимо выбран из по меньшей мере 6 до не более чем 72, предпочтительно из по меньшей мере 8 или по меньшей мере 10 до не более чем 36.

Вариант осуществления 77. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 56, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру по формуле IC:



(формула IC)

или его соль, где

HE представляет собой усиливающее гидролиз звено;

A' при наличии представляет собой подзвено указанного первого звена растяжения (A);

нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно;

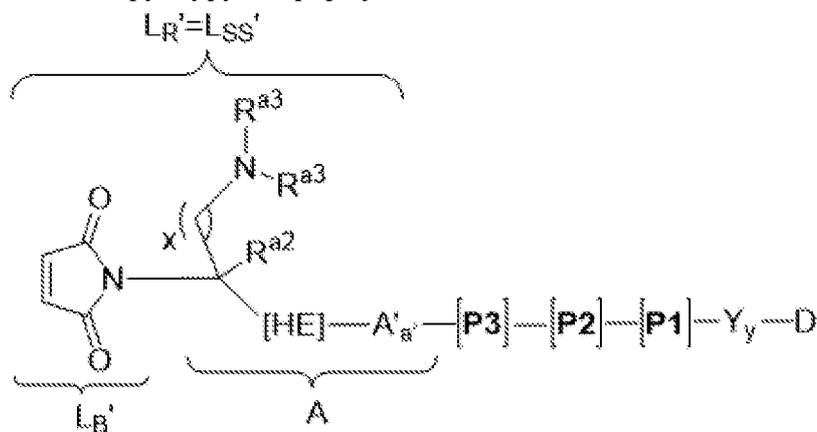
нижний индекс P равен 1 или 2; а нижний индекс Q находится в диапазоне от 1 до 6, предпочтительно нижний индекс Q равен 1 или 2, более предпочтительно нижний индекс Q имеет то же значение, что и нижний индекс P ;

R^{a3} представляет собой -H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный $-C_1$ - C_4 алкилен-(C_6 - C_{10} арил) или $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$, где R^{PEG1} представляет собой C_1 - C_4 алкилен и R^{PEG2} представляет собой -H или C_1 - C_4 алкилен, где основной атом азота, связанный с R^{a3} , протонирован в солевой форме, или

R^{a3} представляет собой подходящую азот-защитную группу, предпочтительно подходящую кислото-лабильную защитную группу; и

каждый P представляет собой аминокислотный остаток непрерывной аминокислотной последовательности пептидного расщепляемого звена.

Вариант осуществления 78. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 56, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру по формуле IF:



или его соль, где

HE представляет собой усиливающее гидролиз звено;

A' при наличии представляет собой подзвено указанного первого звена растяжения (A);

нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно;

нижний индекс x равен 1 или 2;

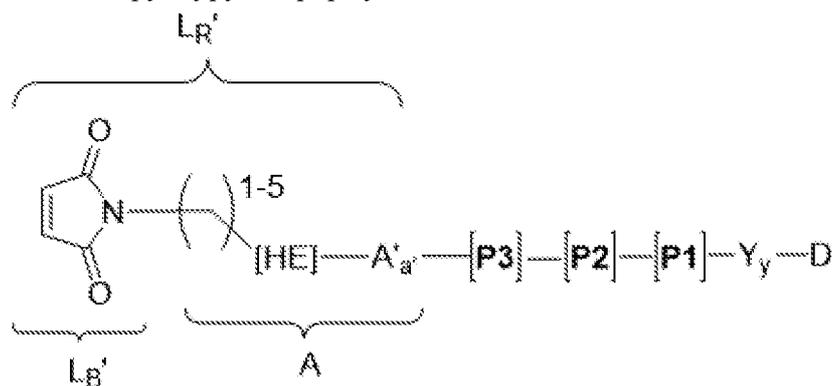
R^{a2} представляет собой -H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$;

R^{a3} в каждом случае независимо представляет собой подходящую азот-защитную группу, -H или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, предпочтительно -H, подходящую кислото-лабильную защитную группу, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$, при условии, что атом азота, с

которым связаны оба R^{a3} , протонирован в солевой форме, при этом ни один из R^{a3} не представляет собой азот-защитную группу,

или оба R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют азот-защитную группу или азетидинил, пирролидинил или пиперидинил гетероцикл, где определенный таким образом основной первичный, вторичный или третичный амин протонирован в солевой форме.

Вариант осуществления 79. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 78, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру по формуле ИИ:



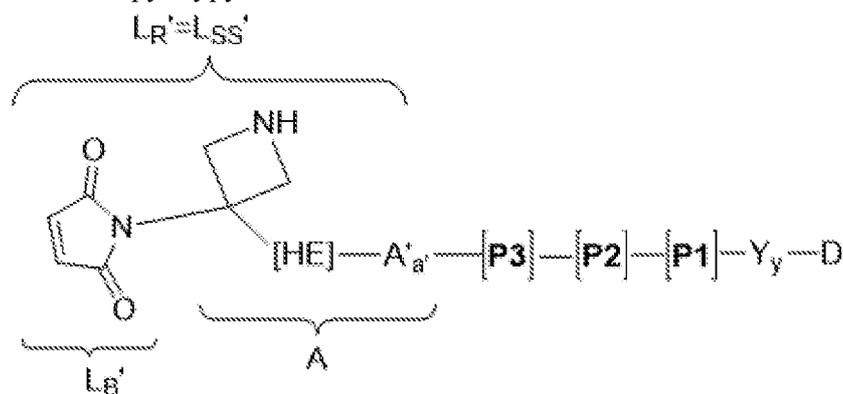
(формула ИИ)

или его соль,

HE представляет собой усиливающее гидролиз звено; и

A' представляет собой, при наличии, подзвено указанного первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A'.

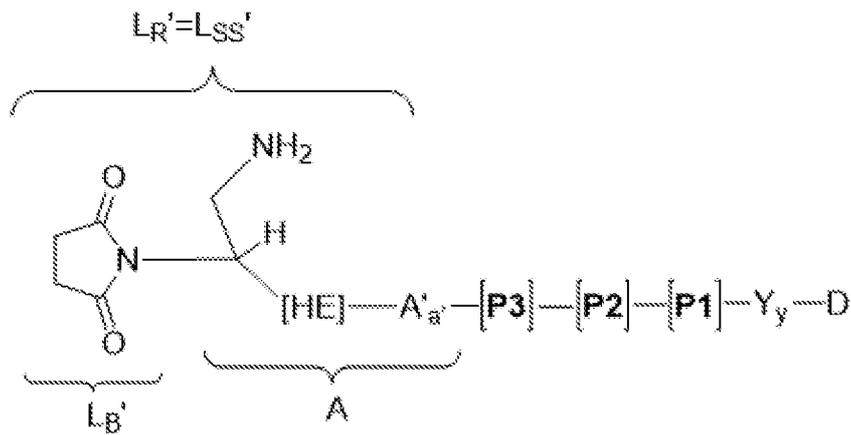
Вариант осуществления 80. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 77, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



и

или его соль, при этом атом азота 4-членного гетероцикло $L_{SS'}$ протонирован в солевой форме.

Вариант осуществления 81. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 56, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



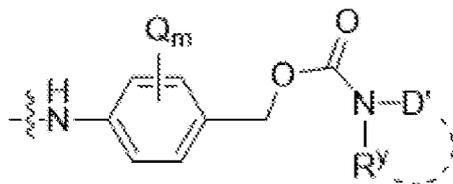
или его соль, при этом первичный амин L_{SS}' протонирован в солевой форме.

Вариант осуществления 82. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления 77-81, где HE представляет собой $-C(=O)$.

Вариант осуществления 83. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления 77-81, где HE представляет собой $-C(=O)$, нижний индекс a' равен 1, а A' имеет структуру по формуле **3a**, формулы **4a** или формулы **5a** по варианту осуществления 73, или A' представляет собой α -аминокислотный или β -аминокислотный остаток.

Вариант осуществления 84. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления 77-83, где $-[P3]-[P2]-[P1]-$ представляет собой D-Leu-Leu-Cit, D-Leu-Leu-Lys, D-Leu-Leu-Met(O), Cit-Ala(Nap)-Thr, D-Leu-Ala-Glu или Pro-Ala(Nap)-Lys, где Met(O) представляет собой метионин, в котором атом серы окислен до сульфоксида, а Ala(Nap) представляет собой аланин, в котором его метильная боковая цепь замещена нафт-1-илом.

Вариант осуществления 85. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления 56-84, где $-Y_y-D$ имеет структуру:



где $-N(R^y)D'$ представляет собой D, где D' представляет собой остаток D;

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к P1 или P-1;

пунктирная линия указывает на необязательную циклизацию R^y с D' ;

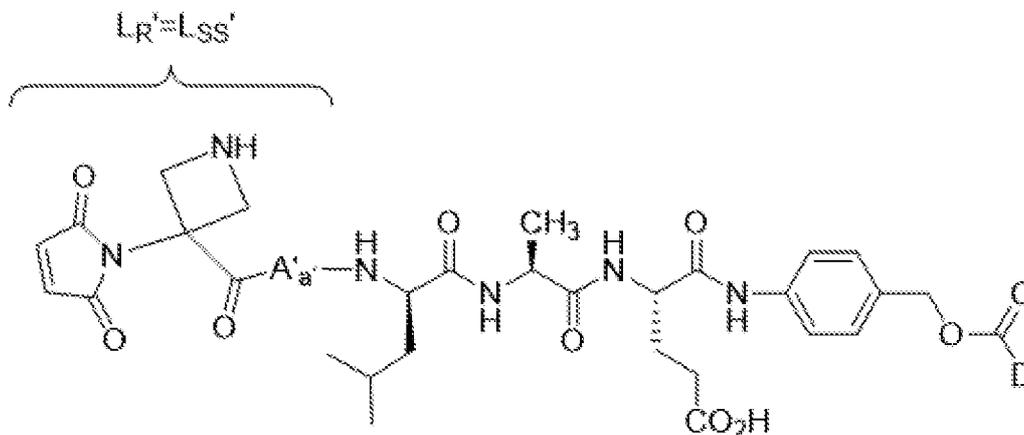
R^y представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил в отсутствие циклизации с D' или необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен при циклизации с D' ;

каждый Q независимо представляет собой $-C_1-C_8$ алкил, $-O-(C_1-C_8$ алкил) или другую электронодонорную группу, -галоген, -нитро или -циано или другую электроноакцепторную группу, в частности каждый Q независимо выбран из группы, состоящей из $-C_1-C_8$ алкила, $-O-(C_1-C_8$ алкил), галогена, нитро и циано; и

нижний индекс m равен 0, 1 или 2, в частности нижний индекс m равен 0 или 1, а Q

при наличии представляет собой электронодонорную группу, предпочтительно нижний индекс m равен 0.

Вариант осуществления 86. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 56, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



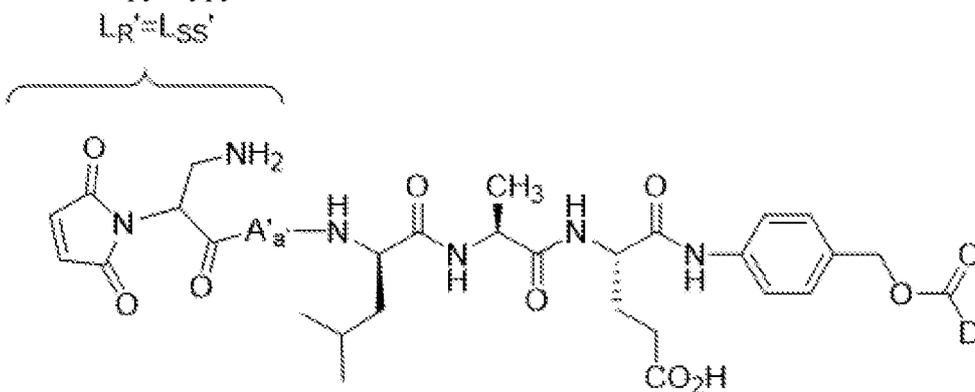
или его соль, где

нижний индекс a' равен 1, что указывает на наличие A' , где A' представляет собой остаток аминокислотной формулы **3a**, формулы **4a** или формулы **5a** по варианту осуществления 73, или α -аминокислотный или β -аминокислотный остаток, в частности $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$; и

D представляет собой цитотоксический лекарственный препарат, имеющий вторичную аминогруппу в качестве места присоединения к линкерному звену соединения лекарственный препарат-линкер,

где атом азота гетероцикло $L_{SS'}$ протонирован в солевой форме.

Вариант осуществления 87. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 56, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



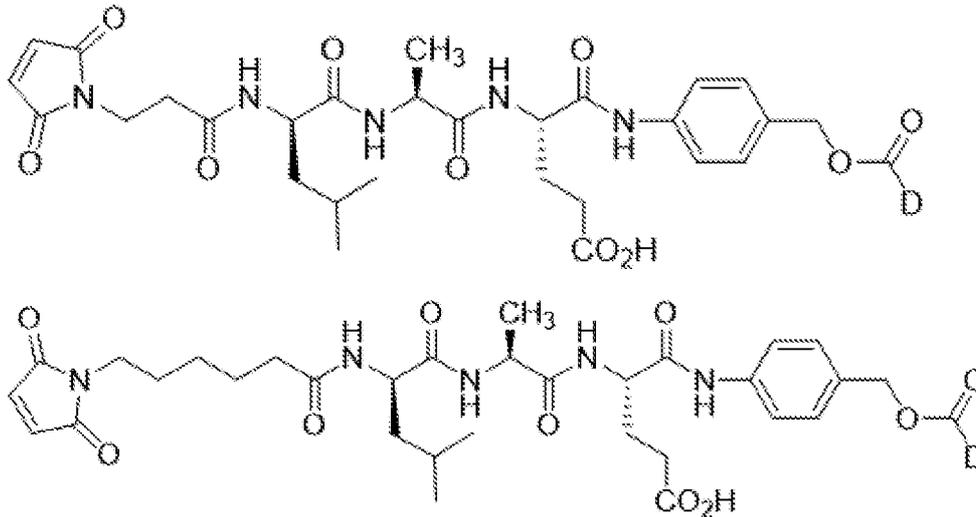
или его соль, где

нижний индекс a' равен 1, что указывает на наличие A' , где A' представляет собой остаток аминокислотной формулы **3a**, формулы **4a** или формулы **5a** по варианту осуществления 73, или α -аминокислотный или β -аминокислотный остаток, в частности $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$; и

D представляет собой цитотоксический лекарственный препарат, имеющий вторичную аминогруппу в качестве места присоединения к линкерному звену соединения лекарственный препарат-линкер,

где первичный амин L_{SS}' протонирован в солевой форме.

Вариант осуществления 88. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 56, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:

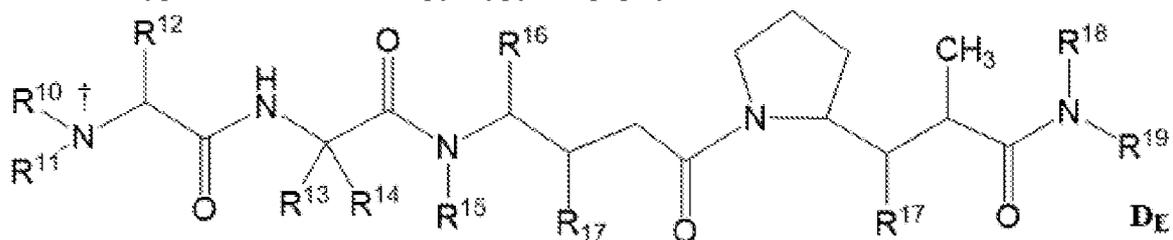


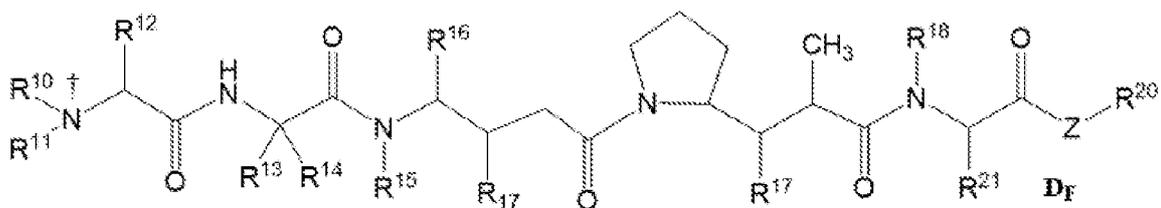
или его соль, где

D представляет собой цитотоксический лекарственный препарат, имеющий вторичную аминогруппу в качестве места присоединения к линкерному звену соединения лекарственный препарат-линкер.

Вариант осуществления 89. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления 56-88, где нижний индекс у' равен 2, и Y' представляет собой первое самоуничтожающееся спейсерное звено, а Y' представляет собой второе самоуничтожающееся спейсерное звено, имеющее структуру -OC(=O)-, и цитотоксический лекарственный препарат представляет собой содержащее вторичный амин соединение ауристатина, где атом азота вторичного амина является местом ковалентного присоединения к карбонильному атому углерода Y' посредством карбаматной функциональной группы, общей для D и Y'.

Вариант осуществления 90. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 89, отличающееся тем, что содержащее вторичный амин соединение ауристатина имеет структуру по формуле D_E или D_F:





где символ кинжала указывает место ковалентного присоединения атома азота, который обеспечивает карбаматную функциональную группу,

один из R^{10} и R^{11} представляет собой водород, а другой представляет собой C_1 - C_8 алкил, предпочтительно один из R^{10} и R^{11} представляет собой водород, а другой представляет собой метил;

R^{12} представляет собой водород, C_1 - C_8 алкил, C_3 - C_8 карбоцикл, C_6 - C_{24} арил, $-X^1$ - C_6 - C_{24} арил, $-X^1$ -(C_3 - C_8 карбоцикл), C_3 - C_8 гетероцикл или $-X^1$ -(C_3 - C_8 гетероцикл);

R^{13} представляет собой водород, C_1 - C_8 алкил, C_3 - C_8 карбоцикл, C_6 - C_{24} арил, $-X^1$ - C_6 - C_{24} арил, $-X^1$ -(C_3 - C_8 карбоцикл), C_3 - C_8 гетероцикл и $-X^1$ -(C_3 - C_8 гетероцикл);

R^{14} представляет собой водород или метил, или

R^{13} и R^{14} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро C_3 - C_8 карбоцикл;

R^{15} представляет собой водород или C_1 - C_8 алкил;

R^{16} представляет собой водород, C_1 - C_8 алкил, C_3 - C_8 карбоцикл, C_6 - C_{24} арил, $-C_6$ - C_{24} - X^1 -арил, $-X^1$ -(C_3 - C_8 карбоцикл), C_3 - C_8 гетероцикл и $-X^1$ -(C_3 - C_8 гетероцикл);

R^{17} независимо представляет собой водород, -ОН, C_1 - C_8 алкил, C_3 - C_8 карбоцикл и О-(C_1 - C_8 алкил);

R^{18} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил;

R^{19} представляет собой $-C(R^{19A})_2-C(R^{19A})_2-C_6$ - C_{24} арил, $-C(R^{19A})_2-C(R^{19A})_2-$ (C_3 - C_8 гетероцикл) или $-C(R^{19A})_2-C(R^{19A})_2-$ (C_3 - C_8 карбоцикл), где C_6 - C_{24} арил и C_3 - C_8 гетероцикл необязательно замещены;

R^{19A} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил, -ОН или необязательно замещенный -О- C_1 - C_8 алкил;

R^{20} представляет собой водород или C_1 - C_{20} алкил, C_6 - C_{24} арил или C_3 - C_8 гетероцикл, необязательно замещенный, или $-(R^{47}O)_m-R^{48}$ или $-(R^{47}O)_m-CH(R^{49})_2$;

R^{21} представляет собой $-C_1$ - C_8 алкилен-(C_6 - C_{24} арил) или $-C_1$ - C_8 алкилен-(C_5 - C_{24} гетероарил), необязательно замещенный, или C_1 - C_8 гидроксилалкил, или необязательно замещенный C_3 - C_8 гетероцикл;

Z представляет собой О, S, NH или NR^{46} ;

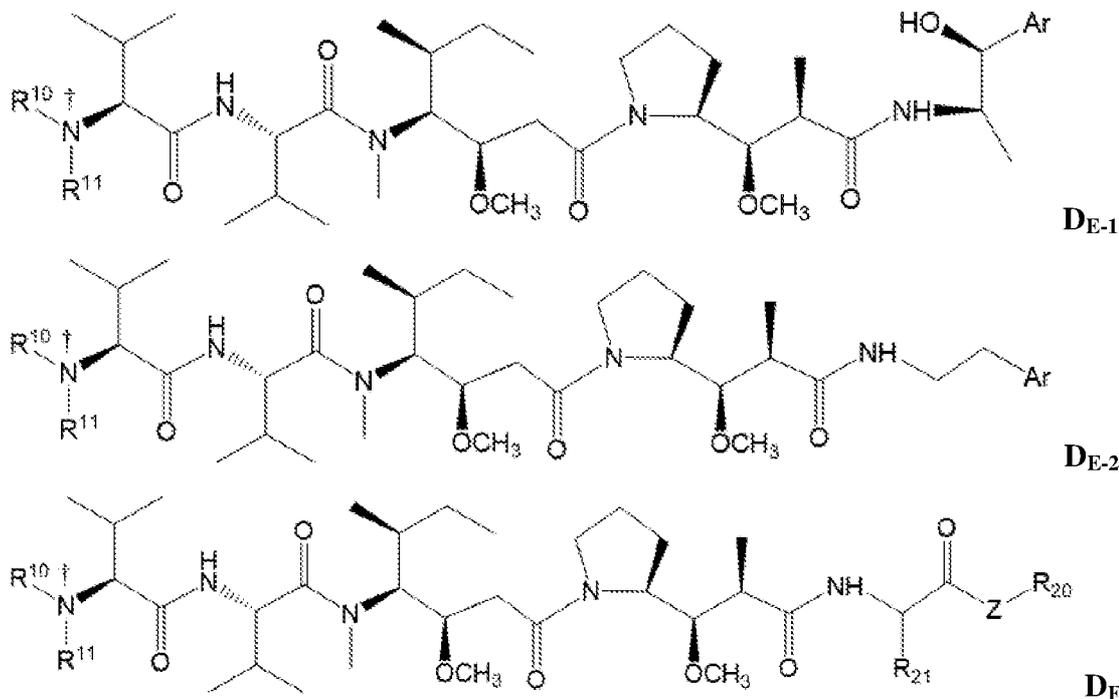
R^{46} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил; нижний индекс m представляет собой целое число в диапазоне 1-1000;

R^{47} представляет собой C_2 - C_8 алкил; R^{48} представляет собой водород или C_1 - C_8 алкил;

R^{49} независимо представляет собой -COOH, $-(CH_2)_n-N(R^{50})_2$, $-(CH_2)_n-SO_3H$ или $-(CH_2)_n-SO_3-C_1$ - C_8 алкил; и

R^{50} независимо представляет собой C_1-C_8 алкил или $-(CH_2)_n-COOH$; нижний индекс n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 6; и X^1 представляет собой C_1-C_{10} алкилен.

Вариант осуществления 91. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 90, отличающееся тем, что содержащее вторичный амин соединение ауристатина имеет структуру по формуле D_{E-1} , формулы D_{E-2} или формулы D_{F-1} :



где Ar представляет собой C_6-C_{10} арил или C_5-C_{10} гетероарил, предпочтительно Ar представляет собой фенил или 2-пиридил;

Z представляет собой $-O-$ или $-NH-$; R^{20} представляет собой водород C_1-C_6 алкил, C_6-C_{10} арил или C_5-C_{10} гетероарил, необязательно замещенный; и R^{21} представляет C_1-C_6 алкил, $-C_1-C_6$ алкилен-(C_6-C_{10} арил) или $-C_1-C_6$ алкилен-(C_5-C_{10} гетероарил), необязательно замещенный.

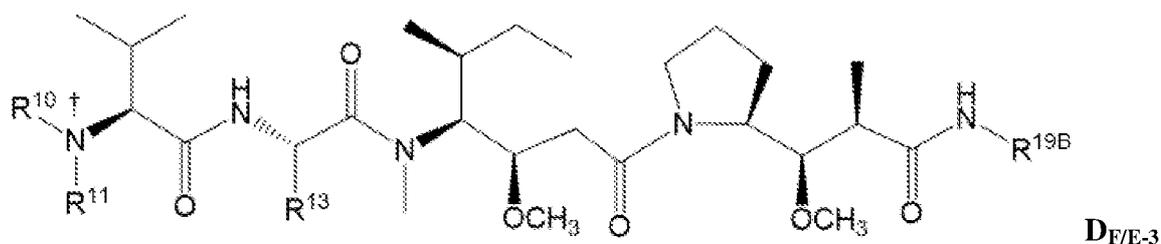
Вариант осуществления 92. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 91, отличающееся тем, что содержащее вторичный амин соединение ауристатина имеет структуру по формуле D_{F-1}

где R^{21} представляет собой X^1-S-R^{21a} или X^1-Ar , где X^1 представляет собой C_1-C_6 алкилен, R^{21a} представляет собой C_1-C_4 алкил и Ar представляет собой фенил или C_5-C_6 гетероарил; и

$-Z-$ представляет собой $-O-$ и R^{20} представляет собой C_1-C_4 алкил, или

$-Z-$ представляет собой $-NH-$ и R^{20} представляет собой фенил или C_5-C_6 гетероарил.

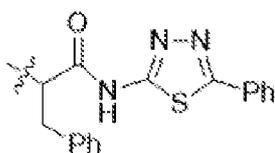
Вариант осуществления 93. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 91, отличающееся тем, что содержащее вторичный амин соединение ауристатина имеет структуру по формуле $D_{F/E-3}$:



где один из R^{10} и R^{11} представляет собой водород, а другой представляет собой метил;

R^{13} представляет собой изопропил или $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; и

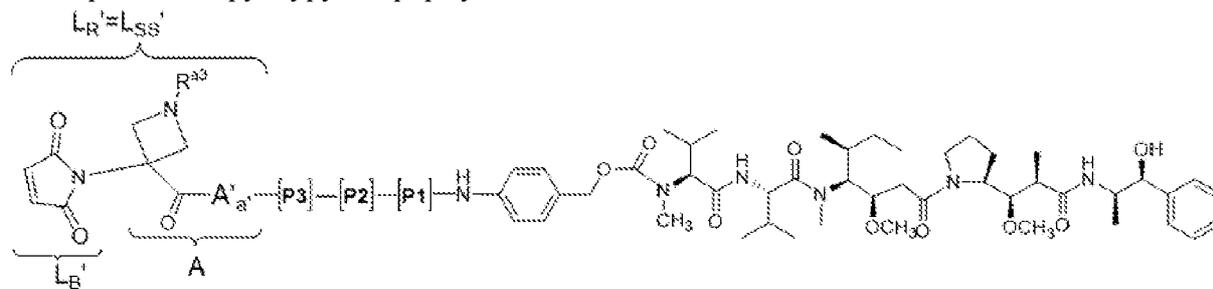
R^{19B} представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -тиазолил, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -пиридил, $-\text{CH}(\text{CH}_2-p\text{-Cl-Ph})$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -хинол-3-ил, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ - p -Cl-Ph, или



R^{19B} имеет структуру , где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к оставшейся части соединения ауристатина.

Вариант осуществления 94. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 91, отличающееся тем, что содержащее вторичный амин соединение ауристатина представляет собой монометилауристатин E (ММАЕ) или монометилауристатин F (ММАF).

Вариант осуществления 95. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 56, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру по формуле IC-ММАЕ:



(формула IC-ММАЕ)

или ее солей, в частности фармацевтически приемлемых солей, где

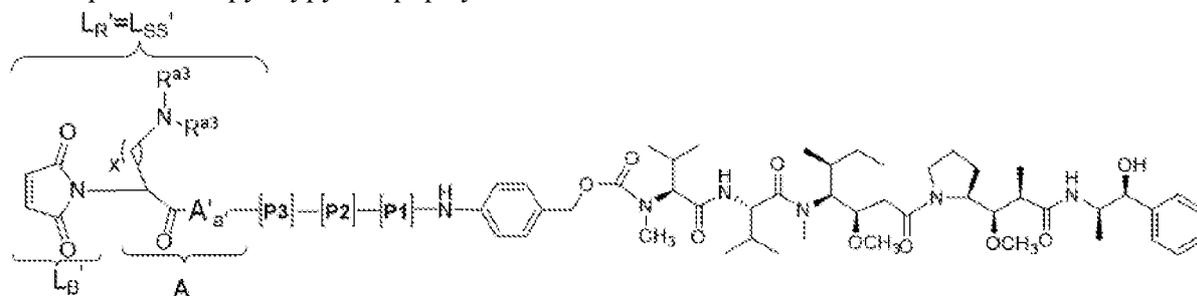
A' при наличии представляет собой подзвено указанного первого звена растяжения (A), имеющего структуру по формуле 3a, формулы 4a или формулы 5a по варианту осуществления 73, или α -аминокислотный или β -аминокислотный остаток, в частности $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$; и

R^{a3} представляет собой $-\text{H}$, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный $-\text{C}_1-\text{C}_4$ алкилен- $(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ арил) или $-\text{R}^{\text{PEG1}}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-36}-\text{R}^{\text{PEG2}}$, где R^{PEG1} представляет собой C_1-C_4 алкилен, R^{PEG2} представляет собой $-\text{H}$ или C_1-C_4 алкилен, и где

основной атом азота, связанный с R^{a3} , протонирован в солевой форме, или

R^{a3} представляет собой подходящую азот-защитную группу, предпочтительно подходящую кислото-лабильную защитную группу.

Вариант осуществления 96. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 56, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру по формуле IF-MMAE:



(формула IF-MMAE)

или его соль, где

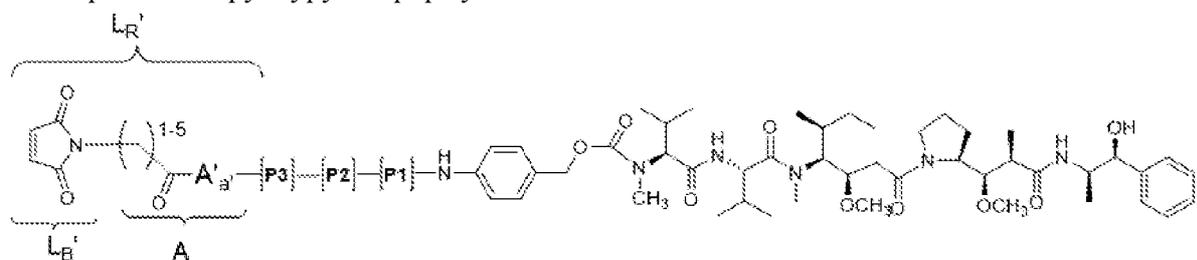
A' при наличии представляет собой подзвено указанного первого звена растяжения (A), имеющего структуру по формуле 3a, формулы 4a или формулы 5a по варианту осуществления 73, или α -аминокислотный или β -аминокислотный остаток, в частности -NH-CH₂CH₂-C(=O)-; и

нижний индекс x равен 1 или 2;

R^{a3} в каждом случае независимо представляет собой подходящую азот-защитную группу, -H или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, предпочтительно -H, подходящую кислото-лабильную защитную группу, -CH₃ или -CH₂CH₃, при условии, что атом азота, с которым связаны оба R^{a3} , протонирован в солевой форме, при этом ни один из R^{a3} не представляет собой азот-защитную группу,

или оба R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют азот-защитную группу или азетидинил, пирролидинил или пиперидинил гетероцикл, где определенный таким образом основной первичный, вторичный или третичный амин протонирован в солевой форме.

Вариант осуществления 97. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 56, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру по формуле II-MMAE:



(формула II-MMAE)

или его соль, где

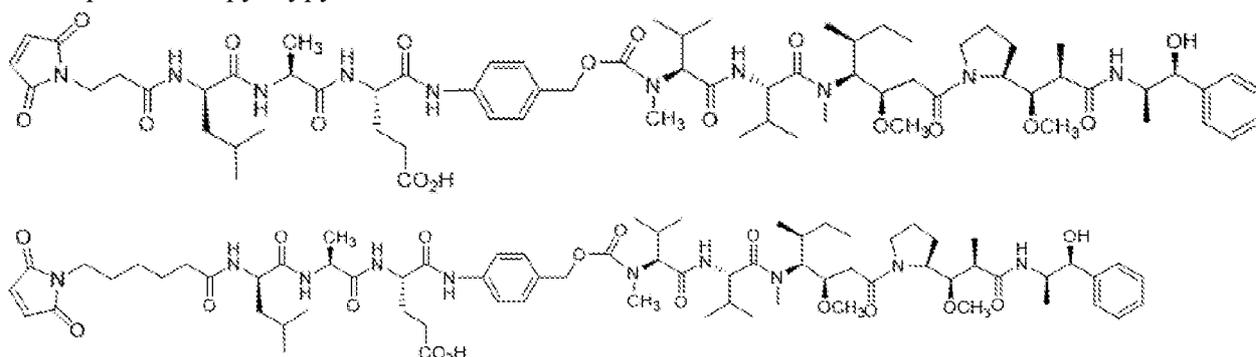
A' при наличии представляет собой подзвено указанного первого звена растяжения

(A), имеющего структуру по формуле **3a**, формулы **4a** или формулы **5a** по варианту осуществления 73, или α -аминокислотный или β -аминокислотный остаток, в частности -NH-CH₂CH₂-C(=O)-; и

нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A'.

Вариант осуществления 98. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 95, 96 или 97, где P1 представляет собой L-Glu или L-Asp, P2 представляет собой L-Val или L-Ala и P3 представляет собой L-Leu или D-Leu.

Вариант осуществления 99. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления 56, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



или его соль.

A1. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, представленного формулой **1**:



или его фармацевтически приемлемой соли, где

L представляет собой лигандное звено;

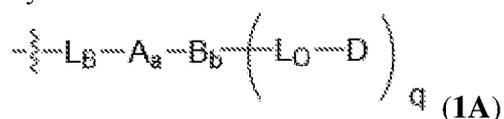
LU представляет собой линкерное звено;

D' представляет от 1 до 4 лекарственных звеньев (D) в каждом фрагменте лекарственный препарат-линкер по формуле -LU-D'; и

нижний индекс p является числом от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8, или равен около 4 или около 8,

при этом лигандное звено получено из антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела, причем антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела способны к селективному связыванию с антигеном опухолевой ткани для последующего высвобождения лекарственного(-ых) звена(звеньев) в виде свободного лекарственного препарата,

при этом фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле -LU-D' в каждом из соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции имеет структуру по формуле **1A**:



или его соль,

где волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к L;

D представляет собой лекарственное звено, при этом лекарственное звено представляет собой камптотецин;

L_B представляет собой фрагмент, ковалентно связывающий лиганд;

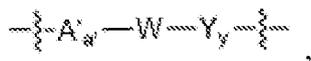
A представляет собой первое необязательное звено растяжения;

нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно;

B представляет собой необязательное звено разветвления;

нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B, соответственно;

L_O представляет собой вторичный линкерный фрагмент, при этом вторичный линкер имеет формулу:



где волнистая линия, смежная с Y, указывает место ковалентного присоединения L_O к лекарственному звену, а волнистая линия, смежная с A' указывает место ковалентного присоединения L_O к остатку фрагмента лекарственный препарат-линкер;

A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, которое при наличии в отсутствие B становится подзвеном A,

нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно,

W представляет собой пептидное расщепляемое звено, при этом пептидное расщепляемое звено содержит трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом:

первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной;

вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина; и

третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина,

при этом первая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует любой из P1, P2 или P3, вторая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует одной из двух оставшихся аминокислот P1, P2 или P3, а третья из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует последней оставшейся из аминокислот P1, P2 или P3,

при условии, что -P3-P2-P1- не представляет собой -Glu-Val-Cit- или -Asp-Val-Cit-;

каждый Y при наличии представляет собой самоуничтожающееся спейсерное звено;

нижний индекс y равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 Y, соответственно; и

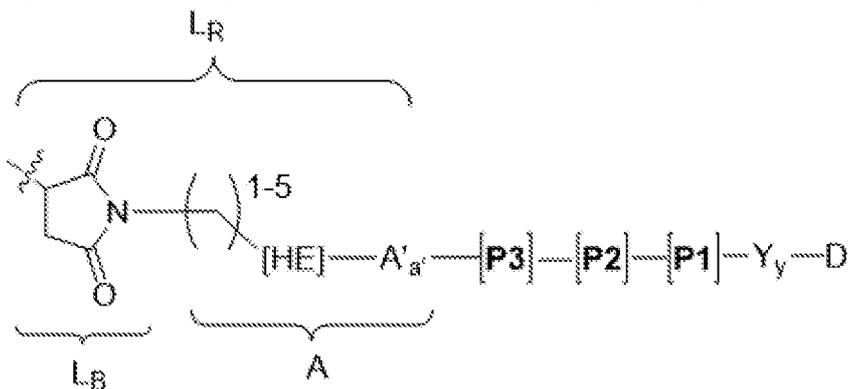
нижний индекс q представляет собой целое число от 1 до 4,

при условии, что нижний индекс q равен 1, когда нижний индекс b равен 0, и

нижний индекс q равен 2, 3 или 4, когда нижний индекс b равен 1; и

при этом соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции имеют структуру по формуле 1, в которой нижний индекс p заменен нижним индексом p' , где нижний индекс p' представляет собой целое число от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8, или равен 4 или 8.

A2. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A1, отличающаяся тем, что соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер по формуле 1H:



или его фармацевтически приемлемых солей, которая необязательно имеет незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, и при этом

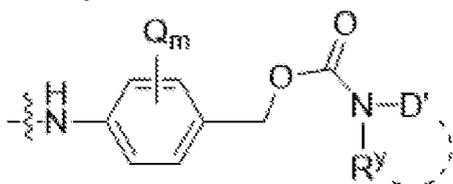
HE представляет собой усиливающее гидролиз звено;

A' представляет собой, при наличии, подзвено указанного первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно; и

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к атому серы лигандного звена.

A3. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A2, где HE представляет собой $-C(=O)$.

A4. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A1-A3, где $-Y_v-D$ имеет структуру:



где $-N(R^y)D'$ представляет собой D, где D' представляет собой остаток D;

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к P1;

пунктирная линия указывает на необязательную циклизацию R^y с D' ;

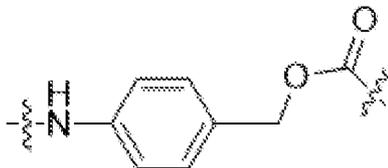
R^y представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил в отсутствие

циклизации с D' или необязательно замещенный C₁-C₆ алкилен при циклизации с D';

каждый Q при наличии независимо выбран из группы, состоящей из -C₁-C₈ алкила, -O-(C₁-C₈ алкила), галогена, нитро и циано; и

нижний индекс m равен 0, 1 или 2.

A5. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A1-A3, где Y_y- имеет структуру:



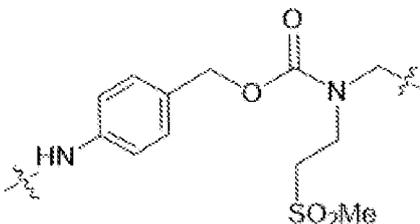
где волнистая линия, смежная с карбонильным атомом углерода, указывает место ковалентного присоединения к атому кислорода, азота или серы D с образованием карбонатной, карбаматной или тиокарбаматной функциональной группы, общей для D и Y, или к вторичному атому азота с образованием карбамата, который является общим для D и Y, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с остатком карбоновой кислоты P1.

A6. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A1-A3, где Y_y- имеет структуру:



где волнистая линия, смежная с атомом углерода метилена, указывает место ковалентного присоединения к третичному амину D, так что -Y_y- присоединен к D посредством кватернизованного атома азота, который является частью D, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с карбоновой кислотой P1.

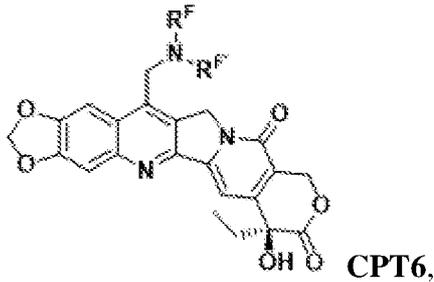
A7. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A1-A3, где Y_y- имеет структуру:



где волнистая линия, смежная с атомом углерода метилен-карбаматного фрагмента, указывает место ковалентного присоединения к атому кислорода D с образованием метилен-алкокси-карбаматного фрагмента, который является общим для D и Y, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с карбоновой кислотой P1.

A8. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A1-A7, где D включает структуру камптотецина, имеющего

структуру



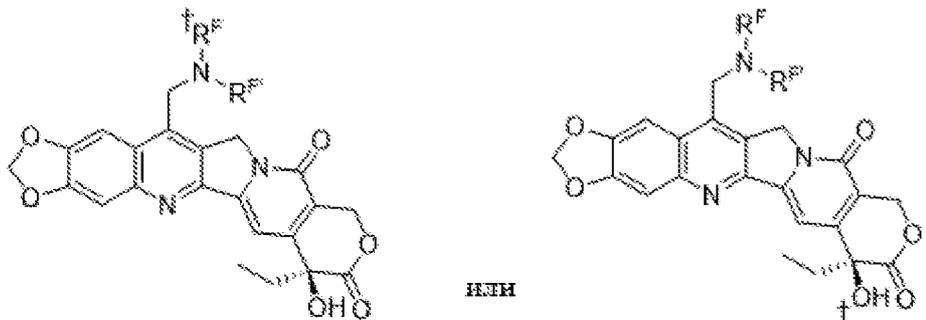
или его фармацевтически приемлемую соль,

где каждый из R^F и $R^{F'}$ выбран из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксилалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксилалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксилалкил)- C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_8 алкил-C(O)-, C_1 - C_8 гидроксилалкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкил, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-N-(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_4 алкил-SO₂- C_1 - C_8 алкил, NH₂-SO₂- C_1 - C_8 алкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 гидроксилалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкила, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C_1 - C_8 гидроксилалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, или

R^F и $R^{F'}$ вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH- C_1 - C_4 алкила, -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-NH-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил- и C_1 - C_8 аминоалкила; и

где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная части R^F и $R^{F'}$ замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C_1 - C_4 алкил)₂.

A9. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A8, где D имеет формулу



где символ кинжала представляет точку присоединения D к вторичному линкеру фрагмента лекарственный препарат-линкер.

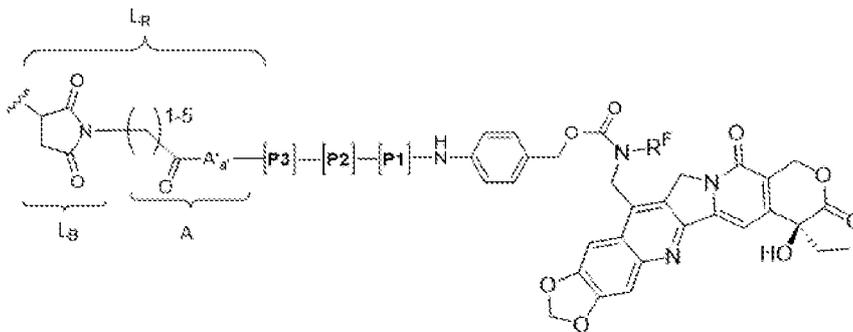
A10. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A8 или варианту осуществления A9, где R^F выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - N -(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_4 алкил- SO_2 - C_1 - C_8 алкила, NH_2 - SO_2 - C_1 - C_8 алкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 гидроксиалкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкила, фенил- $C(O)$ -, фенил- SO_2 - и C_1 - C_8 гидроксиалкил- C_3 - C_{10} гетероциклоалкила.

A11. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A8-A10, где $R^{F'}$ представляет собой -H.

A12. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A8-A11, где $R^{F'}$ представляет собой метил.

A13. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления 8 или варианту осуществления 9, где R^F и $R^{F'}$ вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - NH -, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - C_1 - C_8 аминоалкил- и C_1 - C_8 аминоалкила.

A14. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A1, отличающаяся тем, что нижний индекс q равен 1, а соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер:



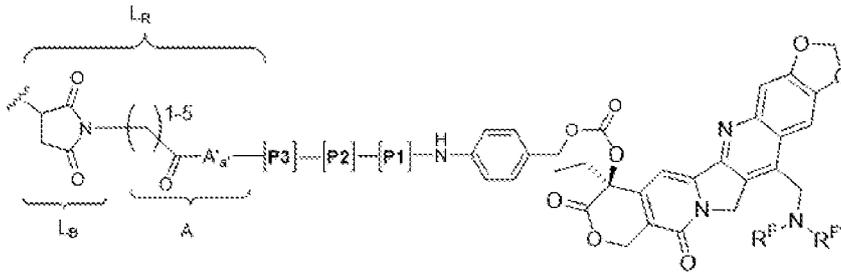
или его фармацевтически приемлемой соли, которая необязательно имеет незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, и при этом:

нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует; и

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к атому серы лигандного звена.

A15. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A1, отличающаяся тем, что нижний индекс q равен 1, а соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-

линкер:



или его фармацевтически приемлемой соли, которая необязательно имеет незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, и при этом:

нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует; и

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к атому серы лигандного звена.

A16. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A1-A15 или ее фармацевтически приемлемая соль, где пептидное расщепляемое звено представляет собой трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом:

аминокислота P3 трипептида находится в D-аминокислотной конфигурации;

одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью ниже чем у лейцина; и

другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной.

A17. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A1-A16 или ее фармацевтически приемлемая соль, где аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala.

A18. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A1-A17 или ее фармацевтически приемлемая соль, где одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH.

A19. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A1-A18 или ее фармацевтически приемлемая соль, где аминокислота P2 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а аминокислота P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH.

A20. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A1-A19 или ее фармацевтически приемлемая соль, где -P2-P1- представляет собой -Ala-Glu- или -Ala-Asp-.

A21. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из

вариантов осуществления A1-A20 или ее фармацевтически приемлемая соль, где -P3-P2-P1- представляет собой -D-Leu-Ala-Asp-, -D-Leu-Ala-Glu-, -D-Ala-Ala-Asp- или -D-Ala-Ala-Glu-.

A22. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A1-A18 или ее фармацевтически приемлемая соль, где аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala, аминокислота P2 представляет собой Ala, Glu или Asp, а аминокислота P1 представляет собой Ala, Glu или Asp.

A23. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A1-A22, где L представляет собой лигандное звено антитела интактного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

A24. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A23, отличающаяся тем, что интактное антитело представляет собой интактное химерное, гуманизированное или человеческое антитело.

A25. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A23, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связываться с антигеном раковой клетки.

A26. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A23, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связываться с антигеном иммунной клетки.

A27. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A23 или варианту осуществления A24, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать CD30.

A28. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A27, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 и 6, соответственно.

A29. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A27 или варианту осуществления A28, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

A30. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A27-A29, отличающаяся тем, что интактное антитело представляет собой sAC10.

A31. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A23 или варианту осуществления A24, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать LIV1.

A32. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A31, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 518, 519, 520, 521, 522 и 523, соответственно.

A33. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A31 или варианту осуществления A32, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 524, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 525.

A34. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A31-A33, отличающаяся тем, что интактное антитело представляет собой ладиратузумаб.

A35. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A23 или варианту осуществления A24, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать TROP2.

A36. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A35, отличающаяся тем, что интактное антитело представляет собой сацитузумаб или датопотамаб.

A37. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A23 или варианту осуществления A24, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать ALPP.

A38. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A23 или варианту осуществления A24, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать IL1RAP.

A39. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A38, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 96, 97, 98, 99, 100 и 101, соответственно.

A40. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A38 или варианту осуществления A39, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103.

A41. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A38-A40, отличающаяся тем, что интактное антитело представляет собой ниданилимаб.

A42. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A23 или варианту осуществления A24, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать ASCT2.

A43. Композиция конъюгата лиганд-лекарственное средство по варианту осуществления A42, где интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-

H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 794, 795, 796, 797, 798 и 799, соответственно.

A44. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления A42 или варианту осуществления A43, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 801, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 802.

A45. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат варианту осуществления A42, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 790, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 791.

A46. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат варианту осуществления A42, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 792, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 793.

A47. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A1-A46, где нижний индекс r находится в диапазоне от около 2 до около 12, или от около 2 до около 10, или от около 2 до около 8, или нижний индекс r равен около 2, около 4 или около 8.

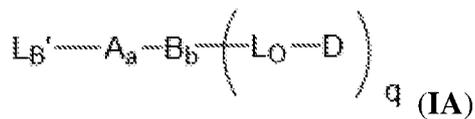
A48. Фармацевтически приемлемый состав, причем состав содержит эффективное количество композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A1-A47 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

A49. Фармацевтически приемлемый состав по варианту осуществления A48, отличающийся тем, что по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой жидкий носитель, который обеспечивает жидкий состав, причем жидкий состав пригоден для лиофилизации или введения нуждающемуся в этом субъекту.

A50. Фармацевтически приемлемый состав по варианту осуществления A48, отличающийся тем, что состав представляет собой лиофилизованное твердое вещество или жидкий состав по варианту осуществления A48, при этом по меньшей мере один эксципиент твердого состава представляет собой лиопротектор.

A51. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A1-A46 или фармацевтически приемлемого состава по любому из вариантов осуществления A48-A50.

A52. Соединение лекарственный препарат-линкер по формуле **IA**:



или его соль, где

D представляет собой лекарственное звено, при этом лекарственное звено представляет собой камптотецин;

$L_{b'}$ представляет собой фрагмент-предшественник, ковалентно связывающий лиганд;

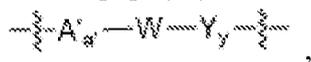
A представляет собой первое необязательное звено растяжения;

нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно;

B представляет собой необязательное звено разветвления;

нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B, соответственно;

L_0 представляет собой вторичный линкерный фрагмент, при этом вторичный линкер имеет формулу:



где волнистая линия, смежная с Y, указывает место ковалентного присоединения L_0 к лекарственному звену, а волнистая линия, смежная с A' указывает место ковалентного присоединения L_0 к остатку соединения лекарственный препарат-линкер;

A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, которое при наличии в отсутствие B становится подзвеном A;

нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно,

W представляет собой пептидное расщепляемое звено, при этом пептидное расщепляемое звено содержит трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом:

первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной;

вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина; и

третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина,

при этом первая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует любой из P1, P2 или P3, вторая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует одной из двух оставшихся аминокислот P1, P2 или P3, а третья из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует последней оставшейся из аминокислот P1, P2 или P3,

при условии, что -P3-P2-P1- не представляет собой -Glu-Val-Cit- или -Asp-Val-Cit-;

каждый Y при наличии представляет собой самоуничтожающееся спейсерное звено;

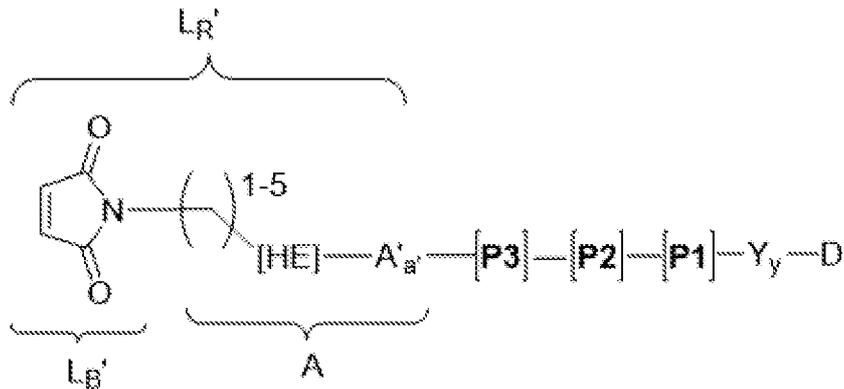
нижний индекс y равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1

или 2 Y, соответственно; и

нижний индекс q представляет собой целое число от 1 до 4, и

при условии, что нижний индекс q равен 1, когда нижний индекс b равен 0, и нижний индекс q равен 2, 3 или 4, когда нижний индекс b равен 1.

A53. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления A52, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру по формуле III:



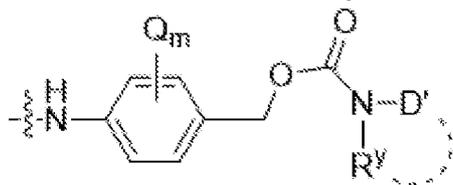
или его соль, где:

HE представляет собой усиливающее гидролиз звено; и

A' представляет собой, при наличии, подзвено указанного первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно.

A54. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления A53, где HE представляет собой -C(=O).

A55. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления A52-A54, где -Y_y-D имеет структуру:



где -N(R^y)D' представляет собой D, где D' представляет собой остаток D;

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к P1;

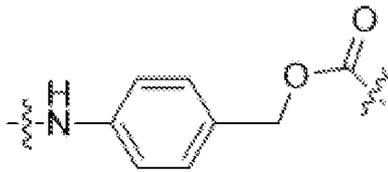
пунктирная линия указывает на необязательную циклизацию R^y с D';

R^y представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил в отсутствие циклизации с D' или необязательно замещенный C₁-C₆ алкилен при циклизации с D';

каждый Q независимо выбран из группы, состоящей из -C₁-C₈ алкила, -O-(C₁-C₈ алкила), галогена, нитро и циано; и

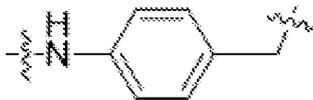
нижний индекс m равен 0, 1 или 2.

A56. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления A52-A55, где -Y_y- имеет структуру:



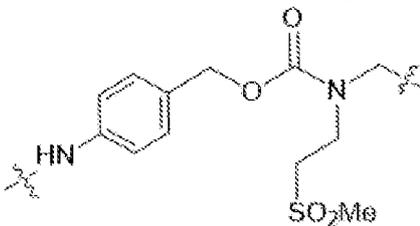
где волнистая линия, смежная с карбонильным атомом углерода, указывает место ковалентного присоединения к атому кислорода, азота или серы D с образованием карбонатной, карбаматной или тиокарбаматной функциональной группы, общей для D и Y, или к вторичному атому азота с образованием карбамата, который является общим для D и Y, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с остатком карбоновой кислоты P1.

A57. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления A52-A55, где $-Y_y-$ имеет структуру:



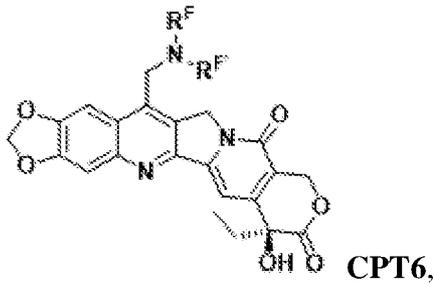
где волнистая линия, смежная с атомом углерода метилена, указывает место ковалентного присоединения к третичному амину D, так что $-Y_y-$ присоединен к D посредством кватернизованного атома азота, который является частью D, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с карбоновой кислотой P1.

A58. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления A52-A55, где $-Y_y-$ имеет структуру:



где волнистая линия, смежная с атомом углерода метилен-карбаматного фрагмента, указывает место ковалентного присоединения к атому кислорода D с образованием метилен-алкокси-карбаматного фрагмента, который является общим для D и Y, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с остатком карбоновой кислоты P1.

A59. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления A52-A58, где D включает структуру камптотецина, имеющего структуру



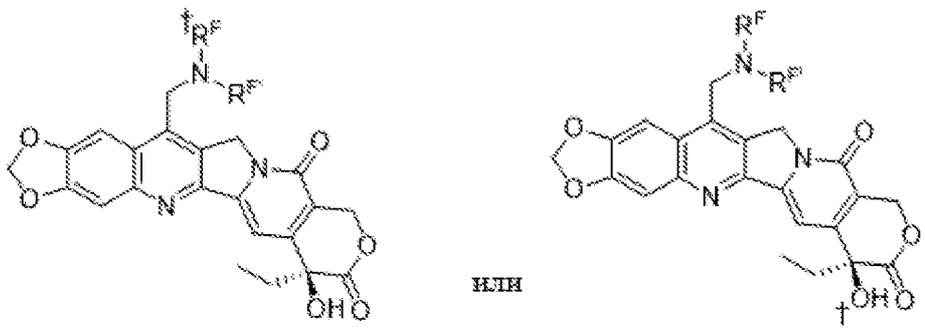
или его соль,

где каждый из R^F и $R^{F'}$ выбран из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксильного алкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксильного алкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксильного алкил)- C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_8 алкил-C(O)-, C_1 - C_8 гидроксильного алкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкил, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-N-(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_4 алкил-SO₂- C_1 - C_8 алкил, NH₂-SO₂- C_1 - C_8 алкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 гидроксильного алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкила, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C_1 - C_8 гидроксильного алкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, или

R^F и $R^{F'}$ вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH- C_1 - C_4 алкила, -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-NH-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил- и C_1 - C_8 аминоалкила; и

где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная части R^F и $R^{F'}$ замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C_1 - C_4 алкил)₂.

A60. Соединения лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления A59, где D имеет формулу



где символ кинжала представляет точку присоединения D к остатку соединения лекарственный препарат-линкер.

A61. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления A59

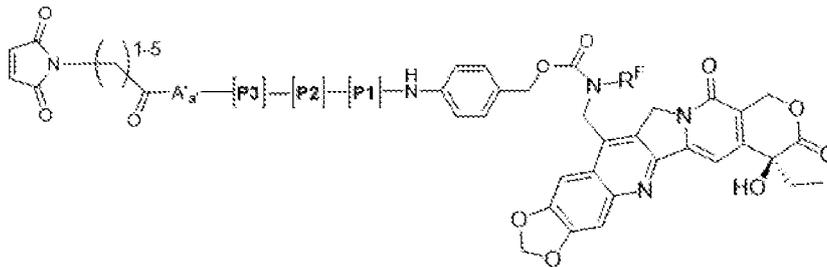
или по варианту осуществления А60, где R^F выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкокси- $C(O)-C_1-C_8$ аминоалкил-, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-N-(C_1-C_4$ алкил)амино- C_1-C_8 алкил-, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-(C_3-C_{10}$ гетероциклоалкил)-, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-(C_3-C_{10}$ гетероциклоалкил)- C_1-C_8 алкил-, C_1-C_4 алкил- $SO_2-C_1-C_8$ алкила, $NH_2-SO_2-C_1-C_8$ алкила, $(C_3-C_{10}$ гетероциклоалкил)- C_1-C_4 гидроксиалкил-, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-(C_3-C_{10}$ гетероциклоалкил)- C_1-C_8 алкила, фенил- $C(O)-$, фенил- SO_2- и C_1-C_8 гидроксиалкил- C_3-C_{10} гетероциклоалкила.

А62. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления А59-А61, где $R^{F'}$ представляет собой -H.

А63. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления А59-А62, где $R^{F'}$ представляет собой метил.

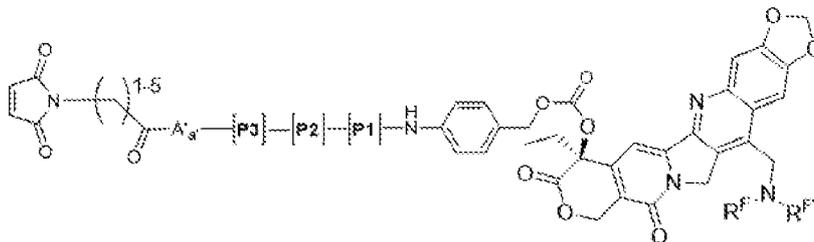
А64. Композиция конъюгата лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления А59 или варианту осуществления А60, где R^F и $R^{F'}$ вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C_1-C_6 алкокси- $C(O)-NH-$, C_1-C_6 алкокси- $C(O)-C_1-C_8$ аминоалкил- и C_1-C_8 аминоалкила.

А65. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления А52, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



или его соль, где
нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует.

А66. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления А52, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



или его соль, где
нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует.

А67. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления А52-А66 или ее фармацевтически приемлемая соль, где пептидное расщепляемое звено представляет собой трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом:

аминокислота P3 трипептида находится в D-аминокислотной конфигурации; одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью ниже чем у лейцина; и другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной.

A68. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления A52-A67, где аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala.

A69. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления A52-A68, где одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH.

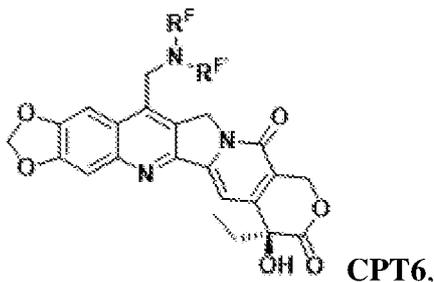
A70. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления A52-A69, где аминокислота P2 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а аминокислота P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH.

A71. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления A52-A70, где -P2-P1- представляет собой -Ala-Glu- или -Ala-Asp-.

A72. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления A52-A71, где -P3-P2-P1- представляет собой -D-Leu-Ala-Asp-, -D-Leu-Ala-Glu-, -D-Ala-Ala-Asp- или -D-Ala-Ala-Glu-.

A73. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления A52-A70, где аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala, аминокислота P2 представляет собой Ala, Glu или Asp, а аминокислота P1 представляет собой Ala, Glu или Asp.

A74. Соединение по формуле **СРТ6**:



или его соль,

где каждый из R^F и $R^{F'}$ выбран из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксилалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксилалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксилалкил)- C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_8 алкил-C(O)-, C_1 - C_8 гидроксилалкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкил, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-N-(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_8

алкил-, C₁-C₄ алкил-SO₂-C₁-C₈ алкил, NH₂-SO₂-C₁-C₈ алкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ гидроксиалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкила, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C₁-C₈ гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, или

R^F и R^{F'} вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH-C₁-C₄ алкила, -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₆ алкокси-C(O)-NH-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил- и C₁-C₈ аминоалкила; и

где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная части R^F и R^{F'} замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂.

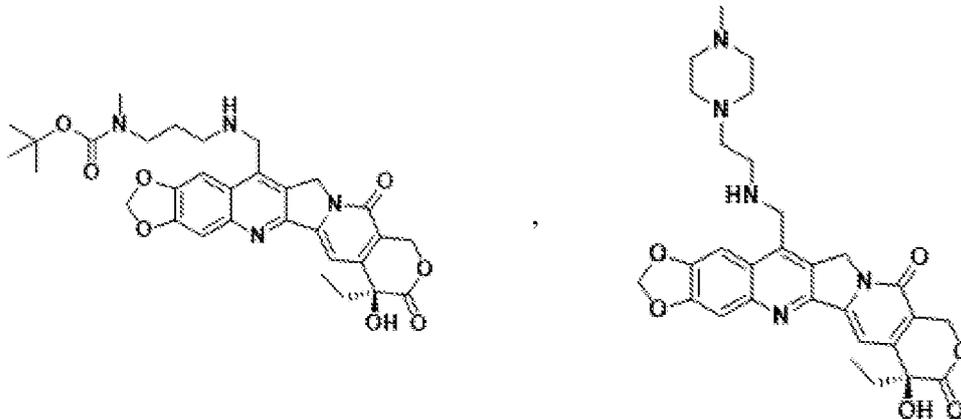
A76. Соединение по варианту осуществления A75, где R^F выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-N-(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₄ алкил-SO₂-C₁-C₈ алкила, NH₂-SO₂-C₁-C₈ алкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ гидроксиалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкила, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C₁-C₈ гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкила.

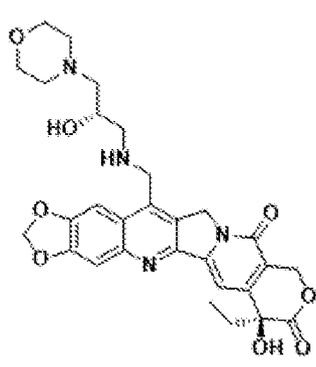
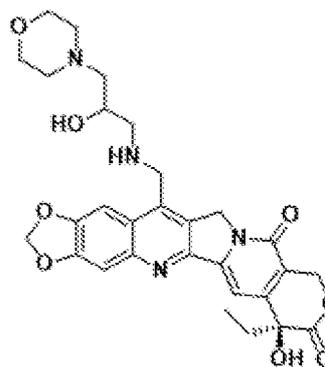
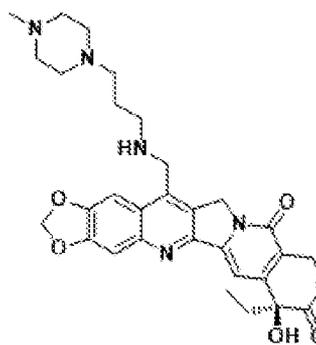
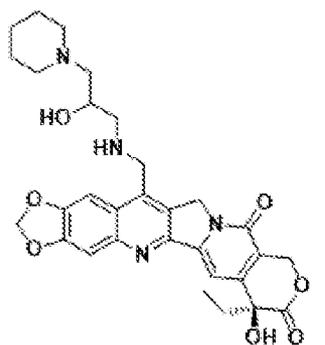
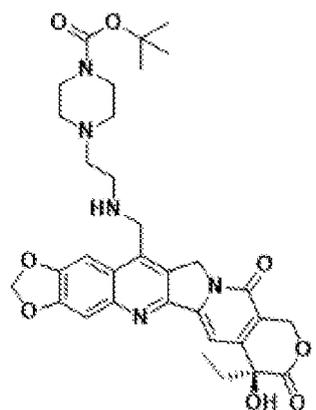
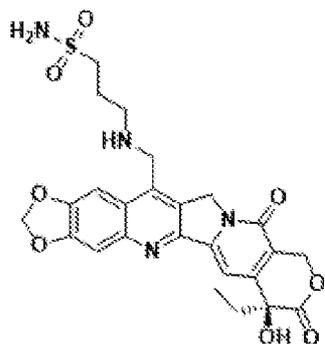
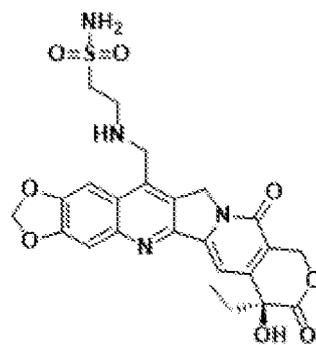
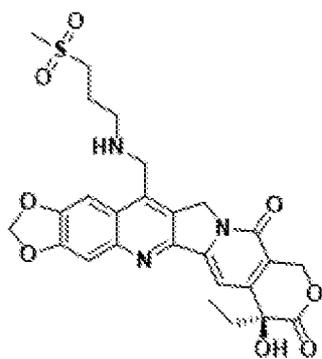
A77. Соединение по варианту осуществления A74 или варианту осуществления A76, где R^{F'} представляет собой -H.

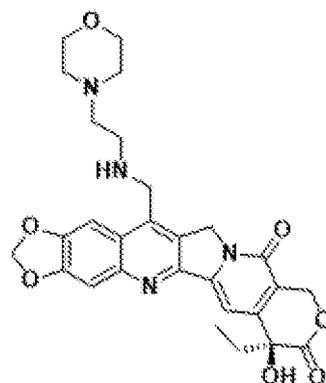
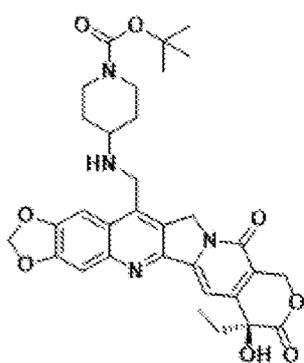
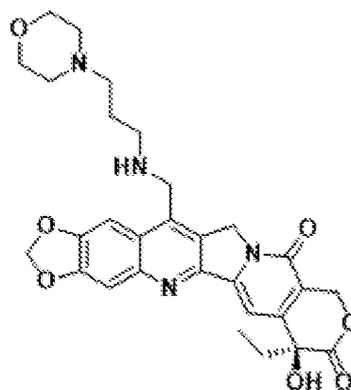
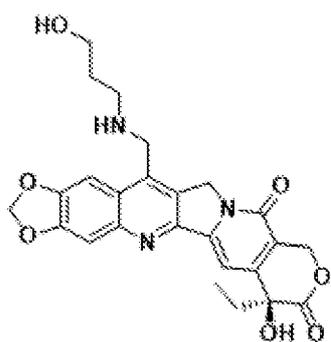
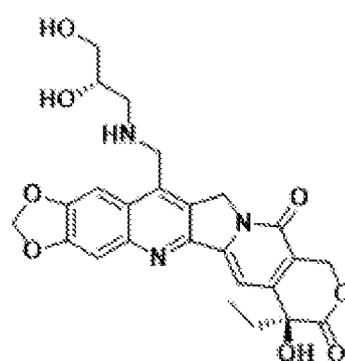
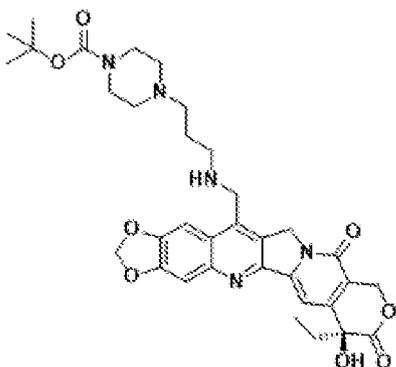
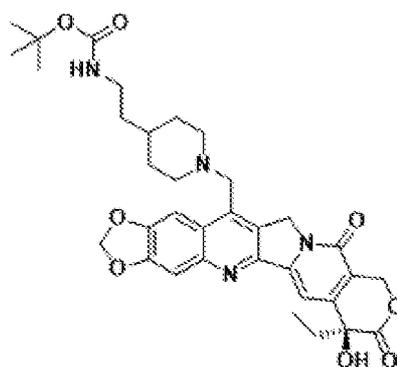
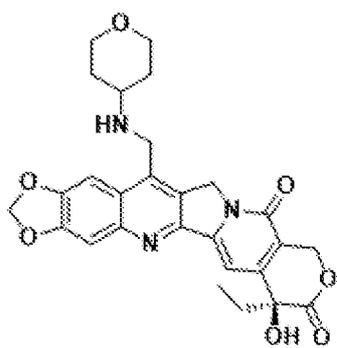
A78. Соединение по любому из вариантов осуществления A74-A77, где R^{F'} представляет собой метил.

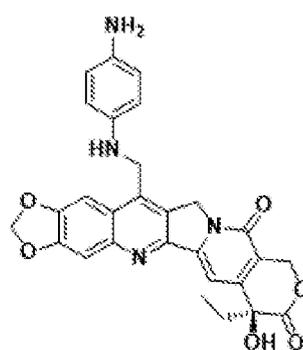
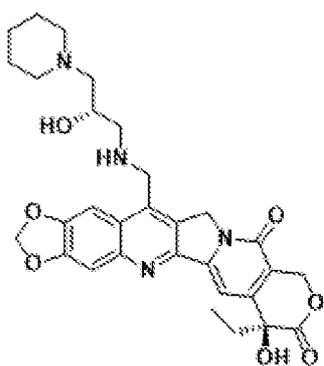
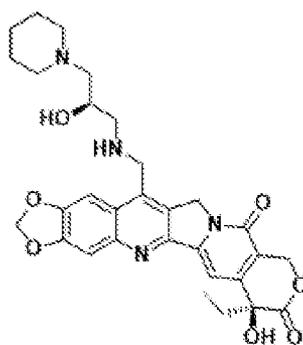
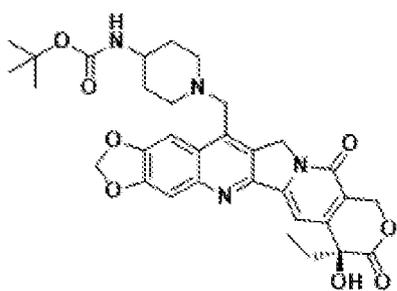
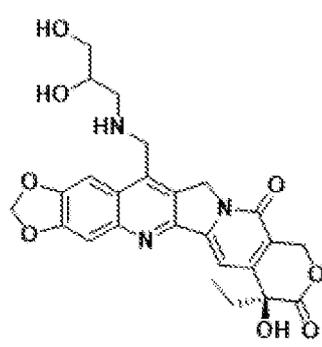
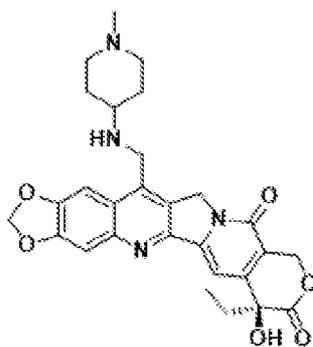
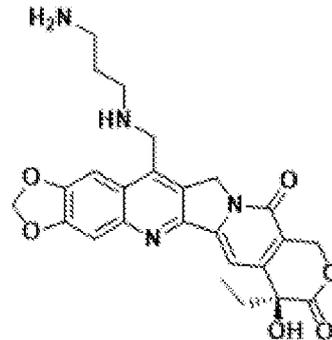
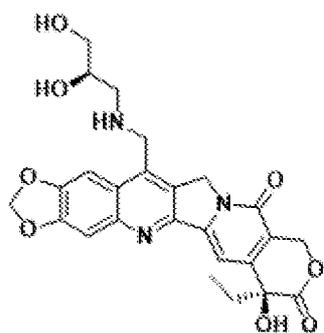
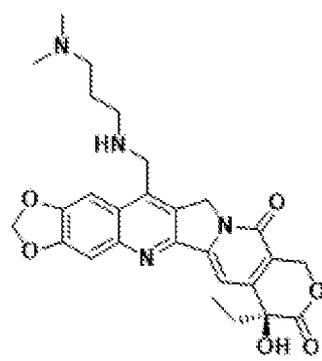
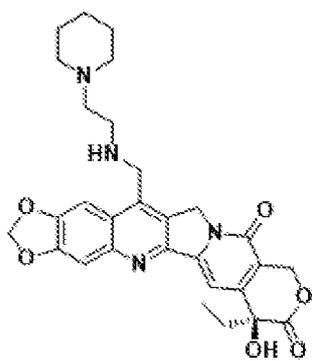
A79. Соединение по варианту осуществления A74 или варианту осуществления A76, где R^F и R^{F'} вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C₁-C₆ алкокси-C(O)-NH-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил- и C₁-C₈ аминоалкила.

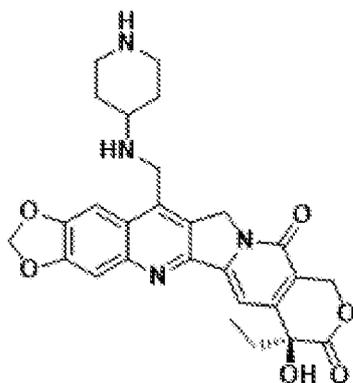
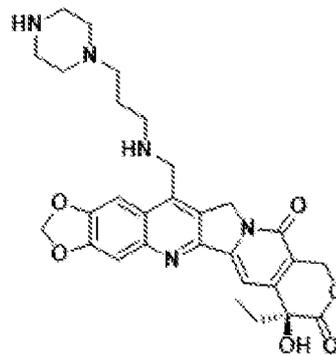
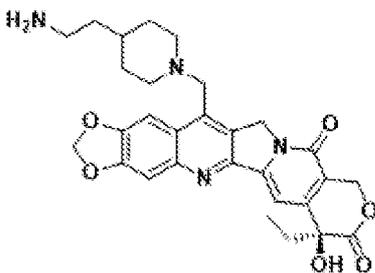
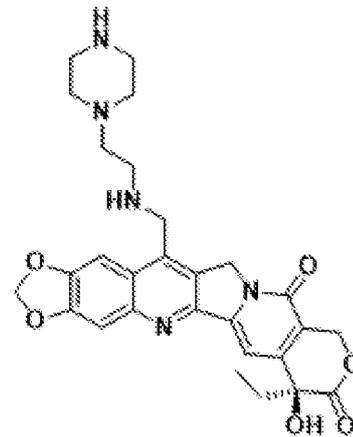
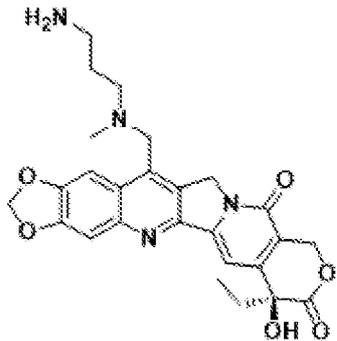
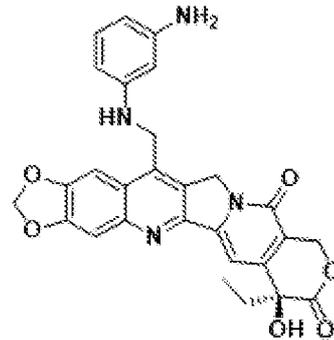
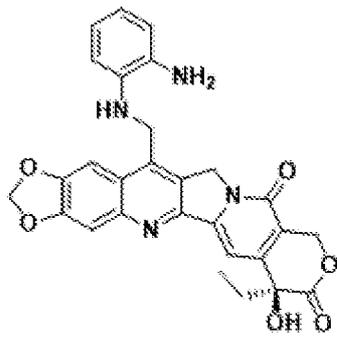
A80. Соединение по варианту осуществления A74 или его соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из:



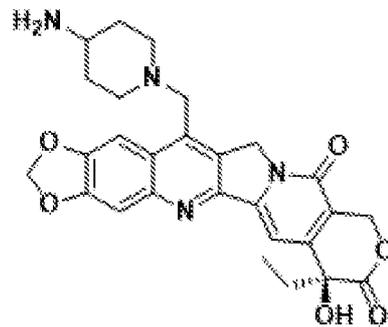








и



В1. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, представленного формулой 1:

$L-[LU-D']_p$ (1)

или его фармацевтически приемлемой соли, где

L представляет собой лигандное звено;

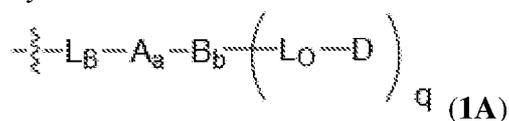
LU представляет собой линкерное звено;

D' представляет от 1 до 4 лекарственных звеньев (D) в каждом фрагменте лекарственный препарат-линкер по формуле -LU-D'; и

нижний индекс p является числом от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8, или равен около 4 или около 8,

при этом лигандное звено получено из антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела, причем антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела способны к селективному связыванию с антигеном опухолевой ткани для последующего высвобождения лекарственного(-ых) звена(звеньев) в виде свободного лекарственного препарата,

при этом фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле -LU-D' в каждом из соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции имеет структуру по формуле 1A:



или его соль,

где волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к L;

D представляет собой лекарственное звено, при этом лекарственное звено представляет собой камптотецин;

L_B представляет собой фрагмент, ковалентно связывающий лиганд;

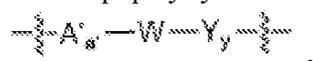
A представляет собой первое необязательное звено растяжения;

нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно;

B представляет собой необязательное звено разветвления;

нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B, соответственно;

L_O представляет собой вторичный линкерный фрагмент, при этом вторичный линкер имеет формулу:



где волнистая линия, смежная с Y, указывает место ковалентного присоединения L_O к лекарственному звену, а волнистая линия, смежная с A' указывает место ковалентного присоединения L_O к остатку фрагмента лекарственный препарат-линкер;

A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, которое при наличии в отсутствие B становится подзвеном A,

нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно,

W представляет собой пептидное расщепляемое звено, при этом пептидное расщепляемое звено содержит трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом:

первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной;
 вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина; и
 третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина,
 при этом первая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует любой из P1, P2 или P3, вторая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует одной из двух оставшихся аминокислот P1, P2 или P3, а третья из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует последней оставшейся из аминокислот P1, P2 или P3,

при условии, что -P3-P2-P1- не представляет собой -Glu-Val-Cit- или -Asp-Val-Cit-;
 каждый Y при наличии представляет собой самоуничтожающееся спейсерное звено;

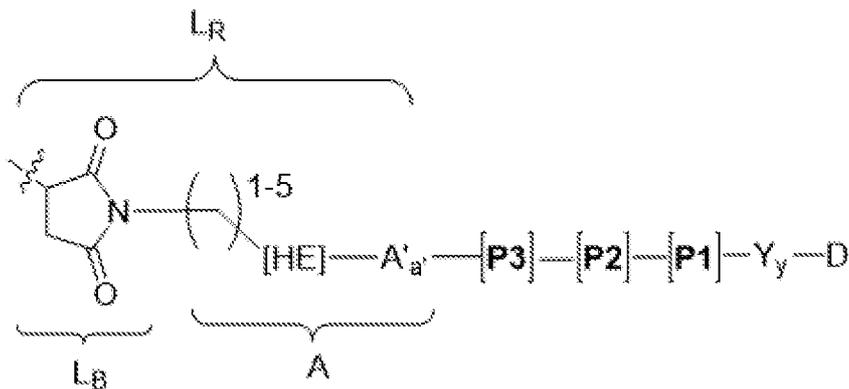
нижний индекс u равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 Y, соответственно; и

нижний индекс q представляет собой целое число от 1 до 4,

при условии, что нижний индекс q равен 1, когда нижний индекс b равен 0, и нижний индекс q равен 2, 3 или 4, когда нижний индекс b равен 1; и

при этом соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции имеют структуру по формуле 1, в которой нижний индекс p заменен нижним индексом p', где нижний индекс p' представляет собой целое число от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8, или равен 4 или 8.

B2. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления B1, отличающаяся тем, что соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер по формуле 1H:



или его фармацевтически приемлемых солей, которая необязательно имеет незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, и при этом

HE представляет собой усиливающее гидролиз звено;

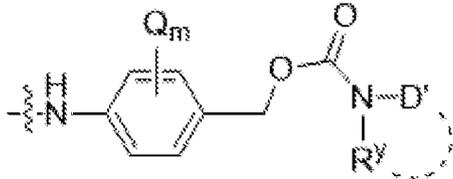
A' представляет собой, при наличии, подзвено указанного первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или

присутствие A' , соответственно; и

волнистая линия указывает место ковалентного связывания с атомом серы лигандного звена.

V3. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления V2, где HE представляет собой $-C(=O)$.

V4. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления V1-V3, где $-Y_D$ имеет структуру:



где $-N(R^y)D'$ представляет собой D, где D' представляет собой остаток D;

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к P1;

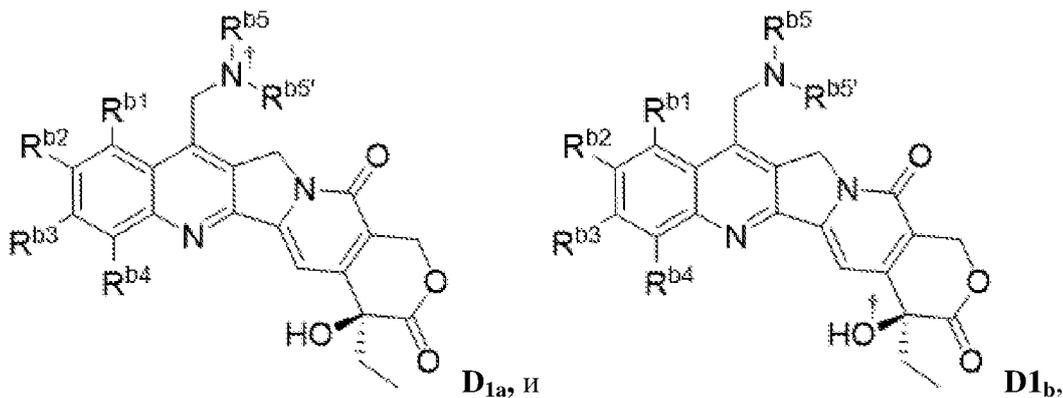
пунктирная линия указывает на необязательную циклизацию R^y с D' ;

R^y представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил в отсутствие циклизации с D' или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен при циклизации с D' ;

каждый Q при наличии независимо выбран из группы, состоящей из $-C_1$ - C_8 алкила, $-O$ -(C_1 - C_8 алкила), галогена, нитро и циано; и

нижний индекс m равен 0, 1 или 2.

V5. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления V1-V4, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



или его соль,

где символ кинжала указывает на место присоединения D к вторичному линкеру фрагмента лекарственный препарат-линкер,

R^{b1} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкенила, (C_6 - C_{12} арил)- C_1 - C_6 алкенил-, необязательно замещенных $-OR^a$, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, или объединен с R^{b2} или R^{b5} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, или объединен с R^{b1} or R^{b3} и промежуточными

атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, или объединен с R^{b2} or R^{b4} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b4} выбран из группы, состоящей из H или галогена, или объединен с R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

каждый из R^{b5} и $R^{b5'}$ независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гидроксиалкила, C_1-C_8 аминоалкила, $(C_1-C_4$ алкиламино)- C_1-C_8 алкил-, N, N-(C_1-C_4 гидроксиалкил)(C_1-C_4 алкил)амино- C_1-C_8 алкил-, N, N-ди(C_1-C_4 алкил)амино- C_1-C_8 алкил-, N-(C_1-C_4 гидроксиалкил)- C_1-C_8 аминоалкил-, C_1-C_8 алкил-C(O)-, C_1-C_8 гидроксиалкил-C(O)-, C_1-C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3-C_{10} циклоалкила, $(C_3-C_{10}$ циклоалкил)- C_1-C_4 алкил-, C_3-C_{10} гетероциклоалкила, $(C_3-C_{10}$ гетероциклоалкил)- C_1-C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1-C_4 алкил-, дифенил- C_1-C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1-C_4 алкил-, C_1-C_6 алкокси-C(O)- C_1-C_8 аминоалкил-, C_1-C_6 алкокси-C(O)-N-(C_1-C_4 алкил)амино- C_1-C_8 алкил-, C_1-C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C_1-C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1-C_8 алкил-, C_1-C_4 алкил-SO₂- C_1-C_8 алкил-, NH₂-SO₂- C_1-C_8 алкил-, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1-C_4 гидроксиалкил-, C_1-C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1-C_8 алкил-, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C_1-C_8 гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкил-, или

R^{b5} и $R^{b5'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH- C_1-C_4 алкила, -N(C_1-C_4 алкил)₂, C_1-C_6 алкокси-C(O)-NH-, C_1-C_6 алкокси-C(O)- C_1-C_8 аминоалкил- и C_1-C_8 аминоалкила; или

$R^{b5'}$ представляет собой H, а R^{b5} объединен с R^{b1} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

при этом циклоалкильная, карбоцикловая, гетероциклоалкильная, гетероцикловая, фенильная и гетероарильная части R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , R^{b5} и $R^{b5'}$ замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C_1-C_4 алкил)₂; и

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила.

В6. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В5, где по меньшей мере один из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} представляет собой галоген.

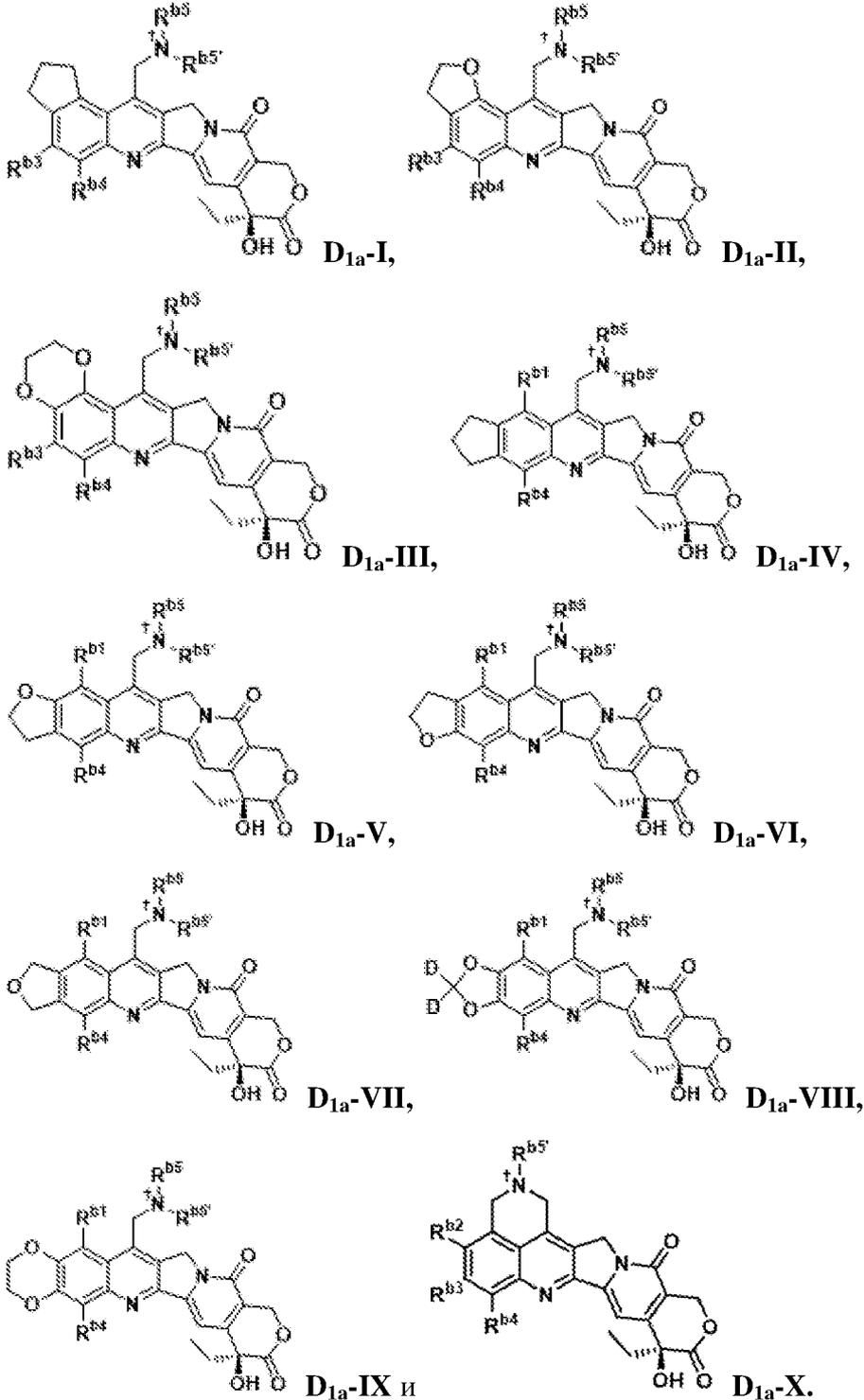
В7. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В5 или варианту осуществления В6, где по меньшей мере один из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} представляет собой C_1-C_6 алкил.

В8. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления В5-В7, где по меньшей мере один из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4}

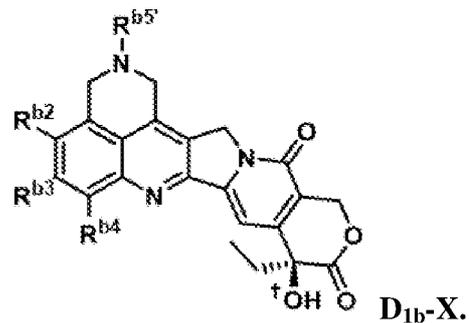
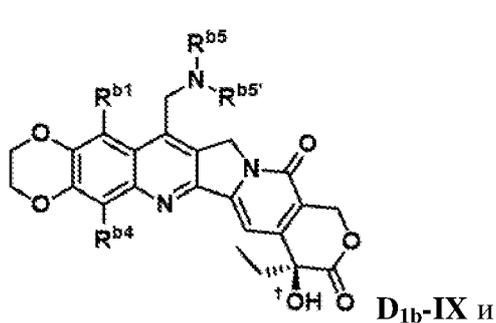
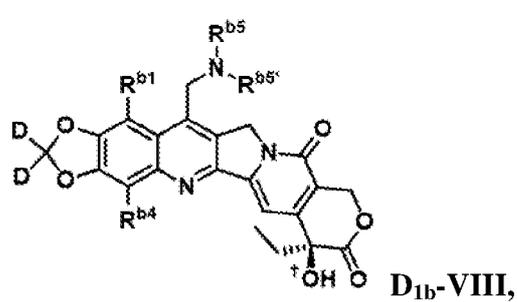
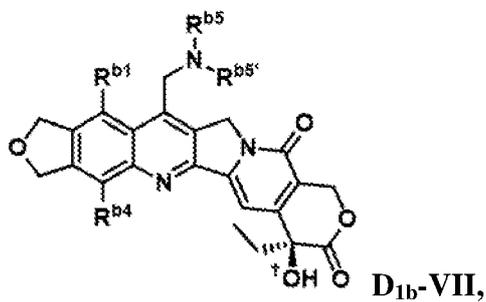
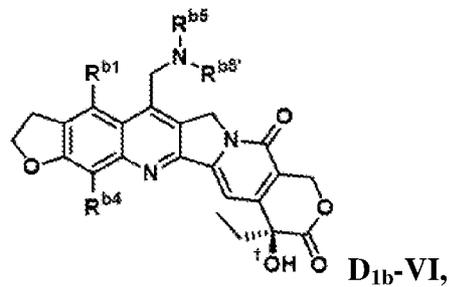
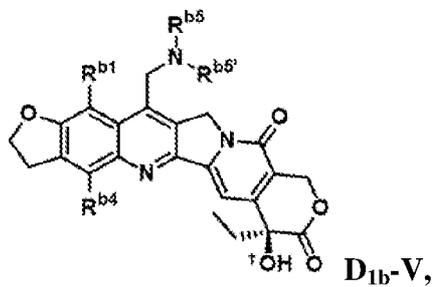
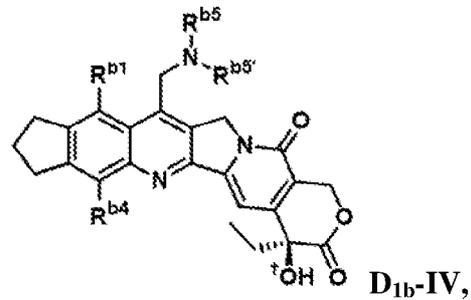
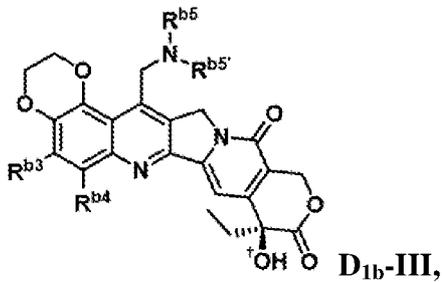
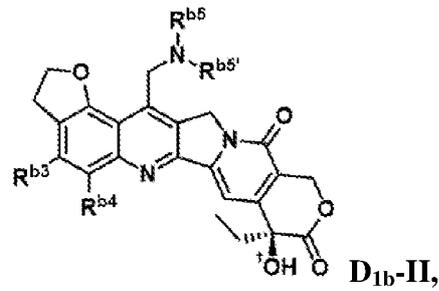
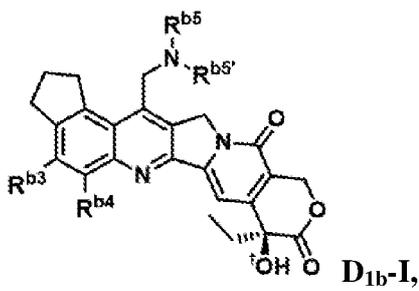
представляет собой $-OR^a$, а R^a представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

B9. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления B5-B8, где каждый из R^{b5} и $R^{b5'}$ представляет собой H.

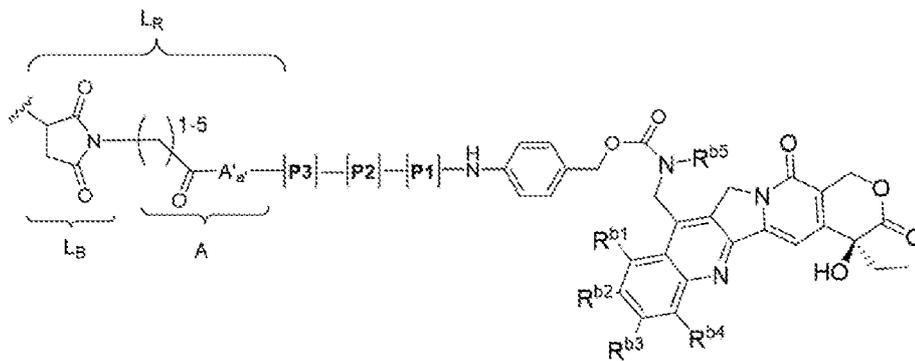
B10. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления B1-B4, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



B11. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления B1-B3, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



В12. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В1, отличающаяся тем, что нижний индекс q равен 1, а соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер:

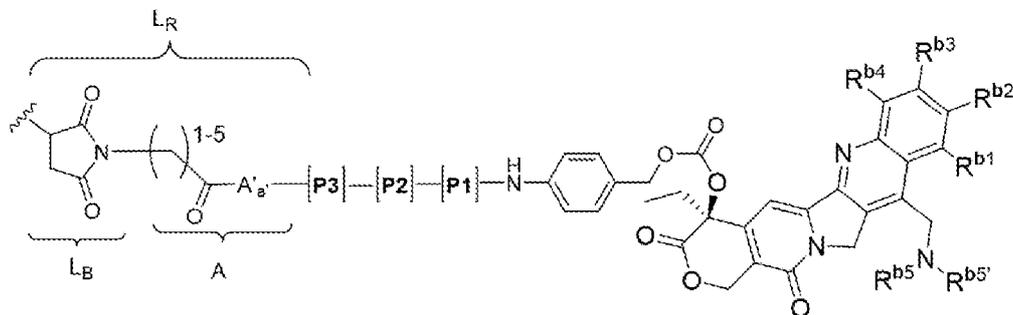


или его соли, которая необязательно имеет незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, и при этом:

нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует; и

волнистая линия указывает место ковалентного связывания с атомом серы лигандного звена.

V13. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления V1, отличающаяся тем, что нижний индекс q равен 1, а соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер:



или его соли, которая необязательно имеет незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, и при этом:

нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует; и

волнистая линия указывает место ковалентного связывания с атомом серы лигандного звена.

V14. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления V1-V13 или ее фармацевтически приемлемая соль, где пептидное расщепляемое звено представляет собой трипептид, имеющий последовательность $-P3-P2-P1-$, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом:

аминокислота P3 трипептида находится в D-аминокислотной конфигурации;

одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью ниже чем у лейцина; и

другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной.

V15. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления V1-V14 или ее фармацевтически приемлемая соль, где аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala.

V16. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления V1-V15 или ее фармацевтически приемлемая соль, где одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH.

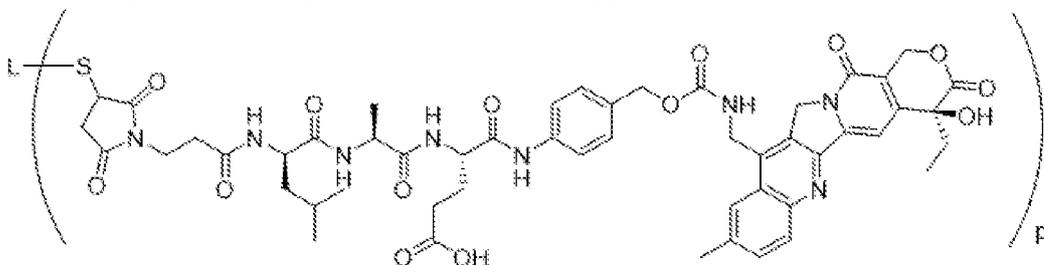
V17. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления V1-V16 или ее фармацевтически приемлемая соль, где аминокислота P2 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а аминокислота P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH.

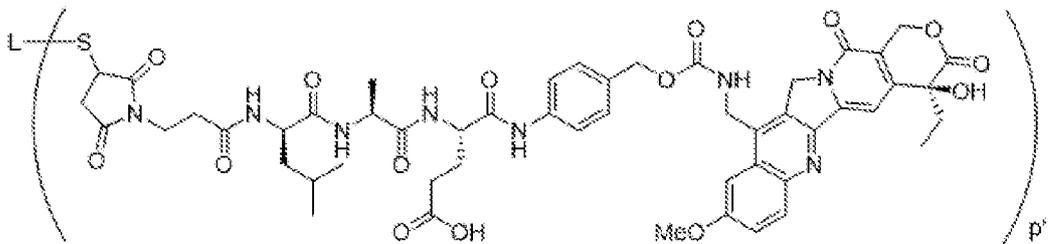
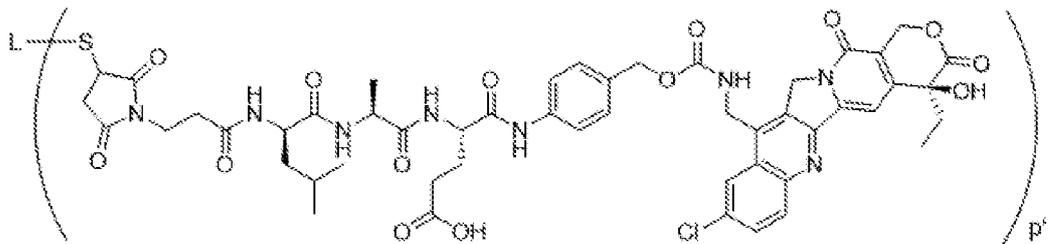
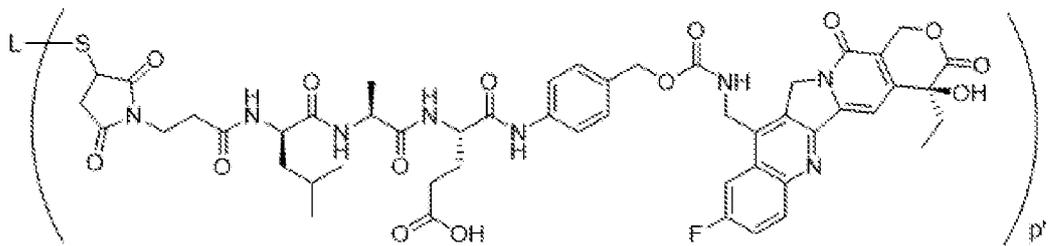
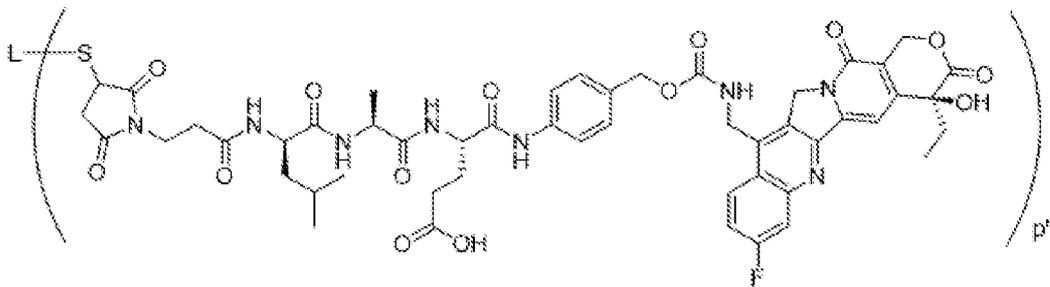
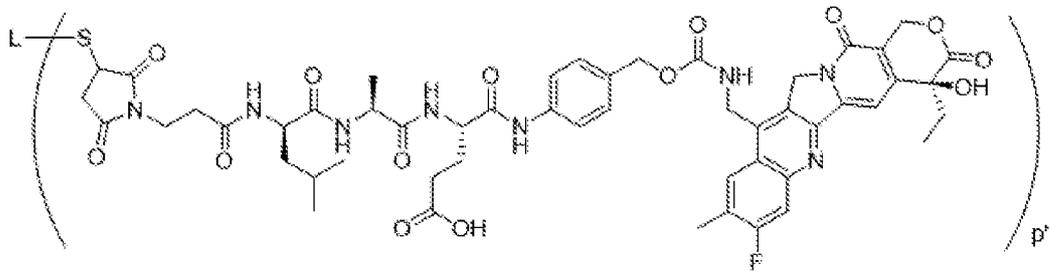
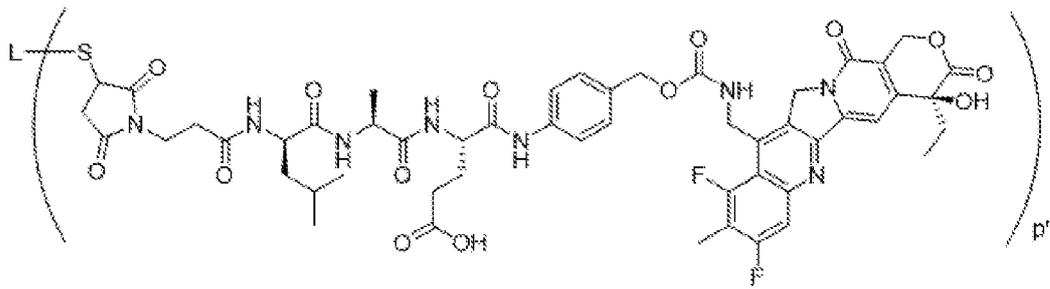
V18. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления V1-V17 или ее фармацевтически приемлемая соль, где -P2-P1- представляет собой -Ala-Glu- или -Ala-Asp-.

V19. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления V1-V18 или ее фармацевтически приемлемая соль, где -P3-P2-P1- представляет собой -D-Leu-Ala-Asp-, -D-Leu-Ala-Glu-, -D-Ala-Ala-Asp- или -D-Ala-Ala-Glu-.

V20. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления V1-V16 или ее фармацевтически приемлемая соль, где аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala, аминокислота P2 представляет собой Ala, Glu или Asp, а аминокислота P1 представляет собой Ala, Glu или Asp.

V21. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления V1, отличающаяся тем, что композиция содержит соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат, имеющие структуру





ИЛИ

или его соль,
 где L представляет собой лигандное звено, а нижний индекс p' представляет собой
 целое число от 1 до 12.

B22. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из

вариантов осуществления В1-В21, где L представляет собой лигандное звено антитела интактного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

В23. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В22, отличающаяся тем, что интактное антитело представляет собой интактное химерное, гуманизированное или человеческое антитело.

В24. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В22, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связываться с антигеном раковой клетки.

В25. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В22, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связываться с антигеном иммунной клетки.

В26. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В22 или варианту осуществления В23, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать CD30.

В27. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В26, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 и 6, соответственно.

В28. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В26 или варианту осуществления В27, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

В29. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления В26-В28, отличающаяся тем, что интактное антитело представляет собой сAC10.

В30. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В22 или варианту осуществления В23, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать LIV1.

В31. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В30, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 518, 519, 520, 521, 522 и 523, соответственно.

В32. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В30 или варианту осуществления В31, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 524, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 525.

В33. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из

вариантов осуществления В30-В32, отличающаяся тем, что интактное антитело представляет собой ладиратузумаб.

В34. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В22 или варианту осуществления В23, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать TROP2.

В35. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В34, отличающаяся тем, что интактное антитело представляет собой сацитузумаб или датопотамаб.

В36. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В22 или варианту осуществления В23, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать ALPP.

В37. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В22 или варианту осуществления В23, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать IL1RAP.

В38. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В37, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 96, 97, 98, 99, 100 и 101, соответственно.

В39. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В37 или варианту осуществления В38, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103.

В40. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления В37-В39, отличающаяся тем, что интактное антитело представляет собой ниданилимаб.

В41. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В22 или варианту осуществления В23, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать ASCT2.

В42. Композиция конъюгата лиганд-лекарственное средство согласно варианту осуществления В41, где интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 794, 795, 796, 797, 798 и 799, соответственно.

В43. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту осуществления В41 или варианту осуществления В42, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 801, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 802.

В44. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат варианту

осуществления В41, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 790, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 791.

В45. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат варианту осуществления В41, отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 792, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 793.

В46. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления В1-В45, где нижний индекс p находится в диапазоне от около 2 до около 12, или от около 2 до около 10, или от около 2 до около 8, или нижний индекс p равен около 2, около 4 или около 8.

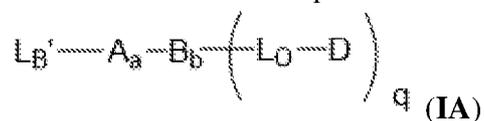
В47. Фармацевтически приемлемый состав, причем состав содержит эффективное количество композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления В1-В46 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В48. Фармацевтически приемлемый состав по варианту осуществления В47, отличающийся тем, что по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой жидкий носитель, который обеспечивает жидкий состав, причем жидкий состав пригоден для лиофилизации или введения нуждающемуся в этом субъекту.

В49. Фармацевтически приемлемый состав по варианту осуществления В47, отличающийся тем, что состав представляет собой лиофилизованное твердое вещество или жидкий состав по варианту осуществления В48, при этом по меньшей мере один эксципиент твердого состава представляет собой лиопротектор.

В50. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов осуществления В1-В46 или фармацевтически приемлемого состава по любому из вариантов осуществления В47-В49.

В51. Соединение лекарственный препарат-линкер по формуле **IA**:



или его соль, где

D представляет собой лекарственное звено, при этом лекарственное звено представляет собой камптотecin;

L_B' представляет собой фрагмент-предшественник, ковалентно связывающий лиганд;

A представляет собой первое необязательное звено растяжения;

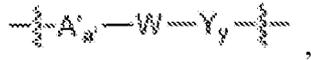
нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A ,

соответственно;

В представляет собой необязательное звено разветвления;

нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие В, соответственно;

L_0 представляет собой вторичный линкерный фрагмент, при этом вторичный линкер имеет формулу:



где волнистая линия, смежная с Y, указывает место ковалентного присоединения L_0 к лекарственному звену, а волнистая линия, смежная с A' указывает место ковалентного присоединения L_0 к остатку соединения лекарственный препарат-линкер;

A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, которое при наличии в отсутствие В становится подзвеном А;

нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно,

W представляет собой пептидное расщепляемое звено, при этом пептидное расщепляемое звено содержит трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом:

первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной;

вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина; и

третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина,

при этом первая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует любой из P1, P2 или P3, вторая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует одной из двух оставшихся аминокислот P1, P2 или P3, а третья из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует последней оставшейся из аминокислот P1, P2 или P3,

при условии, что -P3-P2-P1- не представляет собой -Glu-Val-Cit- или -Asp-Val-Cit-;

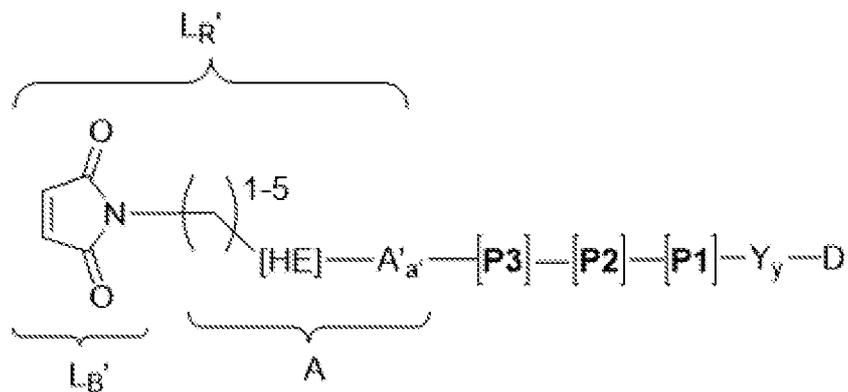
Y представляет собой самоуничтожающееся спейсерное звено;

нижний индекс y равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 Y, соответственно; и

нижний индекс q представляет собой целое число от 1 до 4, и

при условии, что нижний индекс q равен 1, когда нижний индекс b равен 0, и нижний индекс q равен 2, 3 или 4, когда нижний индекс b равен 1.

B52. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления B51, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру по формуле III:



(формула III)

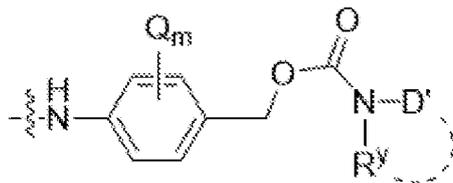
или его соль, где:

HE представляет собой усиливающее гидролиз звено; и

A' представляет собой, при наличии, подзвено указанного первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно.

B53. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления B52, где HE представляет собой -C(=O).

B54. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления B51-B53, где -Y_y-D имеет структуру:



где -N(R^y)D' представляет собой D, где D' представляет собой остаток D;

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к P1;

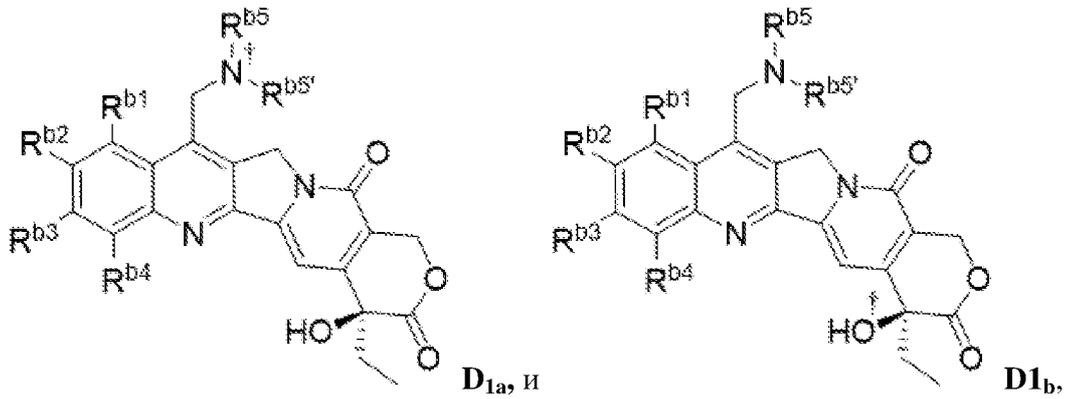
пунктирная линия указывает на необязательную циклизацию R^y с D';

R^y представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил в отсутствие циклизации с D' или необязательно замещенный C₁-C₆ алкилен при циклизации с D';

каждый Q независимо выбран из группы, состоящей из -C₁-C₈ алкила, -O-(C₁-C₈ алкила), галогена, нитро и циано; и

нижний индекс m равен 0, 1 или 2.

B55. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления B51-B54, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



или его соль,

где символ кинжала указывает на место ковалентного присоединения D к остатку соединения лекарственный препарат-линкер,

R^{b1} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкенила, (C_6 - C_{12} арил)- C_1 - C_6 алкенил-, необязательно замещенных - OR^a , - OR^a , - NHR^a и - SR^a , или объединен с R^{b2} или R^{b5} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, - OR^a , - NHR^a и - SR^a , или объединен с R^{b1} or R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, - OR^a , - NHR^a и - SR^a , или объединен с R^{b2} or R^{b4} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b4} выбран из группы, состоящей из H или галогена, или объединен с R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

каждый из R^{b5} и $R^{b5'}$ независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 алкил-C(O)-, C_1 - C_8 гидроксиалкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-N-(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_4 алкил-SO₂- C_1 - C_8 алкил-, NH₂-SO₂- C_1 - C_8 алкил-, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 гидроксиалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C_1 - C_8 гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкил-, или

R^{b5} и $R^{b5'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH-C₁-C₄ алкила, -N(C₁-

C_4 алкил)₂, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -NH-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - C_1 - C_8 аминоалкил- и C_1 - C_8 аминоалкила; или

$R^{b5'}$ представляет собой H, а R^{b5} объединен с R^{b1} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

при этом циклоалкильная, карбоцикловая, гетероциклоалкильная, гетероцикловая, фенильная и гетероарильная части R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , R^{b5} и $R^{b5'}$ замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁₋₄ алкила, -NH₂, -NHC₁₋₄ алкила и -N(C₁₋₄ алкил)₂; и

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила.

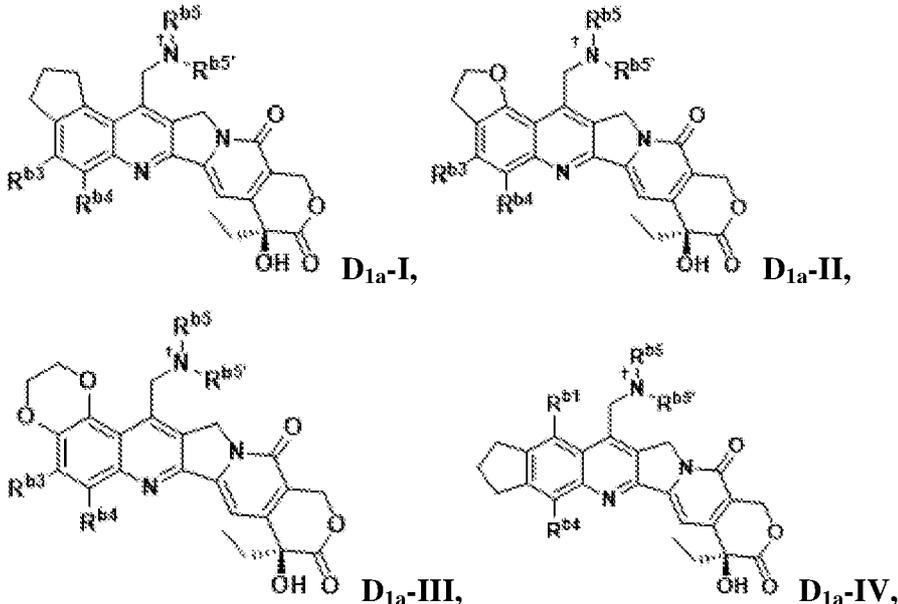
B56. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления B55, где по меньшей мере один из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} представляет собой галоген.

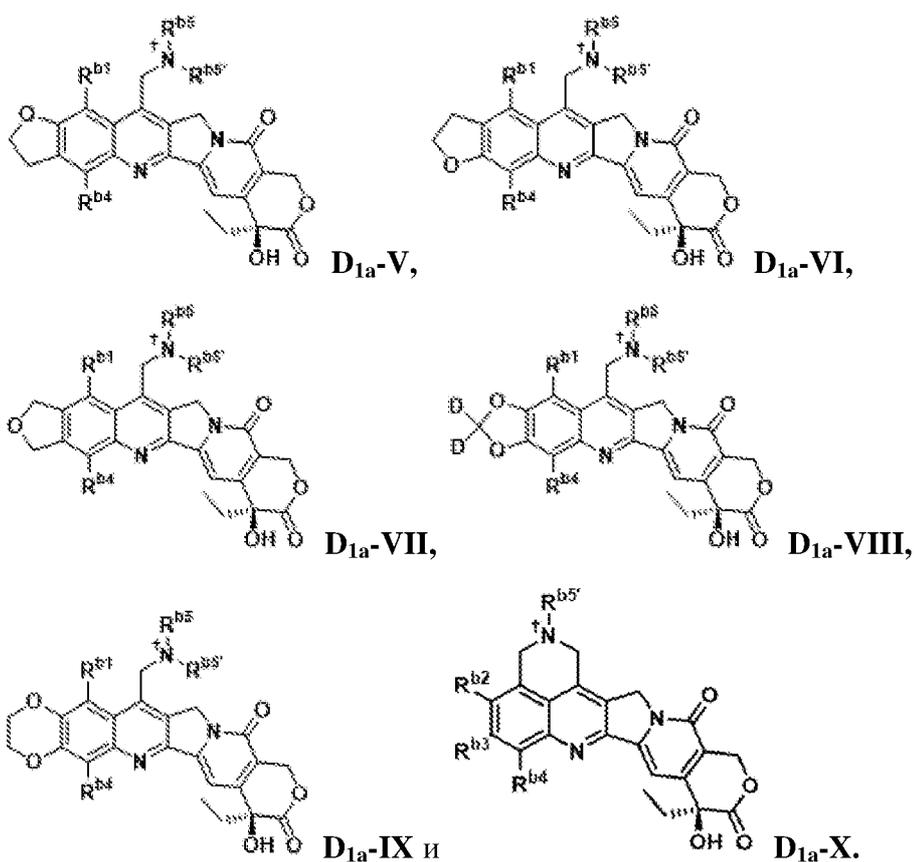
B57. Соединения лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления B55 или варианту осуществления B56, где по меньшей мере один из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} представляет собой C_1 - C_6 алкил.

B58. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления B55-B57, где по меньшей мере один из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} представляет собой -OR^a, а R^a представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

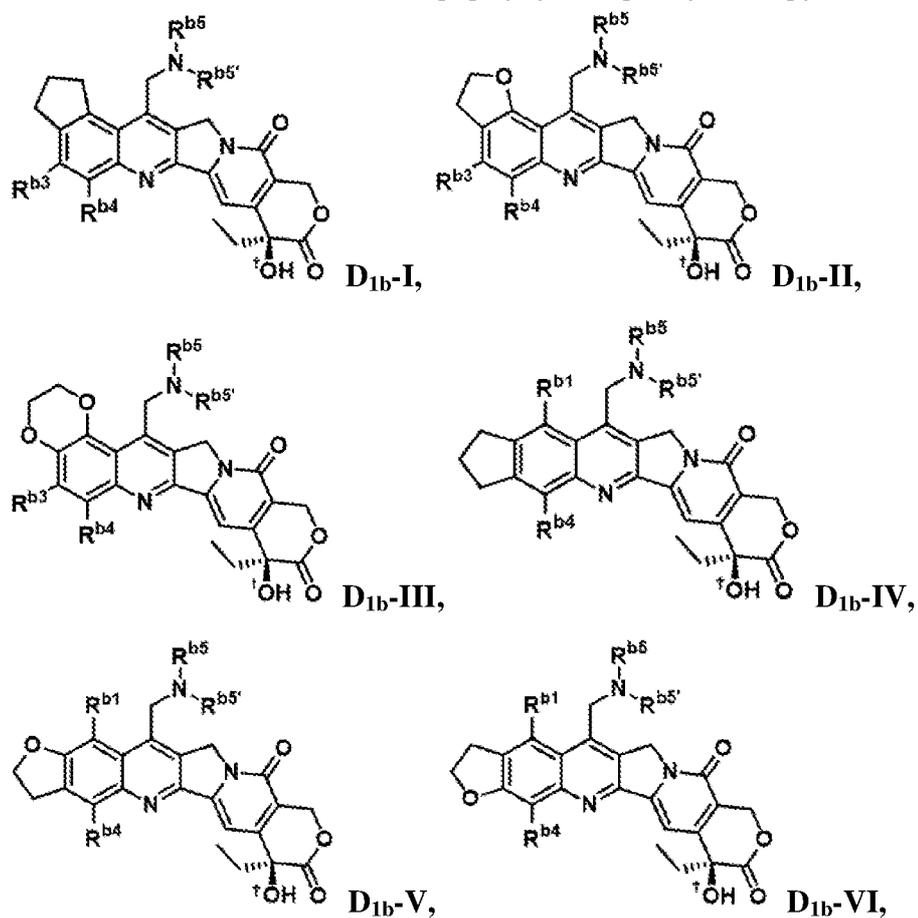
B59. Соединения лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления B55-B58, где каждый из R^{b5} и $R^{b5'}$ представляет собой H.

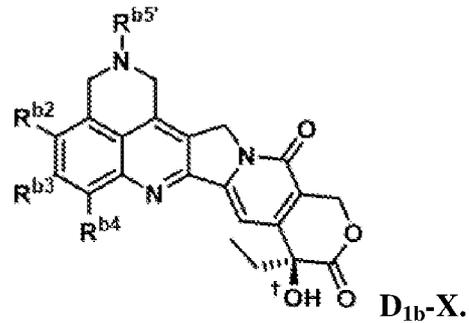
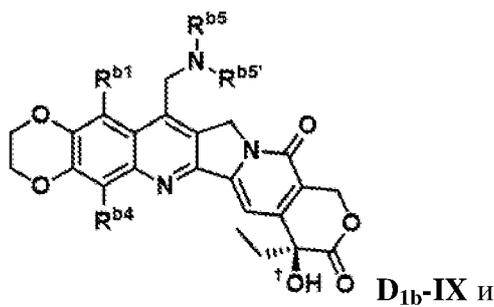
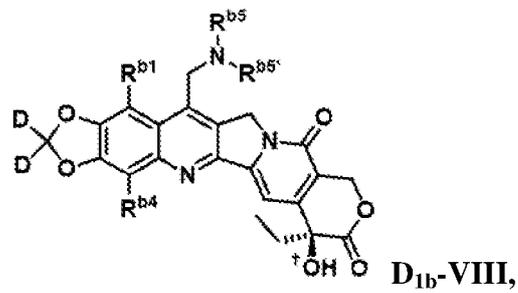
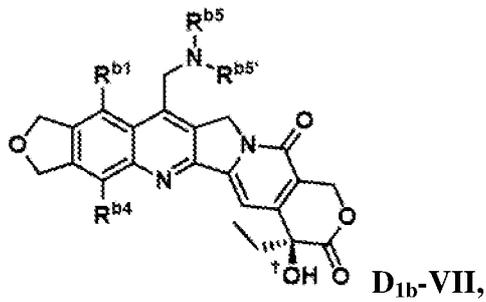
B60. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления B51-B54, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



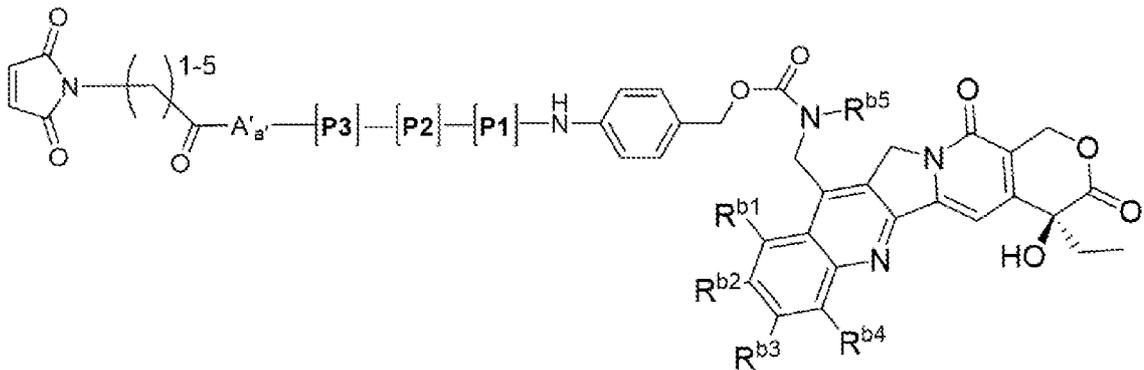


В61. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления В51-В53, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



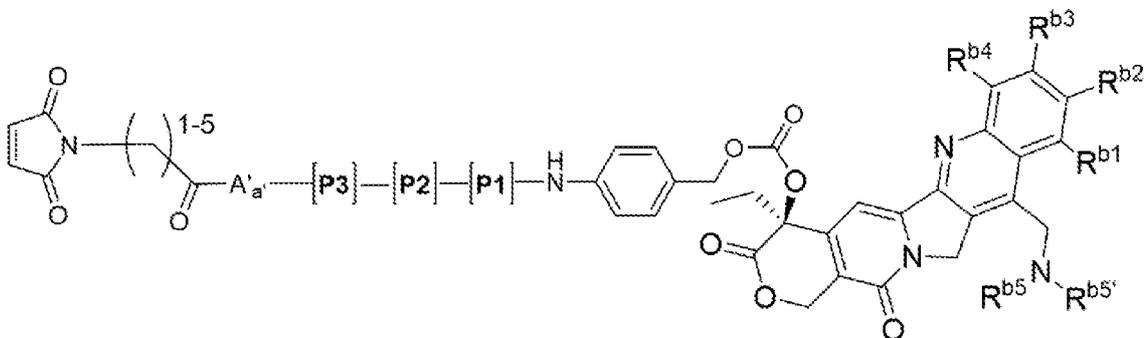


В62. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления В51, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



или его соль, где
нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует.

В63. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления В51, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



или его соль, где
нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует.

В64. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления В51-В63 или ее фармацевтически приемлемая соль, где пептидное

расщепляемое звено представляет собой трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом:

аминокислота P3 трипептида находится в D-аминокислотной конфигурации;

одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью ниже чем у лейцина; и

другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной.

В65. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления В51-В64, где аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala.

В66. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления В51-В65, где одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH.

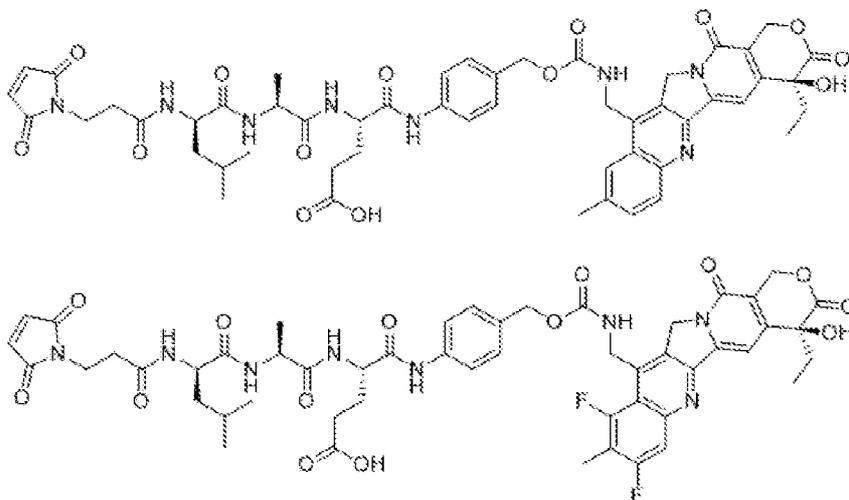
В67. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления В51-В66, где аминокислота P2 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а аминокислота P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH.

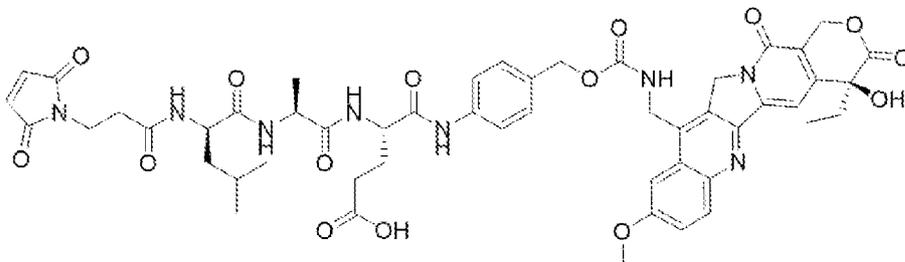
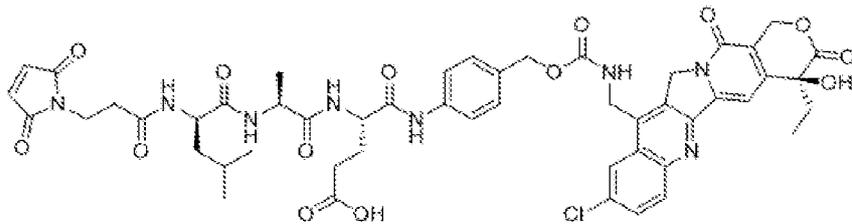
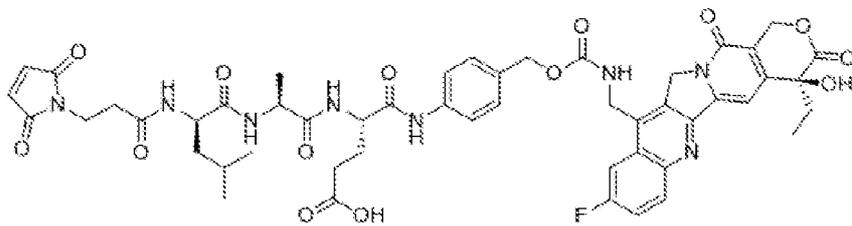
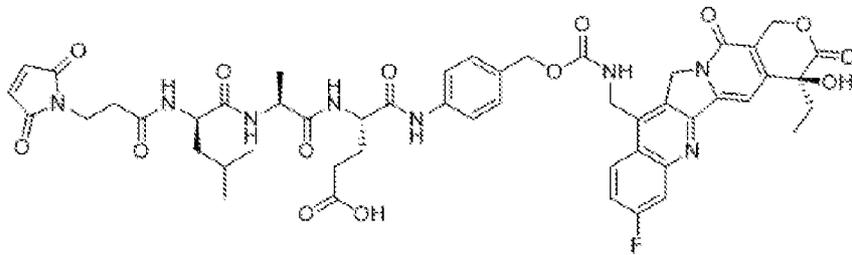
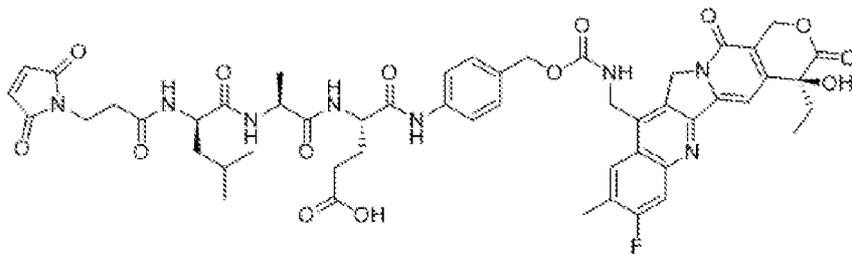
В68. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления В51-В67, где -P2-P1- представляет собой -Ala-Glu- или -Ala-Asp-.

В69. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления В51-В68, где -P3-P2-P1- представляет собой -D-Leu-Ala-Asp-, -D-Leu-Ala-Glu-, -D-Ala-Ala-Asp- или -D-Ala-Ala-Glu-.

В70. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов осуществления В51-В66, где аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala, аминокислота P2 представляет собой Ala, Glu или Asp, а аминокислота P1 представляет собой Ala, Glu или Asp.

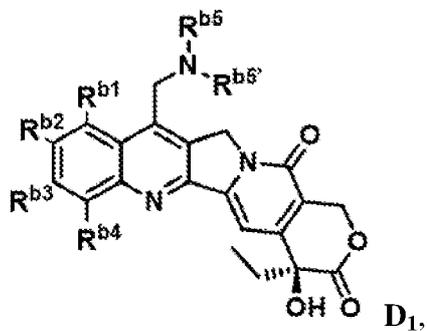
В71. Соединение лекарственный препарат-линкер по варианту осуществления В51, отличающееся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:





или

или его соль.

В72. Соединение по формуле **D₁**:

или его соль,

где R^{b1} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкенила, (C_6 - C_{12} арил)- C_1 - C_6 алкенил-, необязательно замещенных -

OR^a , $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, или объединен с R^{b2} or R^{b5} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, или объединен с R^{b1} or R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NHR^a$ и $-SR^a$, или объединен с R^{b2} or R^{b4} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b4} выбран из группы, состоящей из H или галогена, или объединен с R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

каждый из R^{b5} и $R^{b5'}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гидроксиалкила, C_1-C_8 аминоалкила, $(C_1-C_4$ алкиламино)- C_1-C_8 алкил-, N, N-(C_1-C_4 гидроксиалкил)(C_1-C_4 алкил)амино- C_1-C_8 алкил-, N, N-ди(C_1-C_4 алкил)амино- C_1-C_8 алкил-, N-(C_1-C_4 гидроксиалкил)- C_1-C_8 аминоалкил-, C_1-C_8 алкил-C(O)-, C_1-C_8 гидроксиалкил-C(O)-, C_1-C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3-C_{10} циклоалкила, $(C_3-C_{10}$ циклоалкил)- C_1-C_4 алкил-, C_3-C_{10} гетероциклоалкила, $(C_3-C_{10}$ гетероциклоалкил)- C_1-C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1-C_4 алкил-, дифенил- C_1-C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1-C_4 алкил-, C_1-C_6 алкокси-C(O)- C_1-C_8 аминоалкил-, C_1-C_6 алкокси-C(O)-N-(C_1-C_4 алкил)амино- C_1-C_8 алкил-, C_1-C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C_1-C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1-C_8 алкил-, C_1-C_4 алкил-SO₂- C_1-C_8 алкил-, NH₂-SO₂- C_1-C_8 алкил-, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1-C_4 гидроксиалкил-, C_1-C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1-C_8 алкил-, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C_1-C_8 гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкил-, или

R^{b5} и $R^{b5'}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH- C_1-C_4 алкила, -N(C_1-C_4 алкил)₂, C_1-C_6 алкокси-C(O)-NH-, C_1-C_6 алкокси-C(O)- C_1-C_8 аминоалкил- и C_1-C_8 аминоалкила; или

$R^{b5'}$ представляет собой H, а R^{b5} объединен с R^{b1} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

при этом циклоалкильная, карбоцикловая, гетероциклоалкильная, гетероцикловая, фенильная и гетероарильная части R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{b4} , R^{b5} и $R^{b5'}$ замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C_1-C_4 алкил)₂; и

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила.

V73. Соединение по варианту осуществления V72 или его соль, где по меньшей мере один из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} представляет собой галоген.

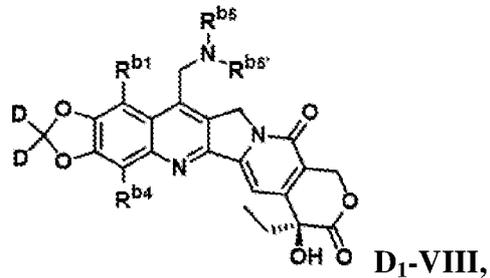
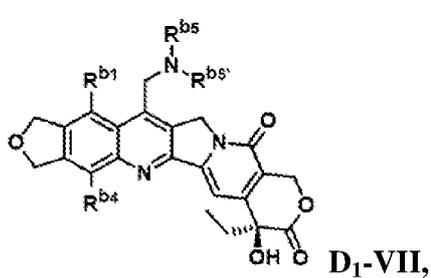
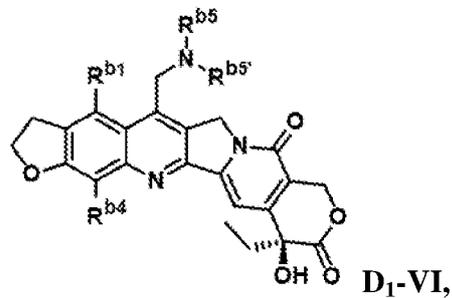
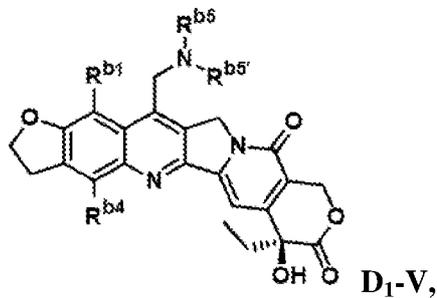
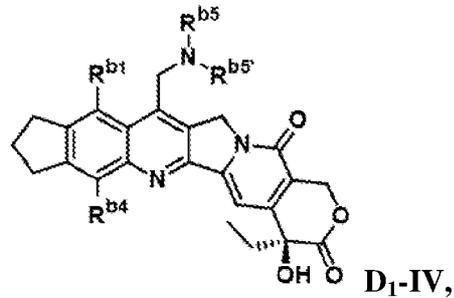
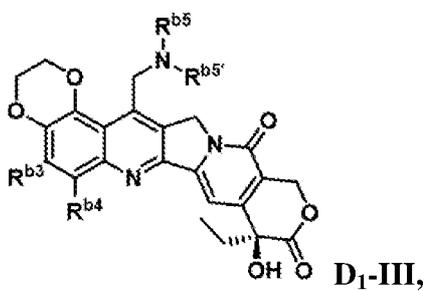
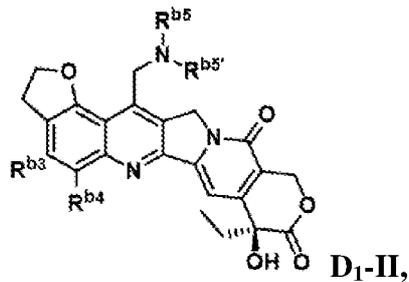
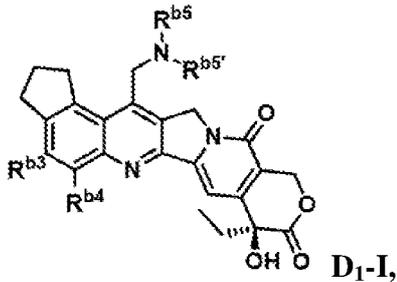
V74. Соединения по варианту осуществления V72 или варианту осуществления V73, или его соль, где по меньшей мере один из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} и R^{b4} представляет собой C_1-

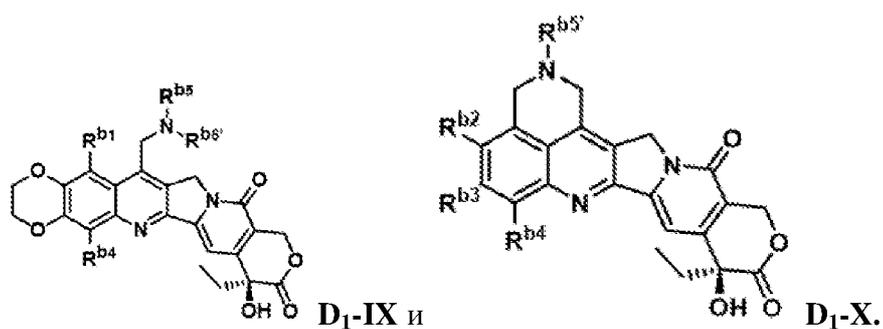
C₆ алкил.

В75. Соединение по любому из вариантов осуществления В72-В74 или его соль, где по меньшей мере один из R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} и R^{b4} представляет собой -OR^a, а R^a представляет собой H или C₁-C₆ алкил.

В76. Соединение по любому из вариантов осуществления В72-В75 или его соль, где каждый из R^{b5} и R^{b5'} представляет собой H.

В77. Соединение по варианту осуществления В72-В76 или его соль, причем соединение имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



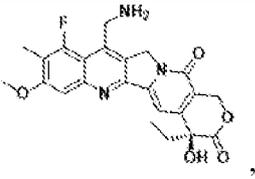
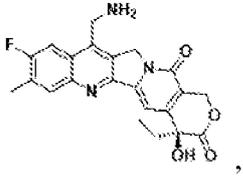
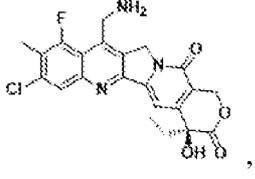
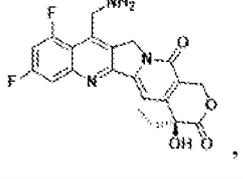
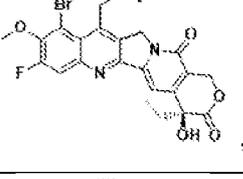
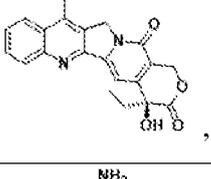
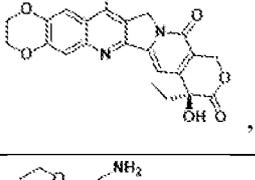
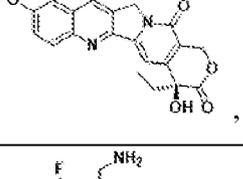
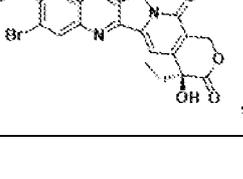


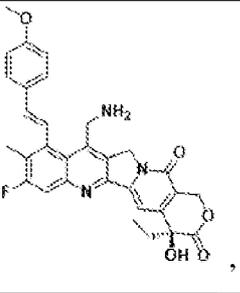
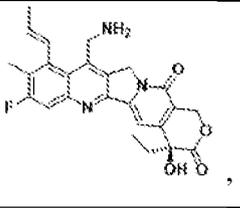
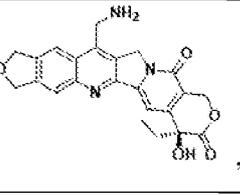
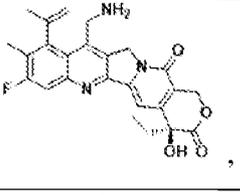
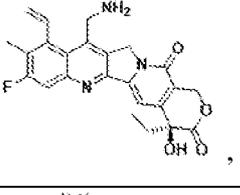
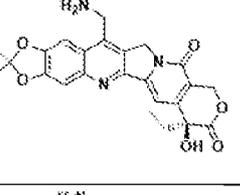
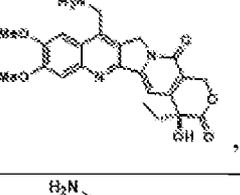
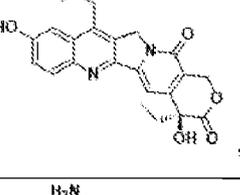
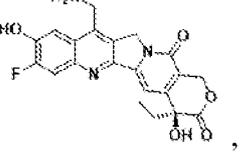
В78. Соединение по варианту осуществления В72 или его соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из:

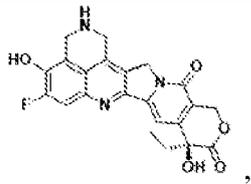
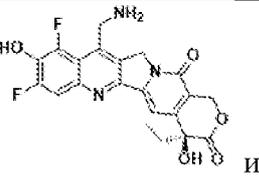
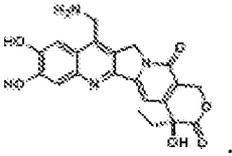
№ соединения	СТРУКТУРА
2a	
2b	
2c	
2d	
2e	
2f	
2g	

2h	
2i	
2j	
2k	
2l	
2m	
2n	
2o	
2p	

2q	
2r	
2s	
2t	
2u	
2v	
2w	
2x	
2y	

2z	
2aa	
2ab	
2ac	
2ad	
2ae	
2af	
2ag	
2ah	

2ai	
2aj	
2ak	
2al	
2am	
2an	
2ao	
3a	
3b	

3c	
3d	
3e	

ПРИМЕРЫ

Примеры 1-19

[866] **Общая информация.** Следующая информация относится к процедурам синтеза и экспериментам, описанным в примерах 1-19, если не указано иное. Все коммерчески доступные безводные растворители использовали без дополнительной очистки. Систему УВЭЖХ-МС, которую использовали для получения характеристик трипептидных соединений лекарственный препарат-линкер, состояла из масс-детектора Waters SQ, соединенного с Acquity Ultra Performance LC, оснащенной Acquity UPLC ВЕН C18, 130 Å, 1,7 мкм, 2,1×50 мм, обращенно-фазовой колонкой, или Waters Cortecs UPLC C18, 90 Å, 1,6 мкм, 2,1×50 мм. Кислая подвижная фаза (0,1% муравьиная кислота) состояла из градиента от 3% ацетонитрила/97% воды до 100% ацетонитрила (скорость потока=0,5 мкл/мин). Система УВЭЖХ-МС 2 состояла из масс-спектрометра Waters Xevo G2 ToF, соединенного с Waters Acquity H-Class Ultra Performance LC, оснащенной обращенно-фазовой колонкой Acquity UPLC ВЕН C18 2,1×50 мм, 1,7 мкм. Препаративную ВЭЖХ проводили на бинарном градиентном модуле Waters 2545 с фотодиодным матричным детектором Waters 2998 или Teledyne ISCO ACCQPrep HP150. Трипептидные соединения лекарственный препарат-линкер очищали на 250 мм ЖХ колонке C12 Phenomenex Synergi™ 4 мкм Max-RP 80 Å, соответствующего диаметра, элюируя 0,1% трифторуксусной кислотой в воде (растворитель А) и 0,1% трифторуксусной кислотой в ацетонитриле (растворитель В). Способы очистки в общем случае состояли из линейных градиентов от растворителя А до растворителя В, с изменением от 90% водного растворителя А до 10% растворителя А. The скорость потока устанавливали в соответствии с возможностями колонки с мониторингом на 220 нм. ЯМР-спектральные данные получали на 400 МГц спектрометре Varian Mercury. Химические сдвиги (δ) приведены в м. д. относительно TMS. Постоянные спин-спинового взаимодействия (J) приведены в герцах.

[867] **In vitro цитотоксичность.** Цитотоксичность трипептидного конъюгата антитело - лекарственный препарат измеряли с помощью анализа клеточной

пролиферации, используя протокол, описанный в Promega Corp. Technical Bulletin TB288; and Mendoza et al., 2002, Cancer Res. 62:5485-5488), способы которого в явном виде включены в данный документ посредством ссылки. Вкратце, 40 мкл аликвоту клеточной культуры, содержащую около 400 клеток в среде, вносили в каждую лунку 384-луночного планшета с непрозрачными стенками. 10 мкл аликвоту свободного препарата конъюгата лиганд-лекарственный препарат добавляли в экспериментальные лунки и инкубировали в течение 96 ч, а затем уравнивали при комнатной температуре в течение приблизительно 30 минут, после чего в каждую лунку добавляли объем реагента CellTiter-Glo™, эквивалентный по объему присутствующей клеточной культуральной среде. Содержимое смешивали в течение 2 минут на орбитальном шейкере для индукции лизиса клеток и инкубировали планшет при комнатной температуре в течение 10 минут, чтобы стабилизировать сигнал люминесценции для записи.

[868] **Анализ флуоресценции.** В 384-луночный планшет добавляли смесь гомогената опухолевой или нормальной ткани и цитратного буфера (100 мМ, рН 4,5; 9 мкл), а потом - флуоресцентно меченное библиотечное соединение (1 мкл; растворенное в 50% MeCN). Реакционную смесь инкубировали при 37°C и несколько раз считывали флуоресценция (возбуждение на 330 нм, испускание на 450 нм) в течение 6-часового периода. Кратность изменения флуоресценции определяли путем деления значения флуоресценции в каждый момент времени на фоновую флуоресценцию без добавления гомогената.

[869] **Конъюгация.** Антитело частично восстанавливали, используя соответствующие эквиваленты ТСЕР, в соответствии с процедурой из US 2005/0238649, которая в явном виде включена в данный документ посредством ссылки. Вкратце, антитело в фосфатно-солевом буфере с 2 мМ ЭДТА, рН 7,4, обрабатывали 2,1 экв. ТСЕР и затем инкубировали при 37 С в течение 45 минут. Значение тиол/Ав проверяли с помощью реакции восстановленного антитела с соединением 1 и используя хроматографию с гидрофобным взаимодействием для определения нагрузки.

[870] Трипептидные соединения лекарственный препарат-линкер на основе ауристатины конъюгировали с частично восстановленным антителом, используя способ из US 2005/0238649, которая в явном виде включена в данный документ посредством ссылки. Вкратце, соединение лекарственный препарат-линкер (50% избыток) в ДМСО добавляли к восстановленному антителу в ФСБ с ЭДТА вместе с дополнительным количеством ДМСО до общего содержания реакционного растворителя 10-20%. Через 30 минут при температуре окружающей среды добавляли избыток QuadraSil MP™, чтобы погасить все непрореагировавшие малеимидные группы. Затем полученный конъюгат антитело - лекарственный препарат очищали и проводили замену буфера путем обессоливания, используя смолу Sephadex G25 в буфере ФСБ, и хранили при -80°C до дальнейшего использования. Концентрацию белка полученной композиции ADC определяли на 280 нм. Соотношение лекарственный препарат-линкер (DAR) конъюгата определяли с помощью хроматографии с гидрофобным взаимодействием.

[871] **Цитотоксичность in vivo.** Раковые клетки имплантировали мышам. После того, как объем опухолей достигал 100 мм^3 , из восстановленного антитела готовили ADC и вводили трипептидное соединение лекарственный препарат-линкер посредством внутривентриальной инъекции. Затем размер опухолей измеряли дважды в неделю до конца исследования.

[872] **Гомогенизация ткани.** Нормальную ткань или опухолевую ткань из мышинных ксенотрансплантатов суспендировали в буфере (50 mM Трис, 150 mM KCl, pH 7,0) и добавляли в пробирку, содержащую гранулы для лизиса Matrix D (mpbio). Ткань гомогенизировали с помощью гомогенизатора Precellys™ 24. Гомогенизированный образец центрифугировали при 1000 xg в течение 10 мин, а полученный супернатант собирали и замораживали при -80°C до дальнейшего использования.

[873] **Определение токсичности.** Каждое трипептидное соединение лекарственный препарат-линкер приводили в реакцию с восстановленным не связывающим антителом для получения не связывающего контрольного ADC, и вводили в/в самкам крыс линии Спрег - Доули при различных концентрациях. Животных умерщвляли в день 4 или 28 после введения.

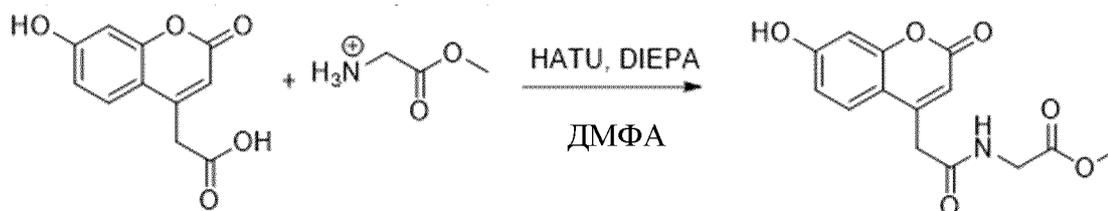
Пример 1: Получение п-азидобензилового спирта (Az-РАВА)

[874] В круглодонную колбу добавляли п-аминобензиловый спирт (100 моль %), суспендированный в 5 M HCl (5 мл на г РАВА). Колбу охлаждали до 4°C с последующим покапельным добавлением водного NaNO_2 (150 моль %; 20 мл на грамм РАВА). Затем добавляли NaN_3 , а реакцию нагревали до комнатной температуры и инкубировали в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили в насыщенном растворе NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Экстракт сушили MgSO_4 и концентрировали. Продукт очищали, используя градиент EtOAc/гексаны (6%-42% EtOAc) с колонкой SNAP-KP-Sil Biotage с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого материала (выход 90%). ^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО) δ 7,38-7,35 (C=CH, д, 2H), 7,11-7,07 (C=CH, д, 2H), 5,25-5,22 (OH, м, 1H), 4,50-4,46 (CH₂, д, 2H)

Пример 2: Получение п-азидобензилбромида.

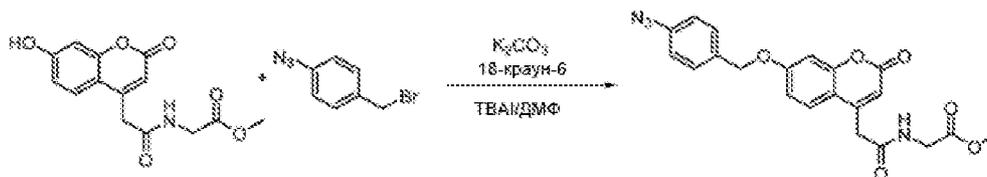
[875] В круглодонную колбу добавляли Az-РАВА (100 моль %), растворенный в хлороформе, в атмосфере азота. В раствор каплями добавляли PBr_3 (120 моль %). Реакционную смесь инкубировали в течение 2 ч, после чего ее разводили CHCl_3 и промывали 1 M HCl, а потом соевым раствором. Экстракт сушили MgSO_4 и концентрировали. Продукт очищали, используя градиент EtOAc/гексаны (6%-42% EtOAc) с колонкой SNAP-KP-Sil Biotage с получением указанного в заголовке соединения с выходом 75%.

Пример 3: Получение метил (2-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-4-ил)ацетил)глицината (HO-Coum-Gly-OMe).



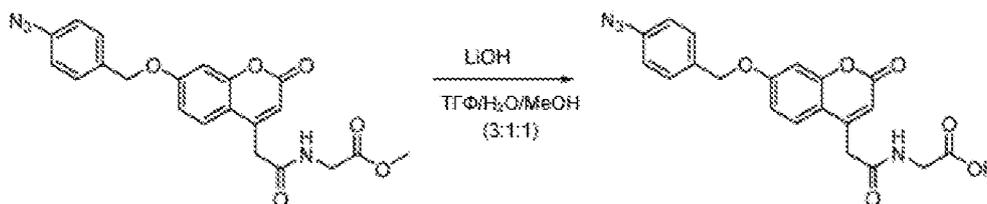
[876] В сцинтилляционный флакон добавляли Н-Gly-ОМе (300 моль %), растворенный в ДМФ и ДИПЭА (350 моль %). В этот флакон добавляли 2-(6-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-4-ил)уксусную кислоту (100 моль %). Затем добавляли ДМФ, пока оба реагента полностью не растворялись. Затем добавляли NATU (110 моль %), а потом ДИПЭА (110 моль %) и перемешивали реакцию смесь в течение 45 мин. После этого реакцию смесь разводили в EtOAc и промывали 200 мМ HCl. Водный слой обратно экстрагировали 3х EtOAc. Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое очищали с выходом 80% из кипящего изопропилового спирта.

Пример 4: Получение метил (2-(7-((4-азидобензил)окси)-2-оксо-2Н-хромен-4-ил)ацетил)глицината (Az-PAVE-Coum-Gly-ОМе)



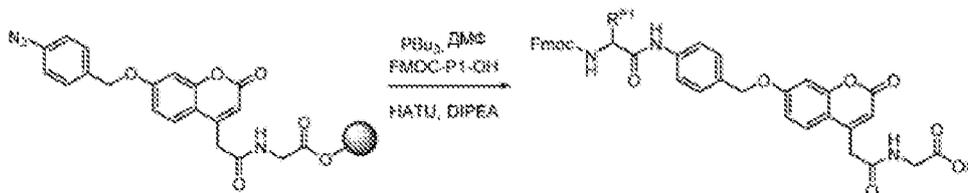
[877] В круглодонную колбу добавляли HO-Coum-Gly-ОМе (300 моль %), K₂CO₃ (150 моль %) и 18-краун-6 эфир (200 моль %), суспендированный в ДМФ. Через 15 мин интенсивного перемешивания медленно добавляли Az-PAV-Br (100 моль %), полученный в соответствии с примером 2, в 4 отдельных аликвотах. В полученный раствор добавляли тетрабутиламмония йодид (15 моль %), который затем перемешивали в течение 16 ч. После этого реакцию смесь разводили в EtOAc и промывали 200 мМ HCl и солевым раствором. Отделенный органический слой сушили MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного материала, который использовали без дополнительной очистки.

Пример 5: Получение (2-(7-((4-азидобензил)окси)-2-оксо-2Н-хромен-4-ил)ацетил)глицина (Az-PAVE-Coum-Gly-ОН)



[878] В круглодонную колбу добавляли неочищенный Az-РАВЕ-Coum-Gly-OMe (100 моль %) в ТГФ (20 мл на 500 мг). В флакон добавляли MeOH (6 мл на 500 мг) и H₂O (6 мл на 500 мг). После этого добавляли LiOH (200 моль %) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч, после чего реакционную смесь разводили EtOAc и дважды промывали 200 мМ HCl. Отделенный органический слой сушили MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения с выходом 88%. ¹H-ЯМР (d₇-DMФ) δ 8,80 (NH, т, 1H), 8,03-8,01 (C=CH, д, 1H), 7,80-7,77 (C=CH, д, 2H), 7,38-7,36 (C=CH, д, 2H), 7,25 (C=CH, с, 1H), 7,24-7,20 (C=CH, д, 1H), 6,58 (C=CH, с, 1H), 5,47 (CH₂, с, 2H), 4,14 (CH₂, д, 2H), 4,08 (CH₂, с, 2H).

Пример 6: Получение P1-РАВЕ-Coum-Gly-OH, где P1=Fmoc-Leu-OH, Fmoc-D-Leu-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Cit-OH, Fmoc-Nal-OH, Fmoc-Tyr(All)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Lys(Mtt)-OH, Fmoc-Thr(Trt)-OH, Fmoc-Glu(O-2-PhiPr)-OH, где Cit представляет собой цитруллин, а Nal представляет собой аланин, в котором его метильная боковая цепь замещена нафт-1-илом.

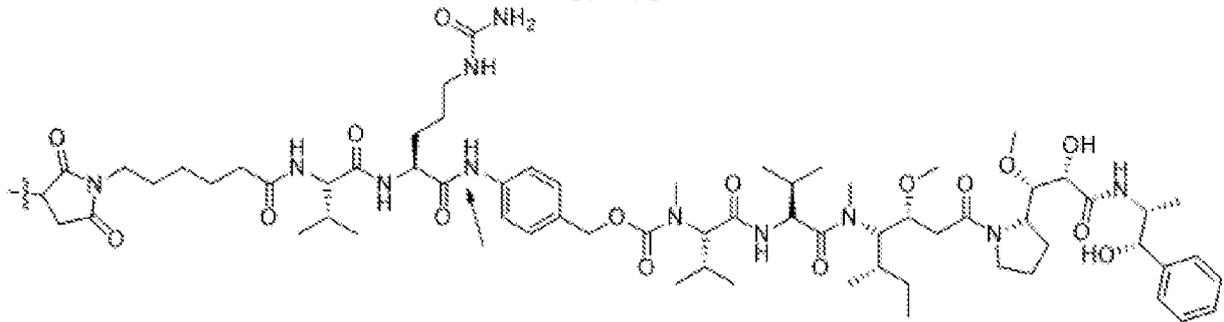


[879] В смолу (2-хлор-тритил хлорид или кислоту Ринка; 100 моль %), набухшую в сухом ДХМ, добавляли Az-РАВЕ-Coum-Gly-OH (300 моль %) и ДИПЭА (310 моль %), растворенные в сухом ДХМ. После перемешивания в течение 2 ч раствор вытесняли, а смолу промывали ДХМ. В открытую круглодонную колбу добавляли Az-РАВЕ-Coum-Gly-O-связанную смолу, набухшую в DMФ, с последующим добавлением R₃Bu₃ (250 моль %) и ДИПЭА (250 моль %). После перемешивания в течение 2 ч раствор вытесняли, а смолу промывали DMФ, ДХМ и Et₂O и сушили в течение ночи в вакууме. В флакон добавляли Fmoc-P1-OH (600 моль %) и NATU (600 моль %), растворенные в DMФ, а потом ДИПЭА (800 моль %). Смесь перемешивали на вортексе в течение 1 мин, а затем добавляли в предварительно синтезированную активированную R₃Bu₃ Az-РАВЕ-Coum-Gly-O-связанную смолу (смола на основе кислоты Ринка Fmoc-Lys(Trt)-OH, Fmoc-Thr(Trt)-OH и Fmoc-Glu(O-2-PhiPr), смола на основе 2-хлор-тритила для всех остальных аминокислот), набухшую в DMФ. После перемешивания в течение 2 ч раствор вытесняли, а смолу промывали DMФ и ДХМ. Fmoc-P1-РАВЕ-Coum-Gly-OH отщепляли от смолы, используя 0,2% ТФУ в ДХМ (для смолы на основе кислоты Ринка) или 5% ТФУ в ДХМ (для смолы на основе 2-хлор-тритила) и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ.

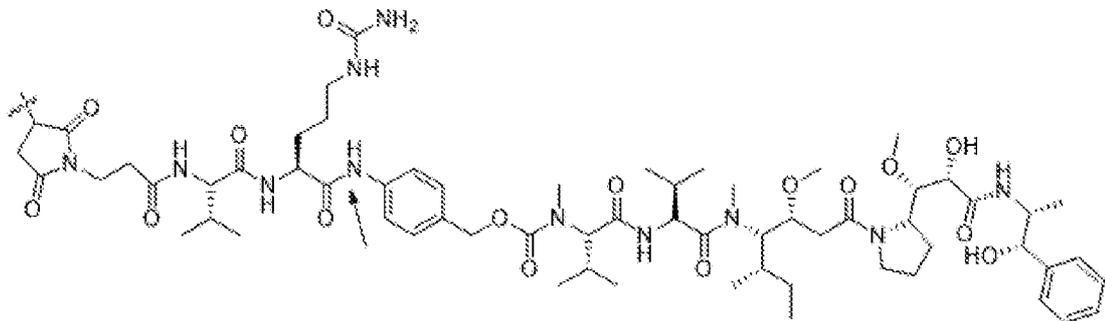
Пример 7: Получение и скрининг библиотеки трипептидов.

[880] Дипептидные конъюгаты, которые были разработаны ранее, были сконструированы так, чтобы их расщеплял катепсин В, который является лизосомальной протеазой, которая повышена в раковых клетках по сравнению с нормальными клетками

того же типа. Типовые сравнительные дипептидные конъюгаты имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер, в которых лекарственное звено представляет собой остаток MMAE с одной из следующих структур.

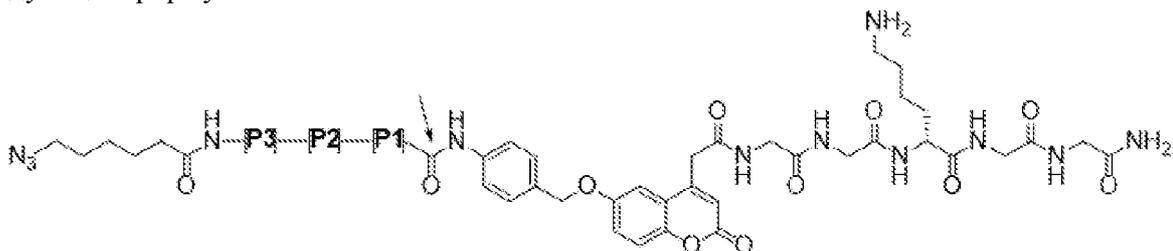


mc-val-cit-PABC-MMAE



mp-val-cit-PABC-MMAE

[881] где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к атому серы из лигандного звена, а стрелка указывает предположительное место протеолитического расщепления. Хотя она является более специфической в отношении катепсина В, другие лизосомальные протеазы остаются способными расщеплять эту связь. Чтобы найти пептидные последовательности, более специфические в отношении протеаз с повышенными уровнями в раковой ткани по сравнению с протеазами нормальной ткани, в которой нежелательная цитотоксичность в отношении нормальных клеток в этой ткани связана с нежелательным явлением, когда вводят эффективное количество сравнительного конъюгата, имеющего дипептидные фрагменты лекарственный препарат-линкер, синтезировали содержащие трипептиды соединения с тушением флуоресценции. Члены этой библиотеки являются моделями для фрагментов лекарственный препарат-линкер, в которых флуоресцентный тег замещает лекарственное звено, и вместе представлены следующей формулой:



[882] В вышеприведенной структуре конъюгированный фрагмент кумарина является нефлуоресцентным. После протеолитического расщепления указанной амидной

связи происходит высвобождение свободного кумарин-содержащего соединения, которое теперь является флуоресцентным. Фрагмент Gly-Gly-D-Lys-Gly свободного кумарин-содержащего соединения является артефактом способа, которым конструировали библиотеку и который описан ниже в данном документе. Азид обеспечивает «ручку» для присоединения к лигандному звену за счет диполярного циклодобавления азиды с подходящим алкиленовым фрагментом, внесенным в лигандное звено.

[883] Библиотеку конструировали, используя неароматические гидрофобные аминокислоты Ala, Leu, Pro и D-Leu, заряженные аминокислоты Glu и Lys, незаряженные гидрофильные аминокислоты Thr, Met и цитруллин и гидрофобные ароматические аминокислоты Phe, Tyr (изначально в виде аллокс-защищенной аминокислоты) и Nal (нафтил-1-ил аланин). Таким образом, библиотека содержит 1728 разных членов. Когда Met находится в позиции P1, метилсульфидная группа его боковой цепи подвергается спонтанному окислению до сульфоксида так, что позицию P1 занимает Met(O). Когда Met находится в позиции P2 или P3, получали смесь трипептидов, содержащую Met и Met(O).

[884] Членов библиотеки синтезировали на целлюлозной подложке в соответствии со способом по Hilpert, K. et al. in «Peptide arrays on cellulose support: SPOT synthesis, a time and cost efficient method for synthesis of large numbers of peptides in a parallel and addressable fashion», Nature Protocols (2007) 2(6): 1333-1349, который в явном виде включен в данный документ посредством ссылки с одной важной модификацией. В этой модификации используют крупно-перфорированную целлюлозную бумагу так, что синтез каждого члена библиотеки происходит на четко определенном круглом диске. После синтеза SPOT каждый круглый участок, который отдельно содержит дискретного члена библиотеки, выдавливают с помощью многоканальной пипетки в отдельные лунки микротитровального планшета. Затем микротитровальный планшет помещают в камеру с аммиаком для расщепления содержащих трипептид модельных соединений с целлюлозных дисков. Затем расщепленные соединения переносят в свежий микротитровальный планшет после солиubilизации каждого в 50% водном ацетонитриле. Затем содержимое лунок оценивали в отношении восприимчивости к протеолизу гомогенатом опухолевой ткани по сравнению со сравнительным пептидным соединением лекарственный препарат-линкер, имеющим дипептид val-cit, который замещали трипептидами -[P1]-[P2]-[P3]- из библиотеки соединений лекарственный препарат-линкер, путем измерения флуоресценции в каждой из лунок библиотеки после приведения в контакт с гомогенатом опухолевой или нормальной ткани и деления ее на флуоресценцию, полученную для расщепления гомогенатом опухолевой или нормальной ткани сравнительного содержащего дипептид соединения лекарственный препарат-линкер.

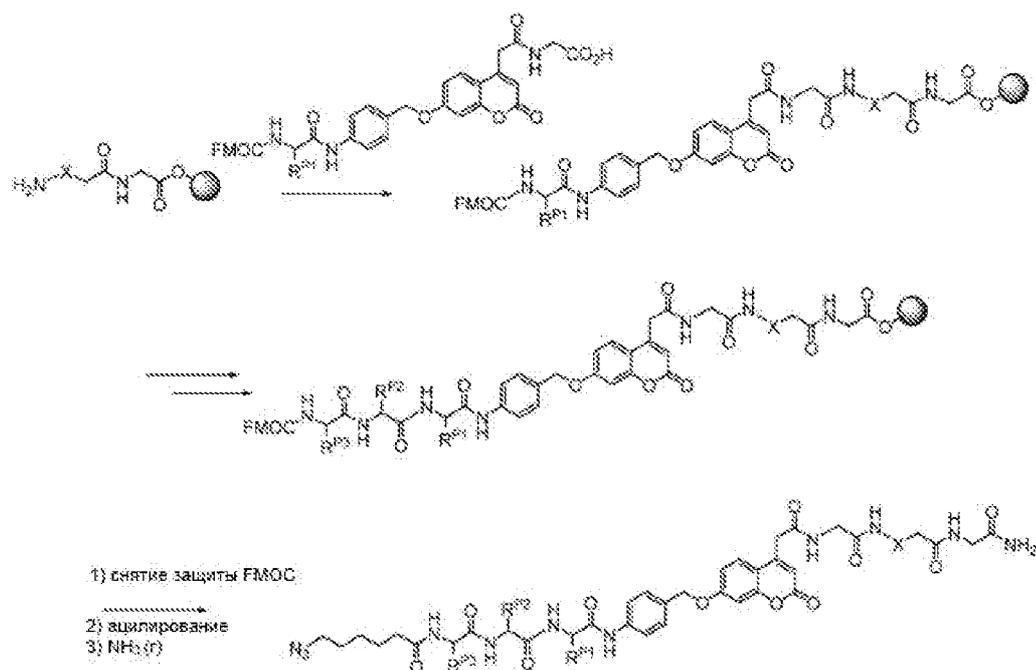
[885] Рабочее предположение состоит в том, что большее соотношение протеолиза в опухолевой ткани и нормальной ткани чем полученное для сравнительного соединения лекарственный препарат-линкер, которое указывает на более быстрое расщепление в опухолевой ткани или более медленное расщепление в нормальной ткани библиотечного

соединения лекарственный препарат-линкер по сравнению с содержащим дипептид соединением лекарственный препарат-линкер, будет транслироваться в большую селективность в отношении протеолиза опухолевой ткани по сравнению с протеолизом гомогенатом нормальной ткани того же вида, при этом цитотоксичность в отношении нормальных клеток ткани сравнительного конъюгата, содержащего это соединение в виде дипептидного фрагмента лекарственный препарат-линкер, является причиной нежелательного явления, связанного с введением эффективного количества сравнительного конъюгата нуждающемуся в этом субъекту. Для специалиста в данной области техники будет понятно, что такая корреляция может не сохраняться для каждого члена библиотеки и что повышение протеолиза, наблюдаемое для содержащего трипептид соединения лекарственный препарат-линкер, связано не только с тем, что трипептид является лучшим сайтом распознавания для катепсина В, но по меньшей мере частично связано с улучшенной реактивностью в отношении других протеаз, уровни которых также повышены в опухолевой ткани.

[886] Химическую группу FMOC использовали для получения фрагмента Gly-D-Lys-Gly-Gly, ковалентно присоединенного к твердой целлюлозной подложке, где гидроксильные группы целлюлозы перфорированной лазером целлюлозной бумаги сначала модифицировали сложными глициновыми эфирами. Затем группу FMOC удаляли для получения свободного амина, который подтверждали с помощью pH-чувствительного индикатора. Далее добавляли аминокислоты и повторяли процесс. Для совместимости с 96-луночным микротитровальным планшетом перфорированные лазером диски имели диаметр 6 мм, куда добавляли 1 мкл аликвоты растворов FMOC-защищенных аминокислот.

[887] FMOC-P1-PAVE-Coum-Gly-OH, полученный в соответствии с примером 6, затем присоединяли к свободной аминогруппе остатка NH₂- Gly-Lys-Gly-Gly- (SEQ ID NO: 890). Ключевым этапом в последовательности реакций в примере 6 является восстановление связанного со смолой азидного промежуточного соединения, которое обеспечивает промежуточное соединение иминофосфоронана, которое является достаточно стабильным в отношении самоуничтожения, чтобы могла произойти реакция сочетания с первой поступающей FMOC-аминокислотой. Затем добавляли аминокислоты P2 и P3 с помощью стандартной химии FMOC с последующим ацилированием свободной аминогруппы остатка P3 со снятой защитой с получением связанного со смолой библиотечного соединения, которое отщепляли от смолы, используя камеру с газообразным аммиаком. На схеме 1 R^{P1}, R^{P2} и R^{P3} представляют собой аминокислотные боковые цепи аминокислотных остатков P1, P2 и P3, соответственно, а X представляет другие аминокислоты в пентапептиде NH₂-Gly-Gly-D-Lys-Gly-Gly-, который связывает флуоресцентно меченный трипептид с твердой целлюлозной подложкой.

Схема 1. Получение флуоресцентно меченных библиотечных соединений



[888] Результаты в таблице 3А приведены для первых 20 трипептидных последовательностей, в которых нормализованное соотношение флуоресценции вследствие протеолиза гомогенатом опухолевой и нормальной ткани составляет более 2,5.

[889] Нормализованное значение флуоресценции для протеолиза опухолевым гомогенатом представляет собой среднее значение для гомогенатов опухолевой ткани, полученных из четырех мышинных ксенотрансплантатных моделей. Расчет этих нормализованных значений описан ниже в таблице 3А.

[890] Нормализованные значения флуоресценции для нормальной ткани получены для протеолиза нормальным костным мозгом человека. Костный мозг человека был выбран в качестве нормальной ткани, поскольку он является местом нежелательного явления (нейтропении), которое было связано с введением нуждающемуся в этом субъекту-человеку эффективного количества конъюгата антитело - лекарственный препарат, имеющему фрагменты лекарственный препарат-линкер, полученные из соединения лекарственный препарат-линкер mc-val-cit-PAVC-MMAE.

Таблица 3А. Упорядочение членов библиотеки трипептидов по соотношению флуоресценции

Трипептид*	Нормализованная нормальная ткань	Нормализованная опухолевая ткань	Опухоль/нормальная ткань
Pro-Ala-Glu	0,78	2,48	3,16
DLeu-Leu-Glu	1,12	3,45	3,09
Pro-Ala-Cit	1,07	3,03	2,84
Pro-Glu-Cit	0,85	2,35	2,77

DLeu-Leu-Cit	1,37	3,70	2,70
Pro-Cit-Glu	0,85	2,27	2,68
Pro-Cit-Cit	0,95	2,54	2,67
Cit-Glu-Cit	1,21	3,16	2,61
Pro-Lys-Glu	0,72	1,88	2,59
DLeu-Leu-Met(O)	0,66	1,70	2,58
Pro-Glu-Glu	0,73	1,87	2,58
Pro-Glu-Lys	0,72	1,85	2,57
Glu-Glu-Cit	1,22	3,14	2,57
DLeu-Phe-Glu	0,89	2,27	2,55
DLeu-Leu-Lys	0,87	2,20	2,54
Glu-Ala-Glu	1,05	2,66	2,53
Ala-Cit-Cit	1,02	2,58	2,53
Thr-Cit-Cit	0,89	2,26	2,53
Cit-Glu-Glu	0,97	2,44	2,53
Cit-Cit-Cit	1,12	2,82	2,52

*Сокращения: Cit=цитруллин, Met(O)=метионинсульфоксид

[891] Нормализованное значение флуоресценции рассчитывают путем деления значения флуоресценции в конечный момент времени (275-315 мин) при добавлении тканевого гомогената на значение флуоресценции без добавления тканевого гомогената. Затем это значение нормализовали для каждого пептида в каждом гомогенате путем деления его на среднее значение для этого гомогената. Например, если один трипептид имеет 2-кратное повышение по сравнению с этим пептидом без гомогената и средняя кратность повышения с этим гомогенатом также была 2-кратной, то нормализованное значение для этого трипептида в этом гомогенате составляло 1. Затем определяли нормализованные значения для опухолевой ткани из таблицы 3 путем усреднения нормализованного значения флуоресценции для каждого пептида среди всех 4 раковых гомогенатов, которые исследовали. Эти опухолевые гомогенаты были получены из ксенотрансплантатных моделей для HPAF-II (голые мыши), Ramos (мыши SCID), SK-Mel-5 (голые мыши) и SU-DHL-4 (мыши SCID). Нормализованные значения для нормальной ткани из таблицы 3 рассчитывали аналогично, используя гомогенизированный костный мозг. Соотношения опухоль/нормальная ткань в таблице 3А определяли путем деления нормализованных значений для опухолевой ткани на нормализованные значения для нормальной ткани.

[892] С учетом того, что большинство трипептидов из таблицы 3А имели

неприродную аминокислоту или пролин в позиции P3, и что позиция P2 была более вариабельной, были выбраны три трипептидные последовательности, которые отличались только по позиции P1, чтобы определить, как позиция, наиболее близкая к самоуничтожающемуся спейсерному звену PABC, будет менять *in vivo* селективность в отношении конъюгатов лиганд-лекарственный препарат, полученных из соединений лекарственный препарат-линкер, содержащих эти трипептидные последовательности. Эти трипептиды представляют собой D-Leu-Leu-Cit, D-Leu-Leu-Met(O) и D-Leu-Leu-Lys.

[893] Проводили новую сортировку на основании трипептидов из таблицы 3А, которые демонстрировали нормализованную флуоресценцию для гомогената нормальной ткани, меньшую или равную 0,7, имея при этом соотношение флуоресценции по меньшей мере 1,5. Десять первых трипептидов из этой сортировки приведены в таблице 3В. Три первых трипептидных последовательности из таблицы 3В, которые представляют собой D-Leu-Leu-Met(O), Pro-Nal-Lys и D-Leu-Ala-Glu, затем были выбраны для определения *in vivo* селективности в отношении конъюгатов лиганд-лекарственный препарат, полученных из соединений лекарственный препарат-линкер, содержащих эти трипептидные последовательности.

Таблица 3В. Упорядочение членов библиотеки трипептидов по подверженности протеолизу нормальной тканью

Трипептид*	Нормализованная нормальная	Нормализованная опухолевая	Опухоль/нормальная ткань
D-Leu-Leu-Met(O)	0,66	1,70	2,58
Pro-Nal-Lys	0,65	1,33	2,05
D-Leu-Ala-Glu	0,69	1,30	1,87
Pro-Glu-Ala	0,70	1,28	1,84
Lys-Glu-Met(O)	0,70	1,16	1,66
DLeu-Ala-Lys	0,68	1,16	1,70
Leu-Nal-Lys	0,62	1,13	1,84
DLeu-Cit-Glu	0,64	1,07	1,67
DLeu-Glu-Lys	0,62	1,06	1,71
Glu-Ala-Met(O)	0,65	1,06	1,63

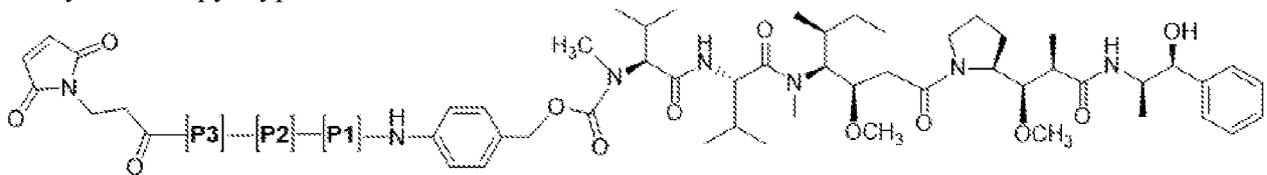
*Сокращения: Cit=цитруллин, Met(O)=метионинсульфоксид, Nal=нафта-1-ил аланин.

[894] 5 разных трипептидных последовательностей, выбранных из таблиц 3А и 3В, включали в конъюгаты лиганд-лекарственный препарат, в которых лигандное звено получено из антитела, которое селективно связывается с интернализуемым антигеном, преимущественно представляемым клетками линии аденокарциномы поджелудочной

железы человека, которые соответствуют по структуре сравнительному конъюгату, содержащему несвязывающее контрольное антитело в качестве «лигандного звена» и дипептидное расщепляемое звено, в котором фрагменты лекарственный препарат-линкер представляют собой mc-val-cit-PAVC-MMAE. Эти конъюгаты лиганд-лекарственный препарат имеют среднюю лекарственную нагрузку 4.

Часть В. Получение соединений лекарственный препарат-линкер.

[895] Соединения лекарственный препарат-линкер, в которых MMAE представляет собой лекарственное звено и которые использовали для получения выбранной подгруппы конъюгатов лиганд-лекарственный препарат, обсуждаемых в части А, представлены следующей структурой.

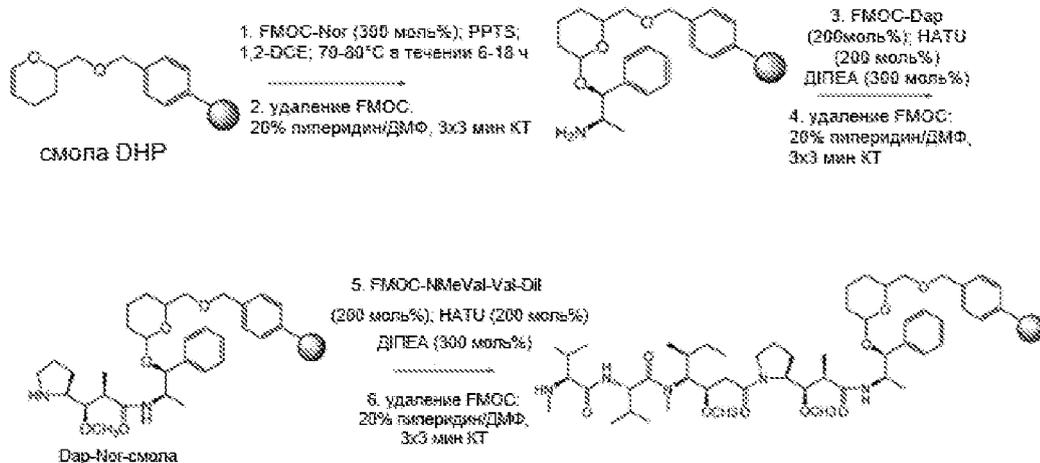


mp-[P3]-[P2]-[P1]-PAVC-MMAE

Пример 8: Получение связанного со смолой MMAE:

[896] Связанный со смолой MMAE получали, используя функционализированную DHP HM смолу, в соответствии с процедурой со схемы 2А.

Схема 2А. Получение связанного со смолой MMAE

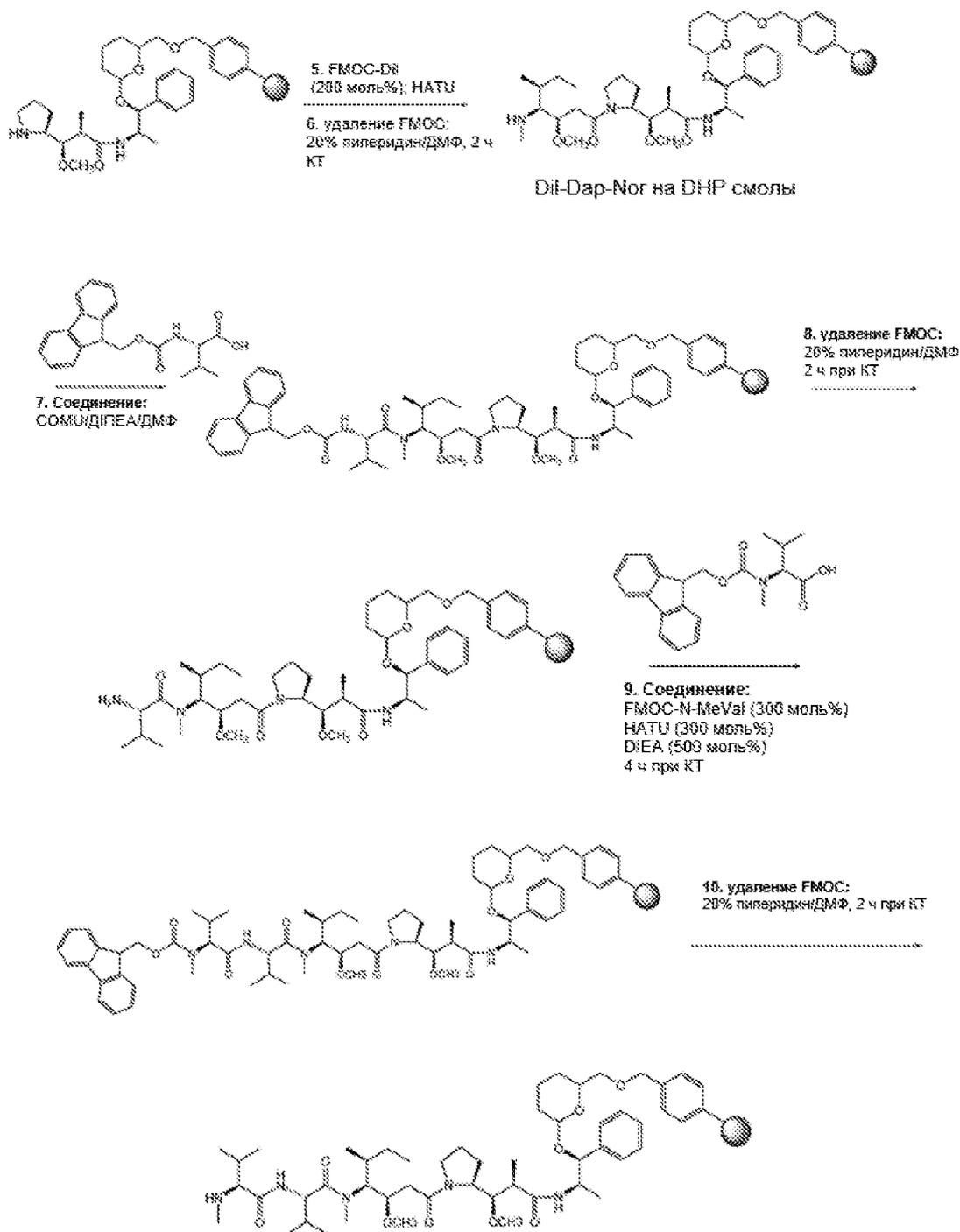


[897] Вкратце, чтобы синтезировать MMAE на смоле, Fmoc-норэфедрин и пиридиний *p*-толуолсульфонат (PPTS) растворяли в дихлорэтане, добавляли к функционализированной DHP HM смоле и инкубировали при 70°C в течение 8 ч. После снятия защиты Fmoc-Dap последовательно активировали HATU и ДИПЭА, а затем добавляли к материалу норэфедрин-смола. Последовательность реакций повторяли с Fmoc-N-MeVal-Val-Dip, что после снятия защиты давало связанный со смолой MMAE.

Пример 9: Альтернативный вариант получения связанного со смолой MMAE

[898] Альтернативный вариант получения связанного со смолой MMAE показан на схеме 2В, начиная со связанного со смолой Dap-Nor со схемы 2А.

Схема 2В. Поэтапная обработка связанного со смолой Dap-Nor до MMAE



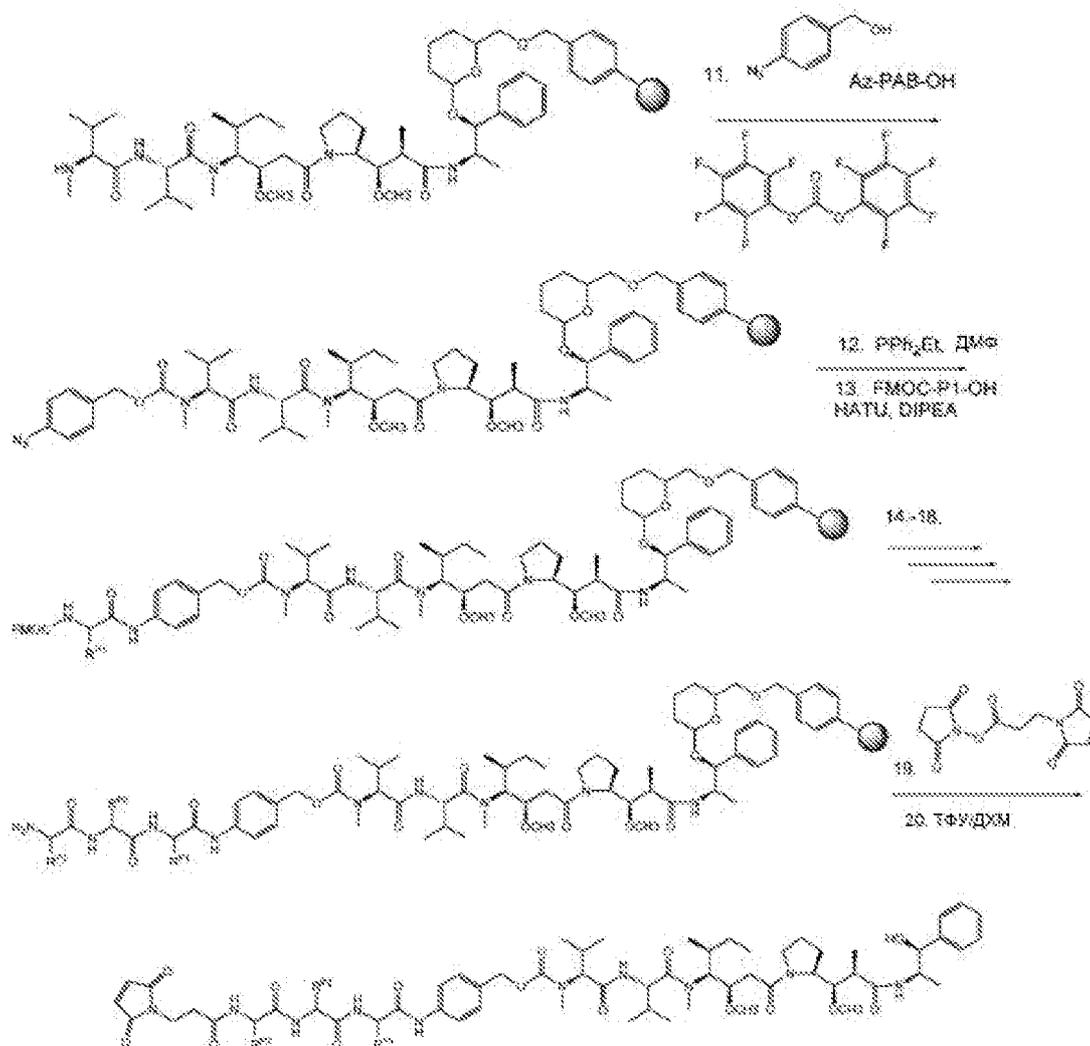
[899] Последовательность реакций со схемы 2В также применима для получения радиоактивно меченного MMAE с использованием Fmoc-защищенного [^{14}C]-валина на этапе 7. Завершение получения соединения лекарственный препарат-линкер из связанного со смолой MMAE показано на схеме 3.

[900] **Пример 10:** Получение трипептидных MMAE-соединений лекарственный препарат-линкер.

[901] Трипептидные соединения лекарственный препарат-линкер, в которых

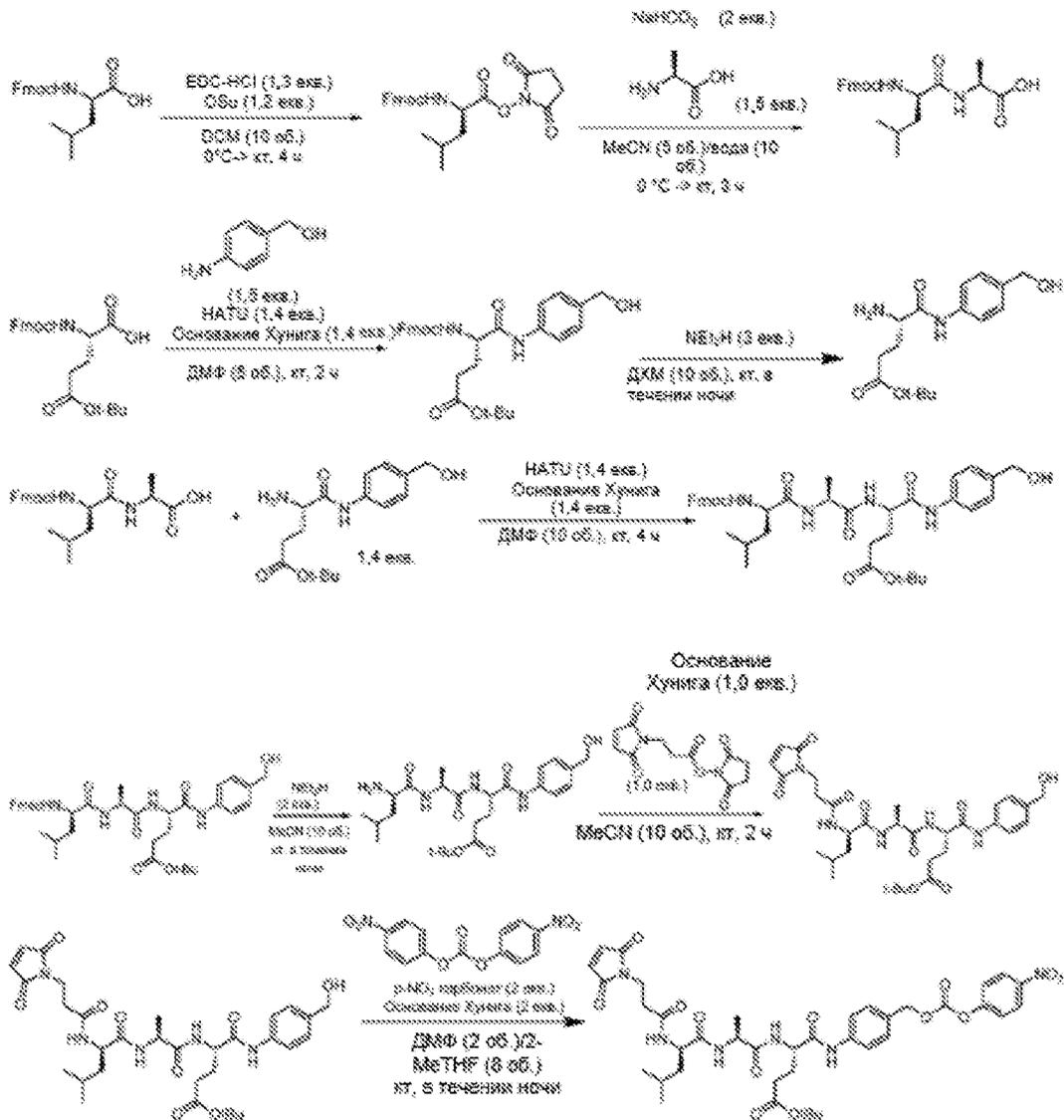
лекарственное звено получено из ММАЕ и которые имеют трипептидные последовательности, выбранные из таблиц 3А и 3В, получали из связанного со смолой ММАЕ в соответствии с процедурами со схемы 3 или из ММАЕ в водной фазе в соответствии с процедурами со схемы 3А.

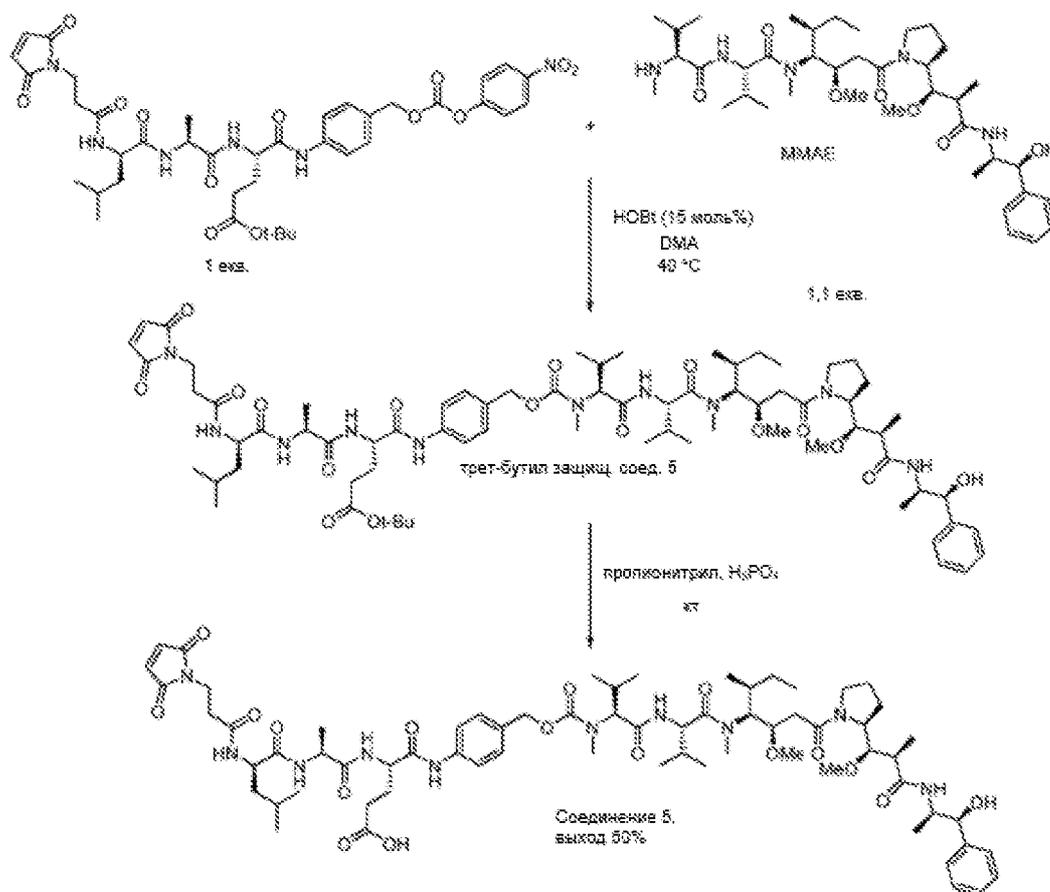
Схема 3. Получение трипептидных соединений лекарственный препарат-линкер из связанного со смолой ММАЕ



[902] Вкратце, Az-PAB-OH, полученный путем реакции NaN_3 с солью диазония из п-аминобензилового спирта и NaNO_2 в 5 М HCl , приводили в реакцию с бис(пентафторфенил)карбонатом и добавляли к ММАЕ на смоле. Затем азидо-группу Az-PAB-C-MMAE восстанавливали до иминофосфорана с помощью PPh_2Et с последующим добавлением Fmoc-P1. После снятия защиты добавляли аминокислоты P2 и P3 посредством традиционной пептидной химии Fmoc с последующей реакцией активированного сложного эфира 3-(малеимида)пропионовой кислоты и N-гидроксисукцинимидного сложного эфира с лишенным защиты амином конечной аминокислоты P3. После отщепления от смолы с использованием ТФУ в ДХМ полученное таким образом соединение лекарственный препарат-линкер очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ.

Схема 3А. Получение трипептидных соединений лекарственный препарат-линкер в растворенной фазе





[903] Вкратце, (((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-D-лейцин (1,00 экв., 50,00 г, 141 ммоль) добавляли в 2 л круглодонную колбу (RBF), оснащенную магнитной мешалкой. В сосуд добавляли дихлорметан (ДХМ) (500 мл) и охлаждали до 0 °С с перемешиванием с последующим добавлением этилкарбодиимидгидрохлорида (EDC-HCl) (1,30 экв., 35,26 г, 184 ммоль) и добавляли в реакционную смесь N-гидроксисукцинимид (1,20 экв., 19,54 г, 170 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, затем давали нагреться до кт (комнатной температуры) и перемешивали 4 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (500 мл), органический слой отделяли, промывали солевым раствором (500 мл) и отделяли. Раствор ДХМ выпаривали при пониженном давлении с получением 2,5-диоксопирролидин-1-ил (((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-D-лейцината в виде белой пены (65,00 г, 144 ммоль, выход 102%). Этот материал использовали без дополнительной очистки.

[904] на следующем этапе 2,5-диоксопирролидин-1-ил (((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-D-лейцинат (1,00 экв., 30,0 г, 66,6 ммоль) и аланин (1,5 экв., 8,90 г, 99,9 ммоль) добавляли в 1000 мл RBF с магнитной мешалкой. В сосуд добавляли ацетонитрил (150 мл) и воду (300 мл) и охлаждали до 0 °С. В реакционную смесь одной частью добавляли основание Хунига (2,0 экв., 17,2 г, 133,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем давали нагреться до кт и перемешивали в

течение ночи. После завершения растворитель обменивали путем роторного выпаривания на этилацетат (EtOAc). pH доводили до pH=2 добавлением 1 М HCl. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором. Реакционную смесь концентрировали путем роторного выпаривания с получением белого твердого вещества (31,29 г). Твердое вещество растворяли в EtOAc (120 мл) в 1000 мл RBF, оснащенной магнитной мешалкой. Твердое вещество осаждали путем покапельного добавления гептана (600 мл) в течение 1 часа. Суспензию перемешивали в течение ночи. Твердое вещество фильтровали и промывали гептаном (300 мл) с получением мелкодисперсного белого твердого вещества. Твердое вещество сушили в вакуумной печи в течение ночи при 45 °С с получением (((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-D-лейцил-L-аланина в виде белого твердого вещества (24,01 г, выход 85%)

[905] (S)-2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-5-(трет-бутокси)-5-оксапентановую кислоту (50,0 г, 1,00 экв., 117,5 ммоль), (4-аминофенил)метанол (21,7 г, 1,5 экв., 176,3 ммоль) и НАТУ (62,9 г, 1,4 экв., 164,5 ммоль) добавляли в 2000 мл RBF, оснащенную магнитной мешалкой. В сосуд добавляли диметилформамид (ДМФ) (250 мл) и перемешивали до растворения твердых веществ. В реакционную смесь одной частью добавляли основание Хунига (21,26 г, 1,4 экв., 164,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение двух часов. После завершения каплями добавляли воду (750 мл) в течение 30 минут. Суспензию перемешивали еще в течение 1 ч при кт. Суспензию фильтровали и промывали водой (500 мл) с получением оранжевого твердого вещества. Твердое вещество перерастворяли в ДХМ (500 мл) и промывали водой (500 мл). В этот раствор в 2000 мл RBF добавляли магнитную мешалку. В реакционную смесь добавляли диэтиламин (25,64 г, 3,0 экв., 350,54 ммоль) и перемешивали при кт в течение ночи (осаждение реакции в течение ночи). После завершения в реакционную смесь добавляли гептан (620 мл) в течение 1 ч. Суспензию перемешивали в течение 1 ч. Суспензию фильтровали и промывали гептаном (620 мл) с получением розового твердого вещества. Твердое вещество сушили в вакуумной печи при 45 °С в течение ночи с получением трет-бутил (S)-4-амино-5-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-5-оксопентаноата в виде коричневого твердого вещества (35,2 г, выход 98%).

[906] (((9Н-фтор-9-ил)метокси)карбонил)-D-лейцил-L-аланин (8,1 г, 1,00 экв., 19,08 ммоль), трет-бутил (S)-4-амино-5-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-5-оксопентаноат (8,82 г, 1,5 экв., 28,62 ммоль) и НАТУ (10,21 г, 1,4 экв., 26,71 ммоль) добавляли в 500 мл RBF. В сосуд добавляли ДМФ (80 мл) и основание Хунига и перемешивали при кт в течение 2 часов. После завершения реакцию осаждали покапельным добавлением воды (160 мл) в течение 1 часа с получением твердого вещества, которое прилипало к мешалке. Жидкость сливали, а твердое вещество промывали водой (80 мл). Твердое вещество ресуспендировали с ДХМ (80 мл) с циклами нагрева с получением красного раствора. Раствор осаждали покапельным добавлением гептана (80 мл) в течение 30 минут. Твердое вещество фильтровали с получением желтого твердого вещества, которое промывали гептаном (80 мл). Твердое вещество сушили в вакуумной печи при 45 °С в течение ночи с

получением Fmoc-защищенного трипептида D-Leu-Ala-Glu, связанного с 4-аминобензиловым спиртом, в виде желтого твердого вещества (12 г, выход 88%).

[907] Для снятия защиты Fmoc этот трипептид (1,00 экв., 26,8 г, 37,49 ммоль) помещали в 400 мл реактор EasyMax. В сосуд добавляли MeCN (10 об., 270 мл) и перемешивали при 25 °С при 200 об/мин (красный раствор). В реакционную смесь одной частью добавляли диэтиламин (2,0 экв., 5,48 г, 74,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи и после завершения растворитель обменивали на 10 об. EtOAc путем роторного выпаривания. Суспензию нагревали до рефлюкса с получением красного раствора. Суспензию охлаждали до 15 °С и перемешивали в течение ночи. Суспензию фильтровали и промывали МТБЭ (3×10 об., 3×270 мл) с получением светло-коричневого твердого вещества. Твердое вещество сушили в вакуумной печи при 40 °С с получением трет-бутил (S)-4-((S)-2-((R)-2-амино-4-метилпентанамидо)пропанамидо)-5-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-5-оксопентаноата в виде розового твердого вещества (14,47 г, выход 78%).

[908] Трет-бутил (S)-4-((S)-2-((R)-2-амино-4-метилпентанамидо)пропанамидо)-5-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-5-оксопентаноат (1,00 экв., 9,51 г, 19,31 ммоль) и 2,5-диоксопирролидин-1-ил 3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропаноат (1,0 экв., 5,14 г, 19,31 ммоль) добавляли в 200 мл реактор EasyMax. MeCN (10 об., 100 мл) добавляли в реактор и перемешивали при 25 °С при 200 об/мин. В реакционную смесь одной частью добавляли основание Хунига (1,0 экв., 2,50 г, 19,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С при 200 об/мин в течение одного часа (красный раствор). После завершения растворитель обменивали на 10 об. EtOAc путем роторного выпаривания. Продукт осаждали добавлением гептана (10 об., 100 мл) в течение 30 минут. Суспензию фильтровали и промывали МТБЭ (2×10 об., 2×100 мл). Твердое вещество сушили в вакуумной печи в течение ночи при 40 °С с получением трет-бутил (S)-4-((S)-2-((R)-2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-4-метилпентанамидо)пропанамидо)-5-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-5-оксопентаноата в виде светло-коричневого твердого вещества (12,38 г, выход 99%)

[909] Трет-бутил (S)-4-((S)-2-((R)-2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-4-метилпентанамидо)пропанамидо)-5-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-5-оксопентаноат (2,7 г, 1,00 экв., 4,19 ммоль) и 4-нитрофенилкарбонат (2,55 г, 2,0 экв., 8,39 ммоль) помещали в 100 мл RBF, оснащенную магнитной мешалкой. В реакционную смесь добавляли ДМФ (2 об., 5 мл) и 2-MeTHF (8 об., 20 мл) с перемешиванием при кт. В сосуд добавляли основание Хунига и перемешивали при кт в течение ночи. После завершения реакционную смесь разводили 10 об. 2-MeTHF. Органический слой последовательно промывали 20 об. 5% LiCl, 20 об. воды и затем 10% NaCl. Органический раствор каплями добавляли в 10 об. МТБЭ/10 об. гептана в течение 15 минут. Суспензию выдерживали в течение 1 часа с перемешиванием при кт. Суспензию фильтровали и три раза промывали 5 об. МТБЭ/5 об. гептана. Твердое вещество сушили в вакуумной печи при 35 °С в течение ночи с получением бледно-

желтого твердого вещества (2,06 г, выход 61%).

[910] Активированный п-нитрокарбонатом трипептид (1 экв., 10 мг, 0,01 ммоль), ММАЕ (1,1 экв., 9,7 мг, 0,01 ммоль) и НОВt (0,15 экв., 29 мкл 10 мг/мл раствора в ДМА) помещали в 1 др флакон, оснащенный магнитной мешалкой. Добавляли ДМА (10 об., 200 мкл) и перемешивали реакционную смесь при 40 °С. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Каплями добавляли воду до образования аморфного твердого вещества. Растворитель сливали, а твердое вещество перерастворяли в 10 об. ДХМ. Органический раствор дважды промывали 20 об. HCl (0,5 М) и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-защищенного соединения 5.

[911] Трет-бутил-защищенное соединение 5 (1,0 г, 1,00 экв., 0,72 ммоль) растворяли в 10 мл пропионитрила. 10 мл H₃PO₄ медленно добавляли в реакционную смесь при кт. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения добавляли 15 мл воды и 10 мл пропионитрила. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали 10 мл пропионитрила. Объединенный органический слой еще раз промывали 30 мл воды. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением соединения 5.

[912] Данные УВЭЖХ-МС для соединений лекарственный препарат-линкер на основе ММАЕ и ММАF, полученных в соответствии с последовательностями реакций со схемы 2А, схемы 3 и схемы 3А, при этом несколько соединений имеют трипептидные последовательности, выбранные из таблиц 3А и 3В, приведены в таблицах 4 и 4А.

[913] УВЭЖХ-МС проводили на квадрупольном масс-спектрометре с одним детектором Waters, соединенном с УВЭЖХ-системой Waters Acquity™, используя метод УВЭЖХ (методы А-Д), показанный ниже, где растворитель А представляет собой 0,1% водный раствор муравьиной кислоты, а растворитель В - ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой.

[914] Метод А: Колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 130 Å, 1,7 мкм, 2,1×50 мм, обращенно-фазовая колонка

Время (мин)	Поток (мкл/мин)	% А	% В
Исходное значение	0,5	97	3
1,0	0,5	40	60
1,5	0,5	5	95

[915] Метод В: Колонка - Waters CORTECS UPLC C18, 90 Å, 1,6 мкм, 2,1×50 мм, обращенно-фазовая колонка

Время (мин)	Поток (мкл/мин)	% А	% В
Исходное значение	0,5	97	3
1,7	0,5	40	60
2,0	0,5	5	95
3,5	0,5	5	95

3,8	0,5	97	3
4,0	0,5	97	3

[916] Способ С: Колонка - Waters CORTECS UPLC C18, 90 Å, 1,6 мкм, 2,1×50 мм, обращенно-фазовая колонка

Время (мин)	Поток (мкл/мин)	% А	% В
Исходное значение	0,5	97	3
1,5	0,5	5	95

[917] Способ D: Колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 130 Å, 1,7 мкм, 2,1×50 мм, обращенно-фазовая колонка

Время (мин)	Поток (мкл/мин)	% А	% В
Исходное значение	0,5	97	3
1,7	0,5	40	60
2,0	0,5	5	95
3,5	0,5	5	95
3,8	0,5	97	3
4,0	0,5	97	3

[0918] Способ E: Колонка - Waters CORTECS UPLC C8, 90 Å, 1,6 мкм, 2,1×50 мм, обращенно-фазовая колонка

Время (мин)	Поток (мкл/мин)	% А	% В
Исходное значение	0,5	97	3
1,7	0,5	40	60
2,0	0,5	5	95
3,5	0,5	5	95
3,8	0,5	97	3
4,0	0,5	97	3

[919] Таблица 4. Данные УВЭЖХ-МС для выбранных соединений лекарственный препарат-линкер на основе ММАЕ

Соединение №	Трипептид* Последовательность	Молекулярная формула	МС расч. (M+H) ⁺	МС найдено	Время удержания (мин)	Метод
2	Pro-Nal-Lys	C ₇₈ H ₁₀₉ N ₁₁ O ₁₅	1440,8	1441	1,31	А
3	D-Leu-Leu-Lys	C ₇₂ H ₁₁₃ N ₁₁ O ₁₅	1372,8	1373	1,22	А
4	D-Leu-Leu-Met(O)	C ₇₁ H ₁₁₀ N ₁₀ O ₁₆	1391,8	1392	1,5	А

		S				
5	D-Leu-Ala-Glu	C ₆₈ H ₁₀₂ N ₁₀ O ₁₇	1331,7	1332	1,43	A
6	D-Leu-Leu-Cit	C ₇₂ H ₁₁₂ N ₁₂ O ₁₆	1401,8	1402	1,48	A
7	Leu-Ala-Glu	C ₆₈ H ₁₀₂ N ₁₀ O ₁₇	1330,7	1332,2	1,92	B
8	D-Leu-Ala-Cit	C ₆₉ H ₁₀₆ N ₁₂ O ₁₆	1358,8	1359,3	1,39	A
9	Pro-Leu-Glu	C ₇₀ H ₁₀₄ N ₁₀ O ₁₇	1356,8	1357,4	1,49	A
10	Thr-Glu-Leu	C ₆₉ H ₁₀₄ N ₁₀ O ₁₈	1360,8	1361,4	1,44	A
11	D-Leu-Glu-Cit	C ₇₁ H ₁₀₈ N ₁₂ O ₁₈	1416,8	1417,4	1,35	A
12	Glu-Pro-Cit	C ₇₀ H ₁₀₄ N ₁₂ O ₁₈	1400,8	1402,2	1,29	A
13	Tyr(All)-Pro-Cit	C ₇₇ H ₁₁₀ N ₁₂ O ₁₇	1474,8	1475,9	1,46	A
14	Lys-Leu-Cit	C ₇₂ H ₁₁₃ N ₁₃ O ₁₆	1415,8	1417,6	1,21	A
15	Tyr(All)-dLeu-Glu	C ₇₇ H ₁₁₀ N ₁₀ O ₁₈	1462,8	1463,8	1,41	C
16	D-Leu-Ala-Gln	C ₆₈ H ₁₀₃ N ₁₁ O ₁₆	1331,6	1331,4	2,01	D
17	D-Leu-Ala-(Se-Met)	C ₆₈ H ₁₀₄ N ₁₀ O ₁₅ Se	1381,6	1381,4	2,22	D
18	D-Leu-Glu-Ala	C ₆₈ H ₁₀₂ N ₁₀ O ₁₇	1332,6	1332,2	2,08	D
19	D-Leu-Ala-Ala	C ₆₆ H ₁₀₀ N ₁₀ O ₁₅	1274,6	1275	2,13	B
20	D-Leu-Ala-Met(O)	C ₆₈ H ₁₀₄ N ₁₀ O ₁₆ S	1350,7	1350,1	2,07	B
21	D-Leu-Leu-Glu	C ₇₁ H ₁₀₈ N ₁₀ O ₁₇	1374,7	1373,9	2,26	B
22	D-Ala-Ala-Glu	C ₆₅ H ₉₆ N ₁₀ O ₁₇	1290,5	1290,3	1,89	D
23	Ala-Ser-Glu	C ₆₅ H ₉₆ N ₁₀ O ₁₈	1306,5	1306,4	1,88	B
24	D-Leu-Ala-Asp	C ₆₇ H ₁₀₀ N ₁₀ O ₁₇	1318,6	1318,5	2,09	B
25	D-Leu-Val-Gln	C ₇₀ H ₁₀₇ N ₁₁ O ₁₆	1359,7	1359,9	2,1	D
26	D-Leu-Ala-Gla	C ₆₉ H ₁₀₂ N ₁₀ O ₁₉	1376,6	1376,5	2,02	B
27	D-Leu-Ala-Lys	C ₆₉ H ₁₀₇ N ₁₁ O ₁₅	1332,7	1331,5	1,74	B
28	Ala-Ser-Asp	C ₆₄ H ₉₄ N ₁₀ O ₁₈	1292,5	1292,3	1,83	B
29	D-Leu-Ala-Leu	C ₆₉ H ₁₀₆ N ₁₀ O ₁₅	1316,7	1316,5	2,28	B
30	Phe-Ser-Glu	C ₇₁ H ₁₀₀ N ₁₀ O ₁₈	1382,6	1382,2	2,02	D
31	Glu-Val-Cit	C ₇₀ H ₁₀₆ N ₁₂ O ₁₈	1404,7	1418,5	1,96	B
32	D-Leu-Ser-Glu	C ₆₈ H ₁₀₂ N ₁₀ O ₁₈	1348,6	1349,2	2,07	B
33	D-Ala-Ala-Cit	C ₆₆ H ₁₀₀ N ₁₂ O ₁₆	1318,6	1318,5	1,86	B
34	Glu-Leu-Cit	C ₇₁ H ₁₀₈ N ₁₂ O ₁₈	1418,7	1418,5	1,96	B
35	D-Leu-Gly-Glu	C ₆₇ H ₁₀₀ N ₁₀ O ₁₇	1318,6	1318,5	2,02	B

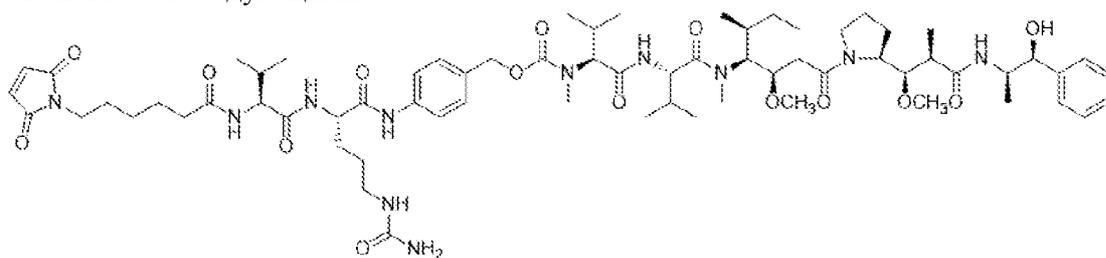
36	Glu-Ala-Leu	C ₆₈ H ₁₀₂ N ₁₀ O ₁₇	1332,6	1332,5	2,03	B
38	D-Leu-Aib-Glu	C ₆₉ H ₁₀₄ N ₁₀ O ₁₇	1346,7	1346,4	2,13	D
39	D-Leu-Aib-Cit	C ₇₀ H ₁₀₈ N ₁₂ O ₁₆	1374,7	1375,1	2,11	B
40	Val-Gln-Glu	C ₆₉ H ₁₀₃ N ₁₁ O ₁₈	1375,6	1375,5	1,84	B
45	Ala-Ser-Pro	C ₆₅ H ₉₆ N ₁₀ O ₁₆	1274,5	1274,6	1,88	A
46	Ala-Asp-Pro	C ₆₆ H ₉₆ N ₁₀ O ₁₇	1302,5	1302,6	1,87	A
47	Phe-Ser-Asp	C ₇₀ H ₉₈ N ₁₀ O ₁₈	1368,6	1368,4	1,98	B
48	Pro-Ser-Asp	C ₆₆ H ₉₆ N ₁₀ O ₁₈	1318,5	1318,3	1,84	B
49	D-Ala-Ser-Asp	C ₆₄ H ₉₄ N ₁₀ O ₁₈	1292,5	1292,3	1,81	B
50	Pro-Gly-Glu	C ₆₆ H ₉₆ N ₁₀ O ₁₇	1302,5	1302,1	1,9	B
51	Pro-Asp-Ser	C ₆₆ H ₉₆ N ₁₀ O ₁₈	1318,5	1318,2	1,88	B
52	D-Ala-Asp-Ser	C ₆₄ H ₉₄ N ₁₀ O ₁₈	1292,5	1292,2	1,83	B
53	D-Ser-Ser-Asp	C ₆₄ H ₉₄ N ₁₀ O ₁₉	1308,5	1308,9	1,82	B
54	Ala-Glu-Pro	C ₆₇ H ₉₈ N ₁₀ O ₁₇	1316,5	1316,4	1,98	E
55	D-Ala-Ser-Glu	C ₆₅ H ₉₆ N ₁₀ O ₁₈	1306,5	1306,6	1,94	E
56	Asp-Gly-Pro	C ₆₅ H ₉₄ N ₁₀ O ₁₇	1288,5	1289,1	2,01	E
57	Phe-Gln-Glu	C ₇₃ H ₁₀₃ N ₁₁ O ₁₈	1423,7	1423,6	2,07	E
58	Val-Asn-Glu	C ₆₈ H ₁₀₁ N ₁₁ O ₁₈	1361,6	1361,4	2,05	E
59	D-Ala-Gln-Glu	C ₆₇ H ₉₉ N ₁₁ O ₁₈	1347,6	1347,6	1,99	E
60	D-Glu-Ser-Glu	C ₆₇ H ₉₈ N ₁₀ O ₂₀	1364,5	1364,5	1,74	B
61	Ser-Ser-Pro	C ₆₅ H ₉₆ N ₁₀ O ₁₇	1290,5	1289,6	1,88	E
62	Pro-Ser-Ser	C ₆₅ H ₉₆ N ₁₀ O ₁₇	1290,5	1289,7	1,9	E
63	Ser-Ser-Glu	C ₆₅ H ₉₆ N ₁₀ O ₁₉	1322,5	1322,4	1,85	E
64	Pro-Gly-Asp	C ₆₅ H ₉₄ N ₁₀ O ₁₇	1288,51	1288,1	1,95	E
65	Pro-Gln-Asp	C ₆₈ H ₉₉ N ₁₁ O ₁₈	1359,61	1359,4	1,93	E
66	Pro-Gln-Glu	C ₆₉ H ₁₀₁ N ₁₁ O ₁₈	1373,61	1373,3	1,91	E
67	D-Ser-Ser-Glu	C ₆₅ H ₉₆ N ₁₀ O ₁₉	1322,51	1322,4	1,95	E
68	Gln-Ser-Ala	C ₆₅ H ₉₇ N ₁₁ O ₁₇	1305,51	1305,3	1,75	E
69	Glu-Ser-Ala	C ₆₅ H ₉₆ N ₁₀ O ₁₈	1306,51	1306,2	1,76	E
70	Ser-Asn-Asn	C ₆₅ H ₉₆ N ₁₂ O ₁₈	1334,51	1334,4	1,69	E

*Сокращения: Aib=α-аминоизоэтанная кислота, Cit=цитруллин, Met(O)=метионинсульфоксид, Nal=нафтал-1-ил аланин, (Se-Met)=селенометионин, Gla=гамма-карбоксиглутамат, Tуг(All)=O-аллилтирозин

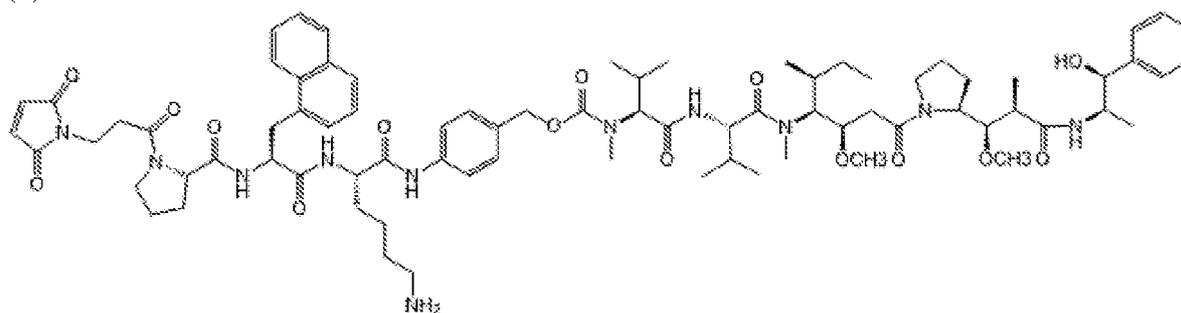
Таблица 4А. Данные УВЭЖХ-МС для выбранного соединения лекарственный препарат-линкер на основе ММАF

Соединение №	Трипептид Последовательность	Молекулярная формула	МС расщ. (M+H) ⁺	МС найдено	Время удержания (мин)	Метод
42	D-Leu-Ala-Glu	C ₇₁ H ₁₀₆ N ₁₀ O ₁₈	1389,7	1388,6	2,16	В

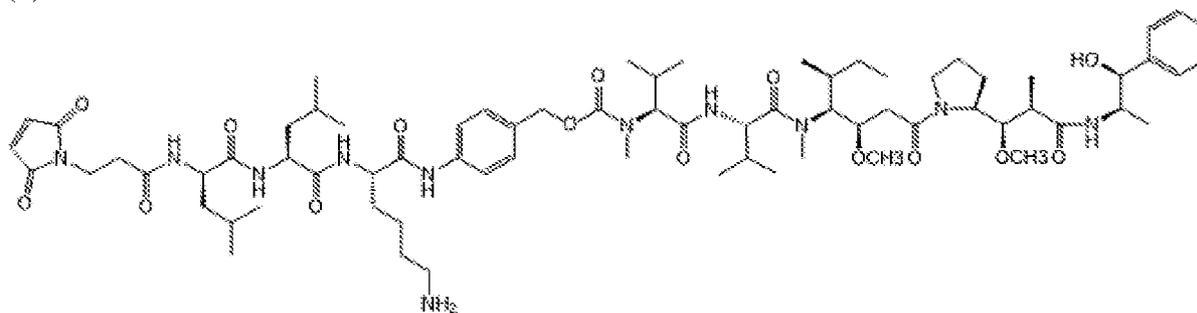
[920] Структуры трипептидных соединений лекарственный препарат-линкер **2-36**, **38-40** и **45-53** из таблицы 4 и соединения **42** из таблицы 4А, а также сравнительного дипептидного соединения лекарственный препарат-линкер **1**, соединения **7** и соединения **41** являются следующими:



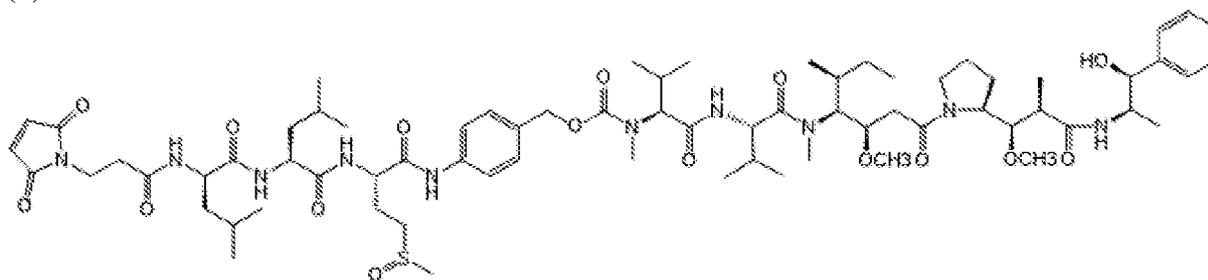
(1)



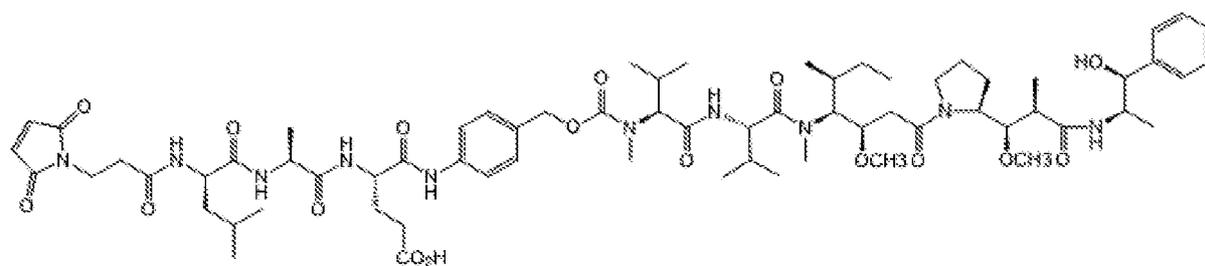
(2)



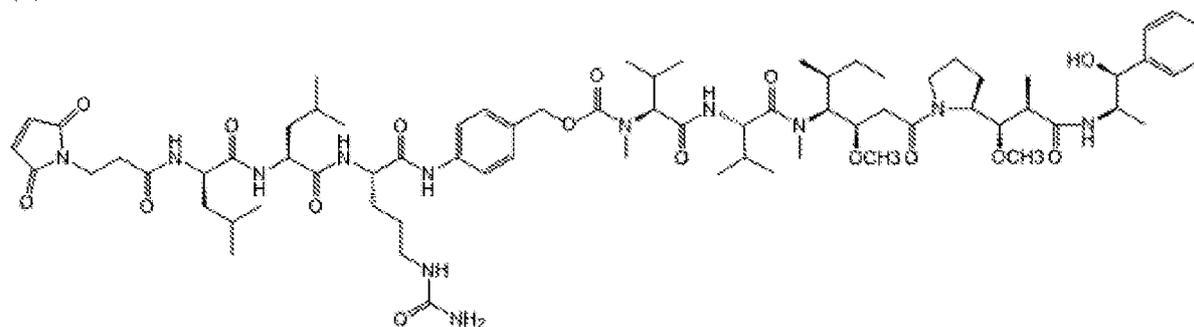
(3)



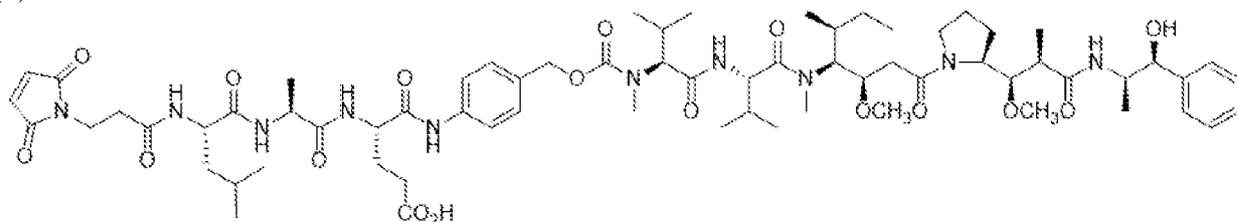
(4)



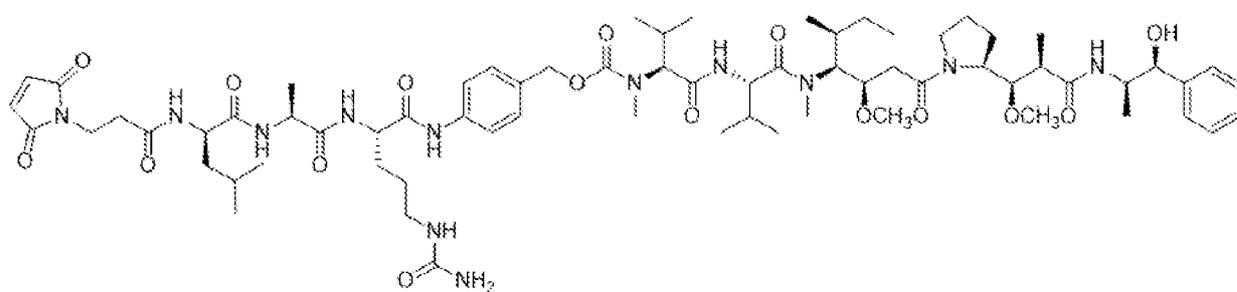
(5)



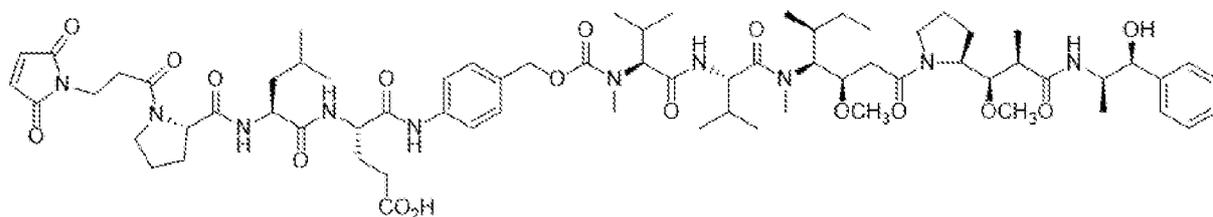
(6)



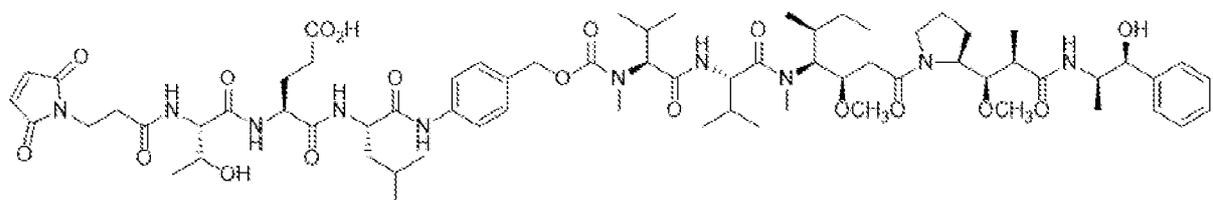
(7)



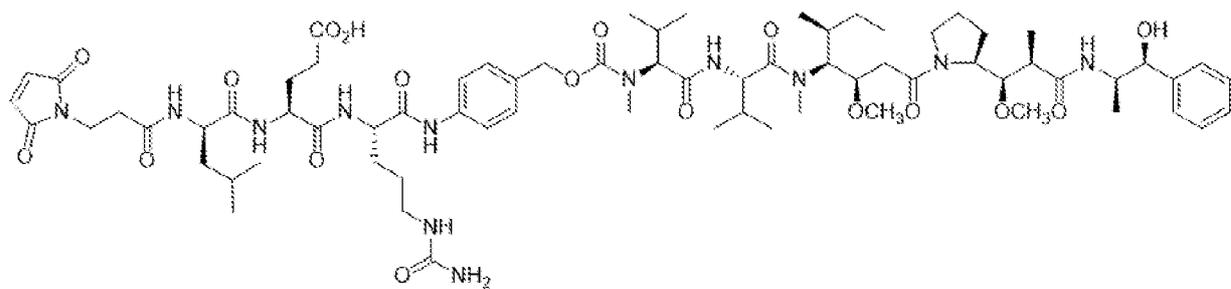
(8)



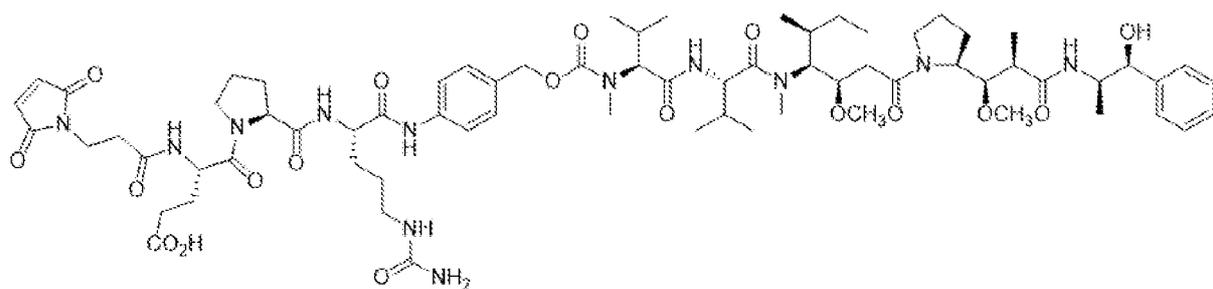
(9)



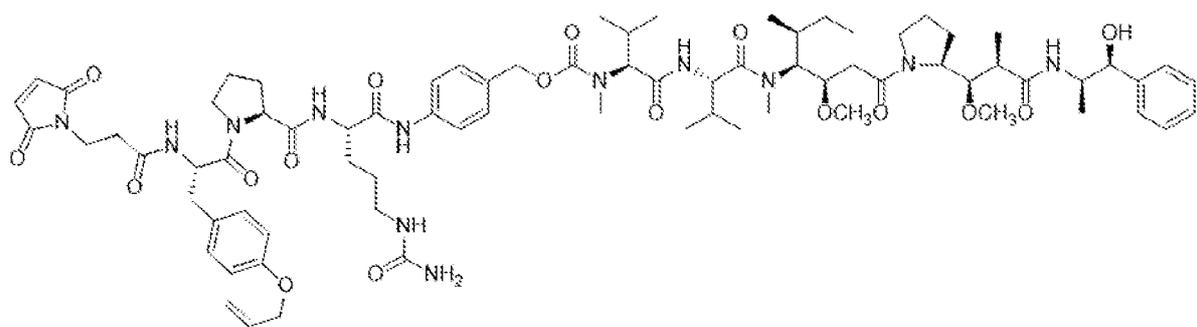
(10)



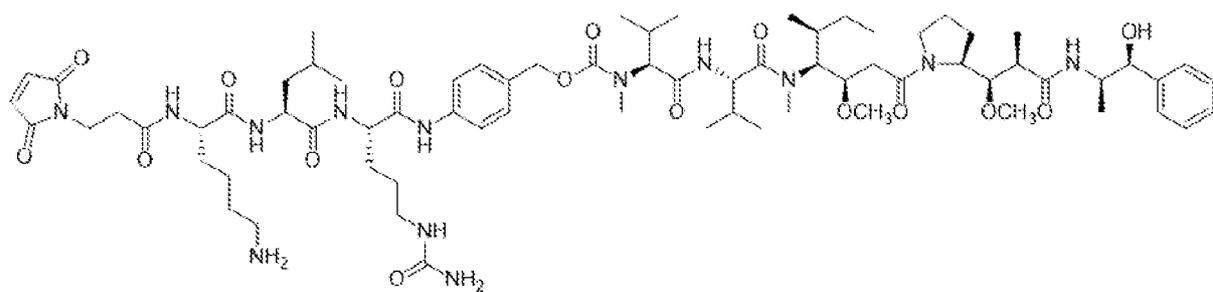
(11)



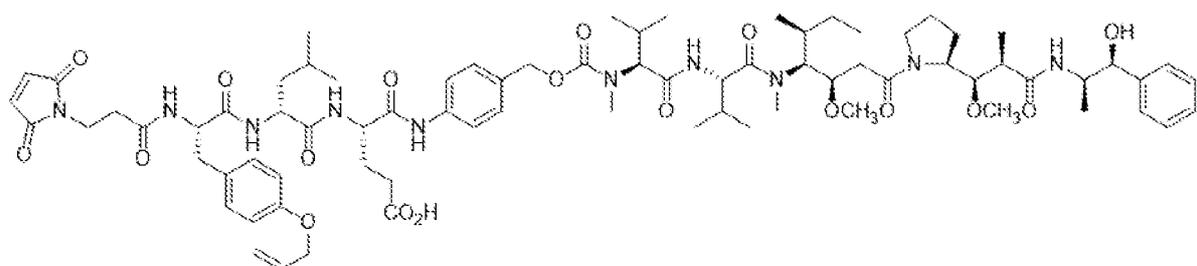
(12)



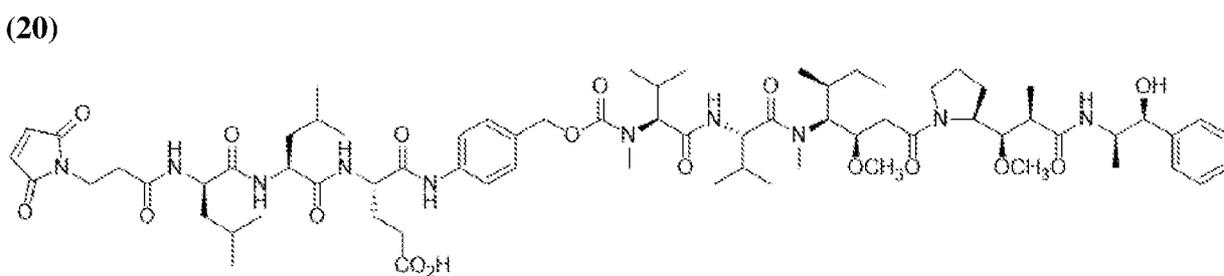
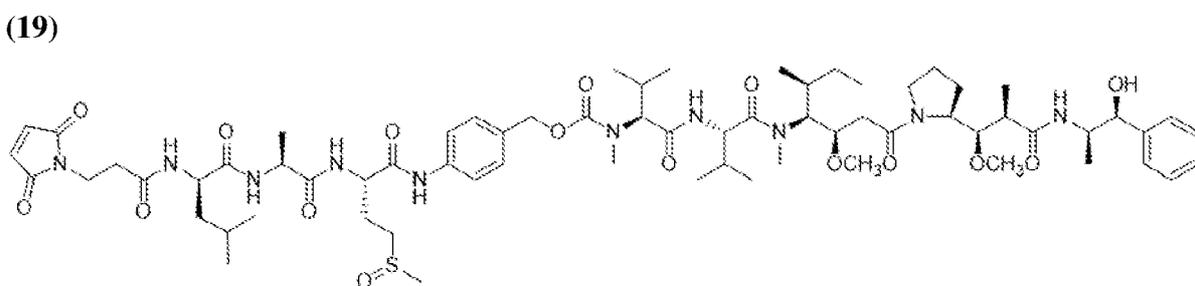
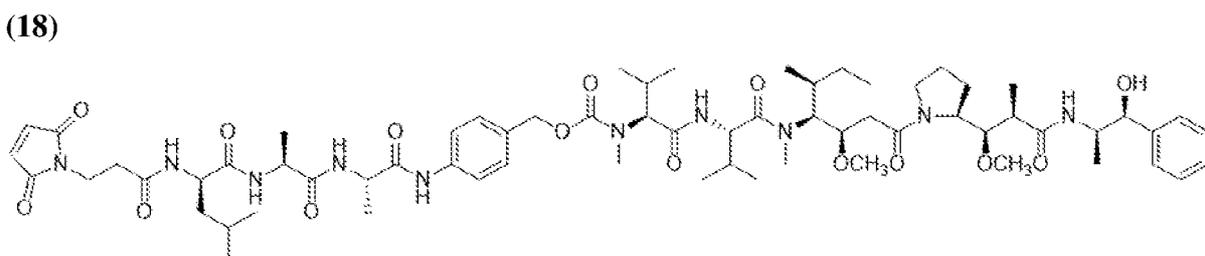
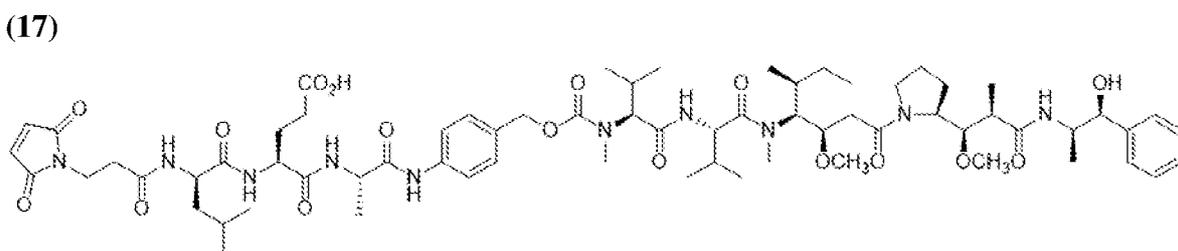
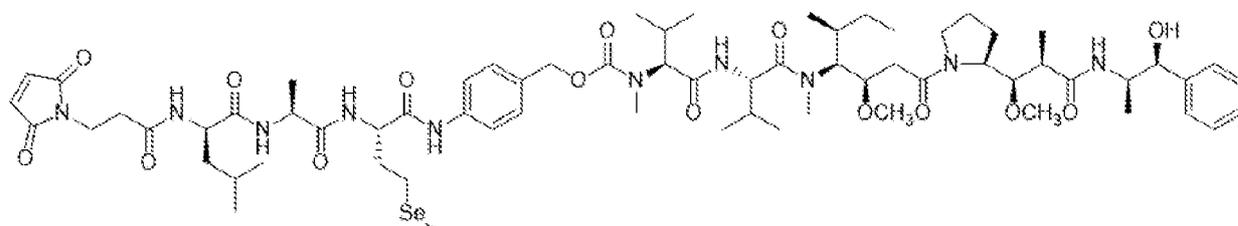
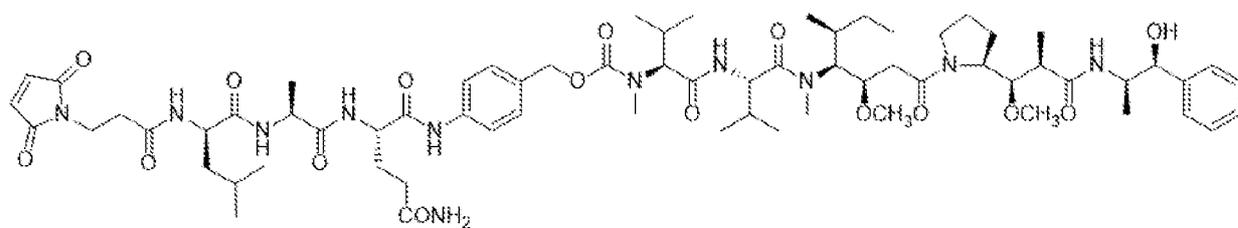
(13)

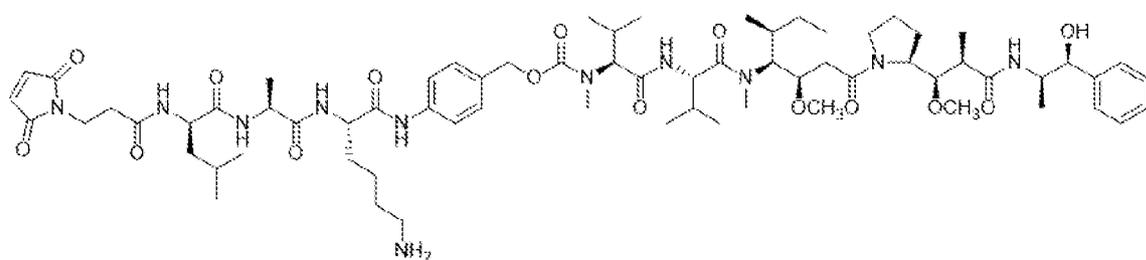
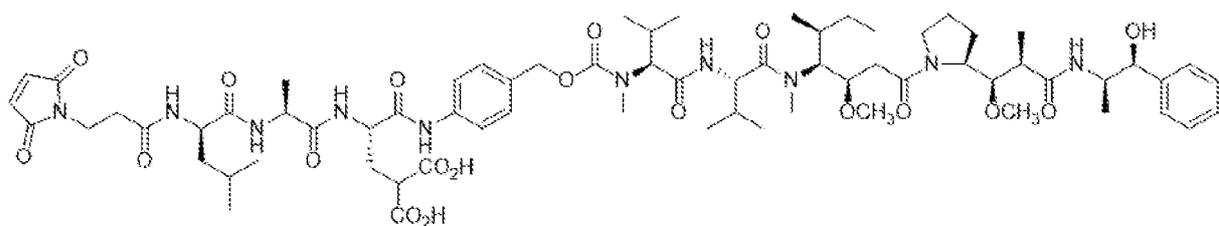
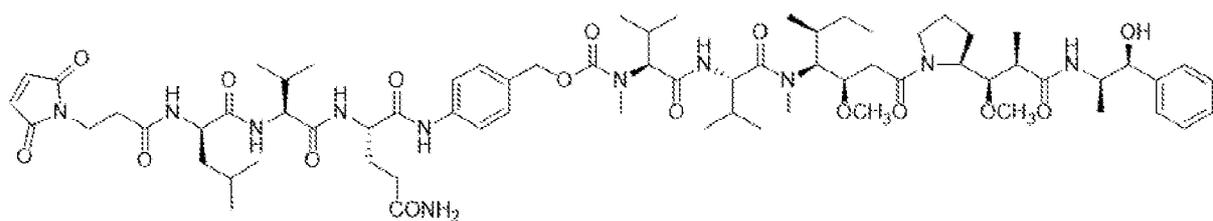
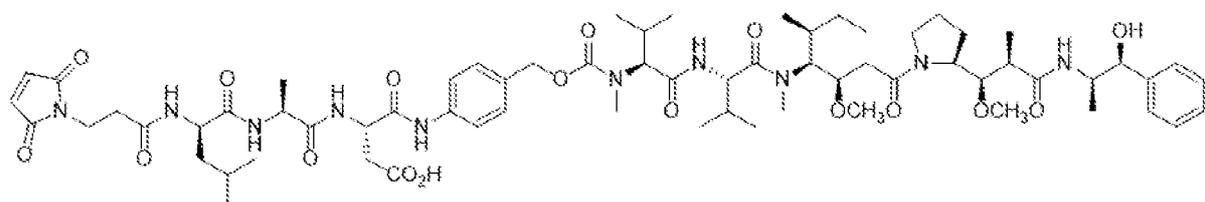
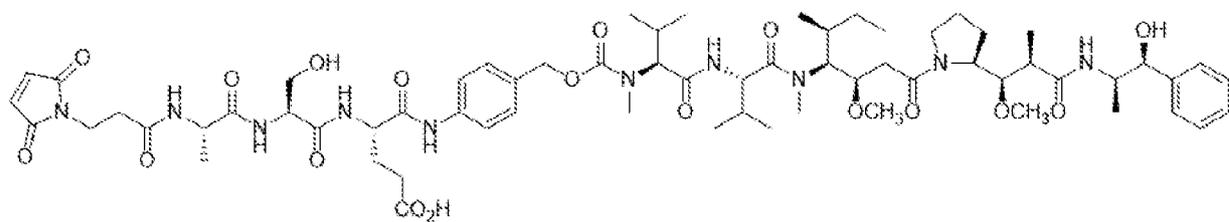
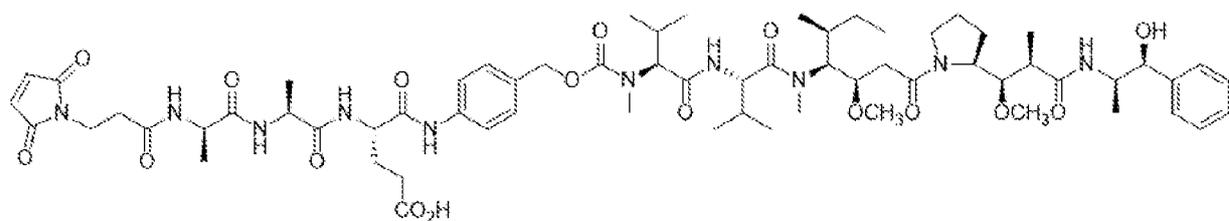


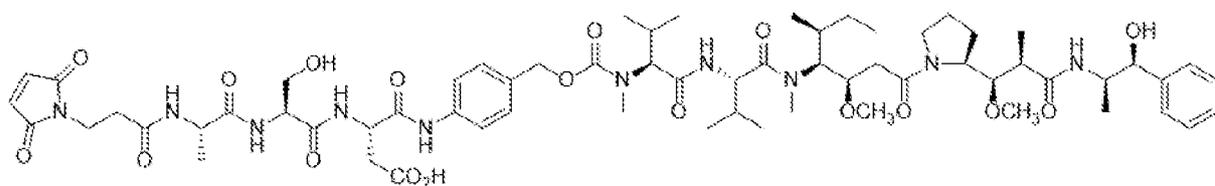
(14)



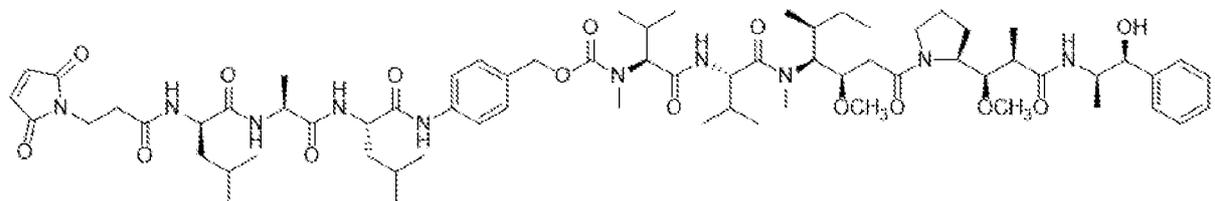
(15)



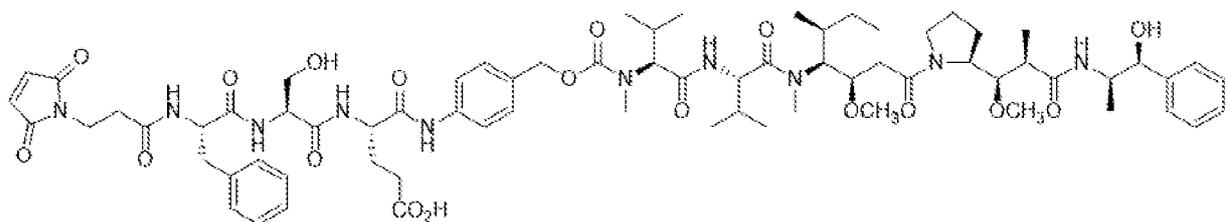




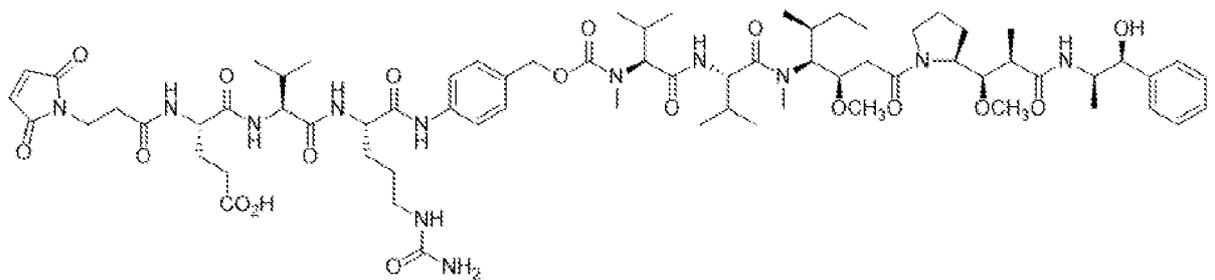
(28)



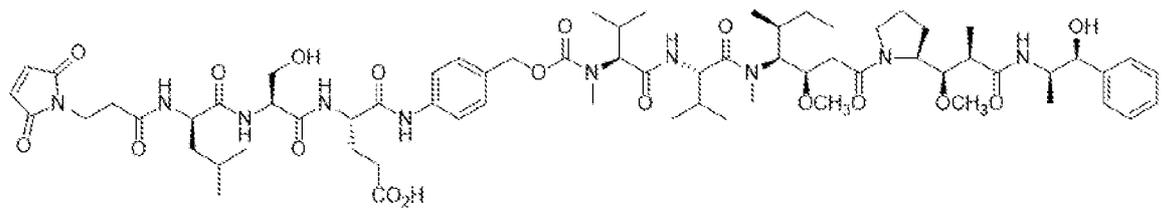
(29)



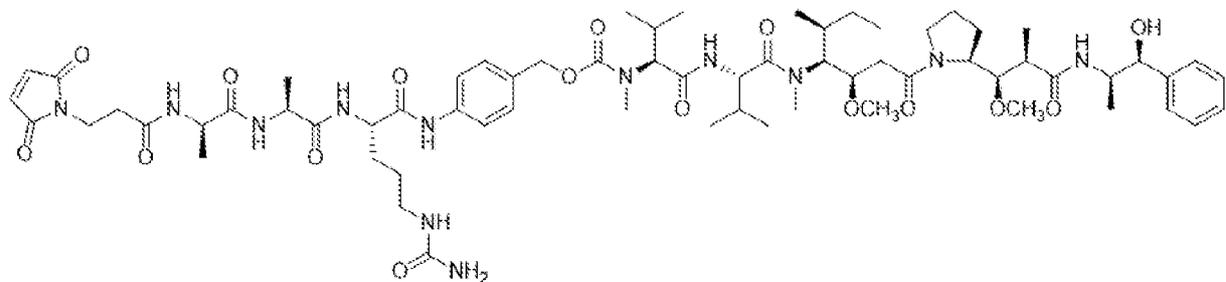
(30)



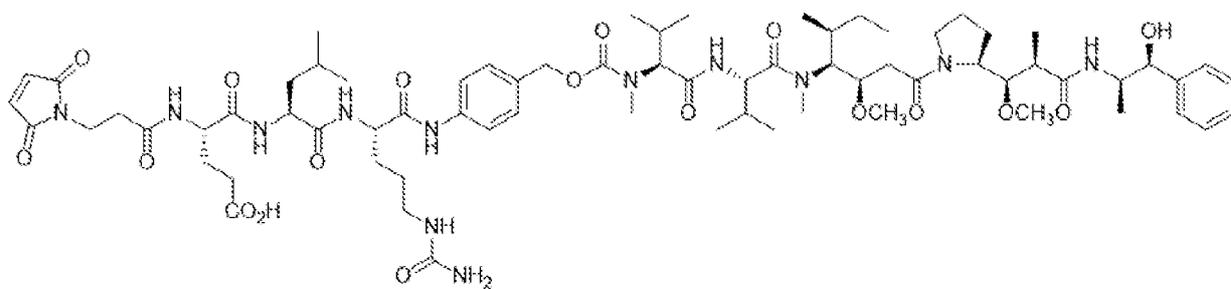
(31)



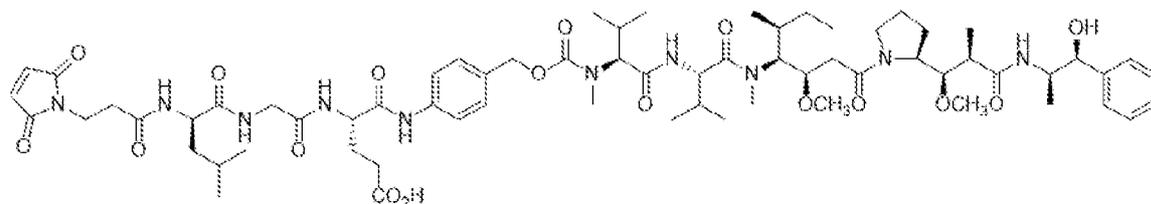
(32)



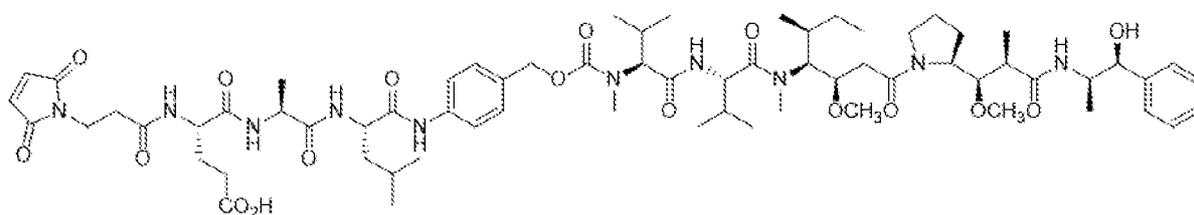
(33)



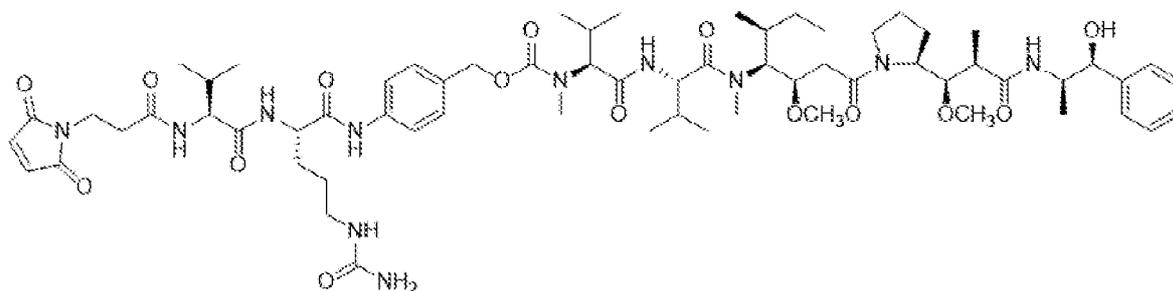
(34)



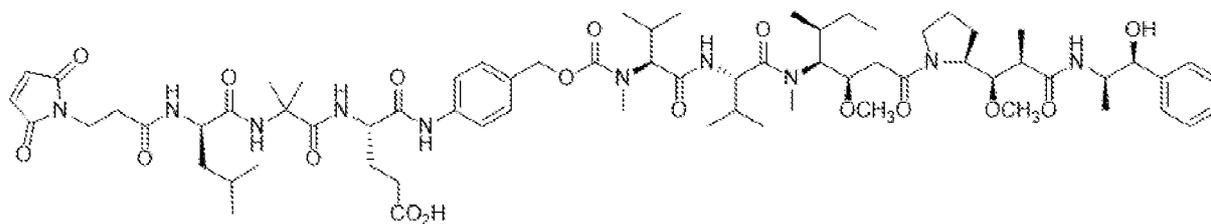
(35)



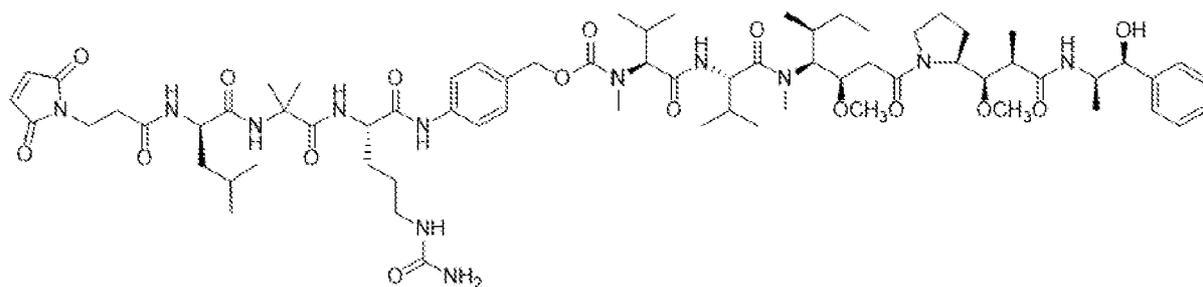
(36)



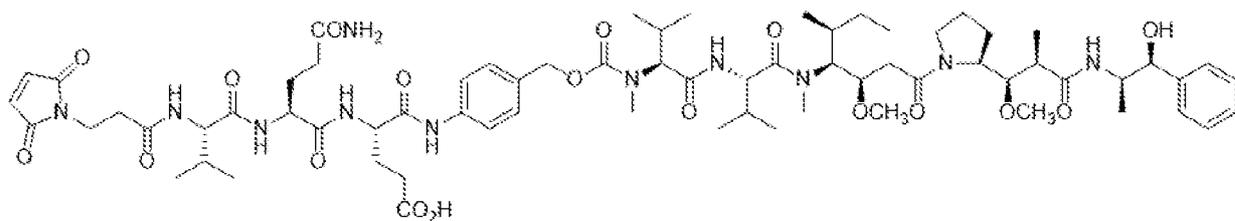
(37)



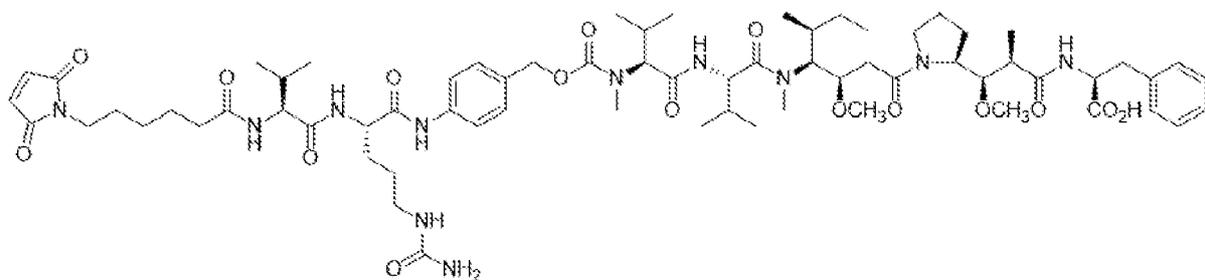
(38)



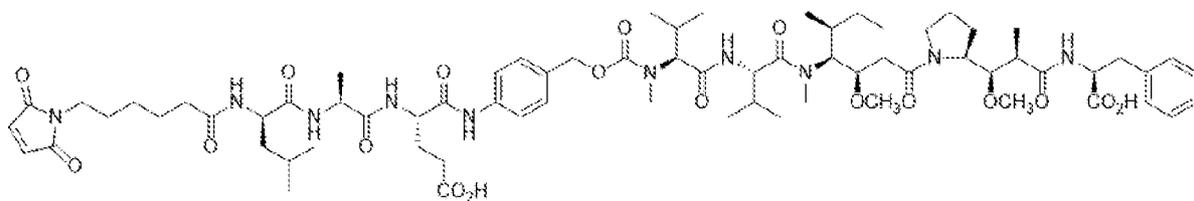
(39)



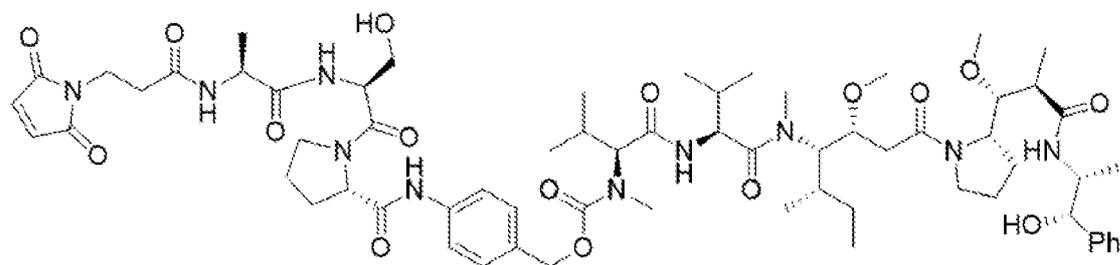
(40)



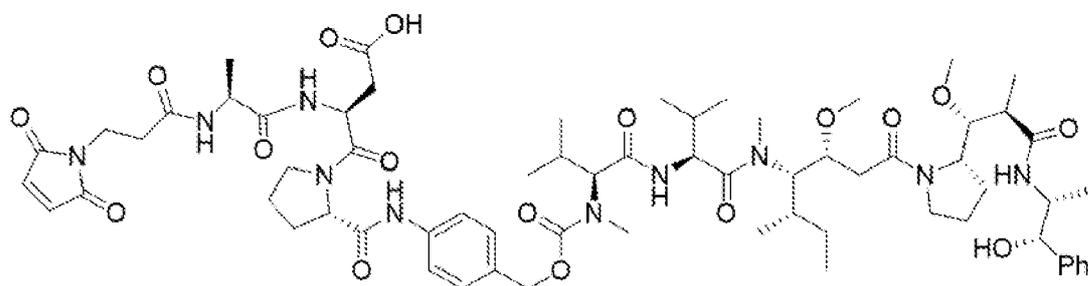
(41)



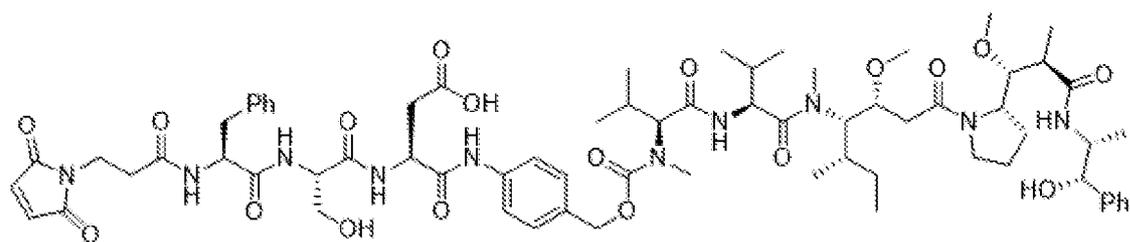
(42)



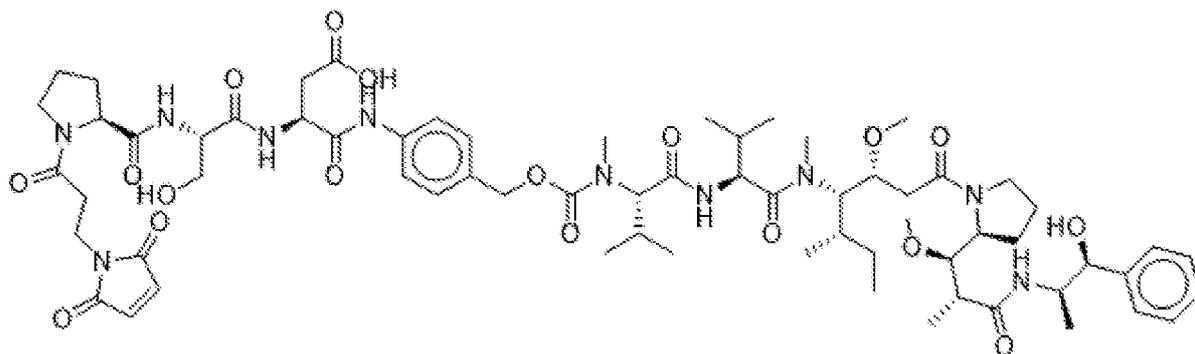
(45)



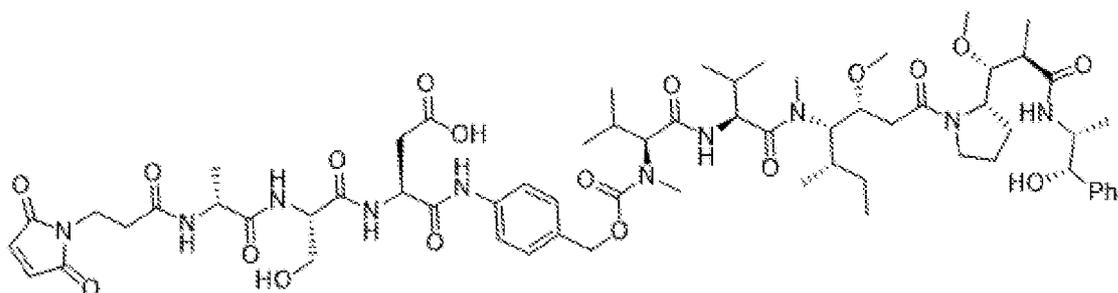
(46)



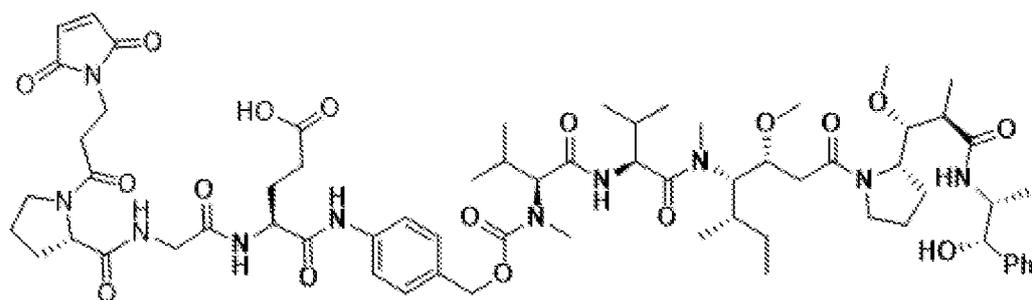
(47)



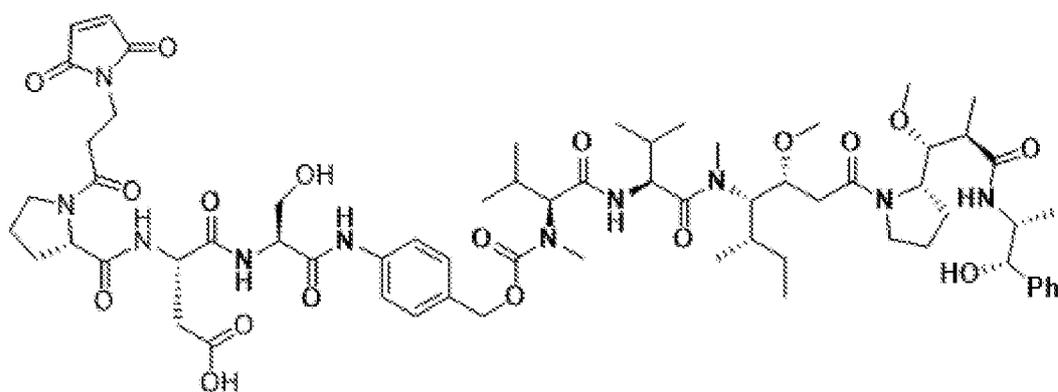
(48)



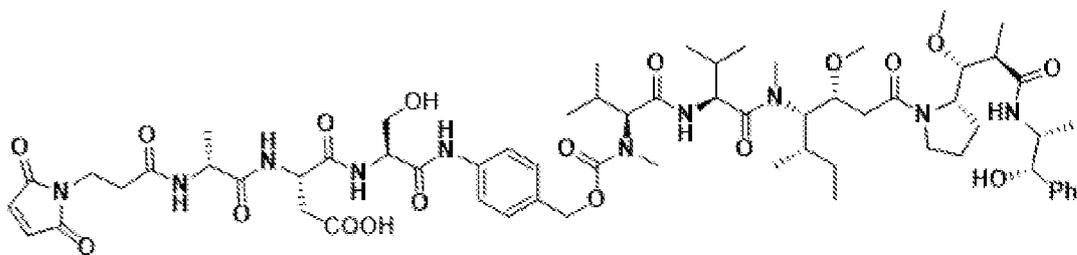
(49)



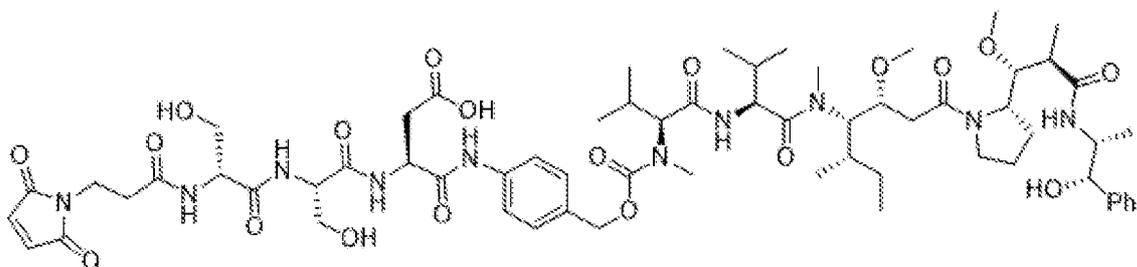
(50)



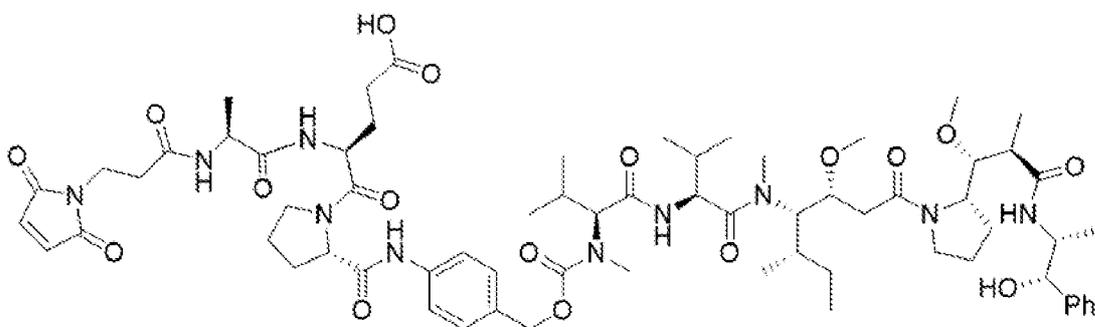
(51)



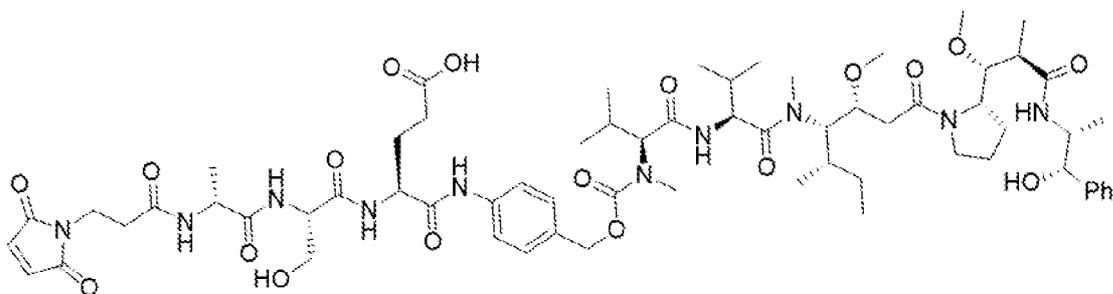
(52)



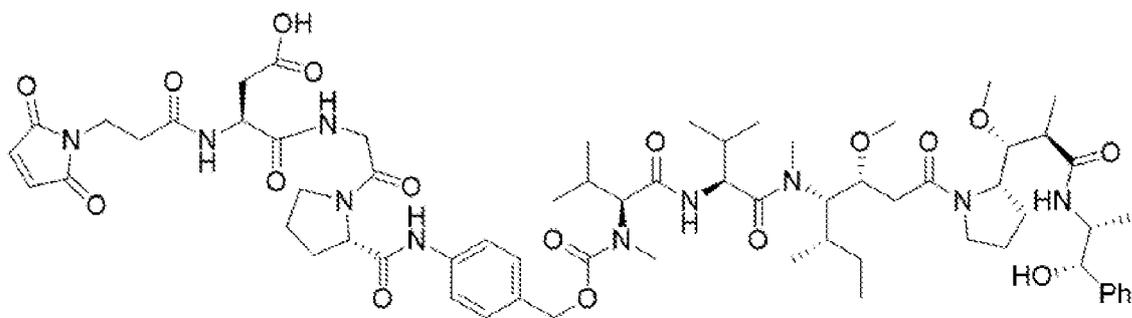
(53)



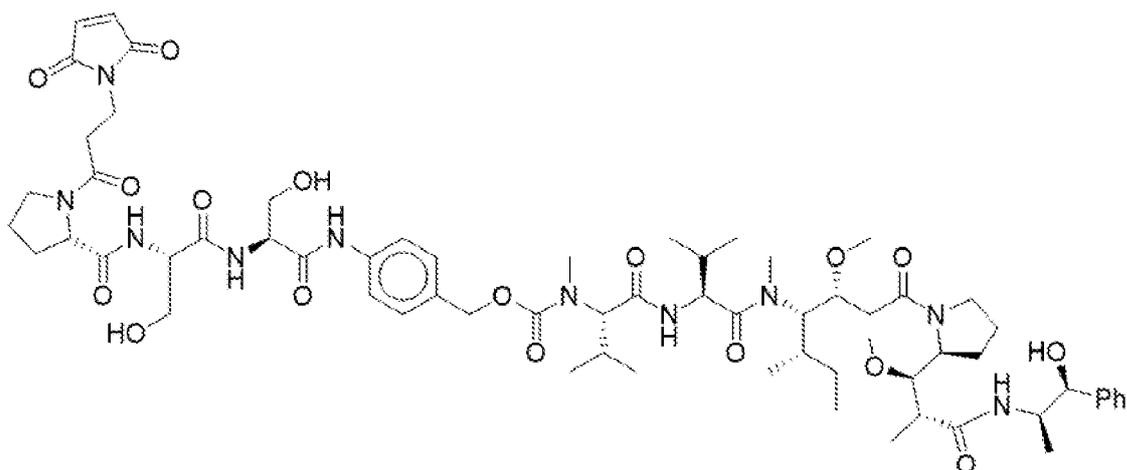
(54)



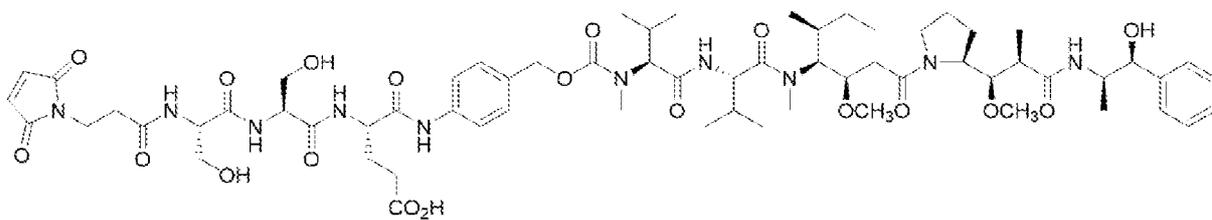
(55)



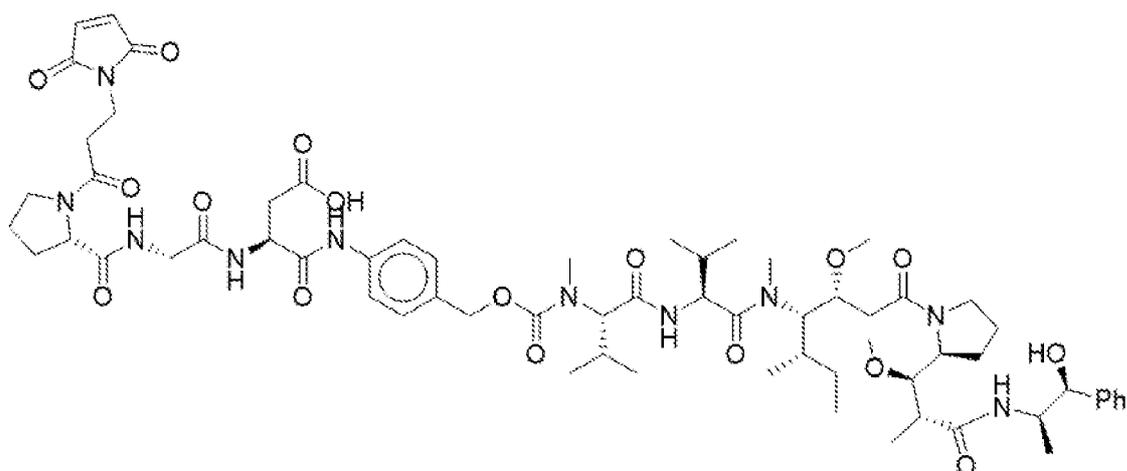
(56)



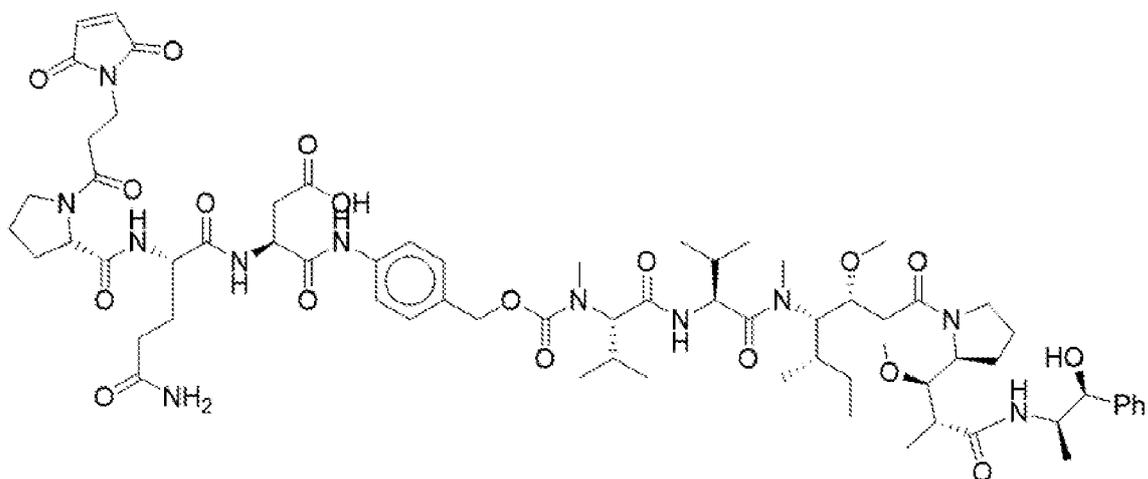
(62)



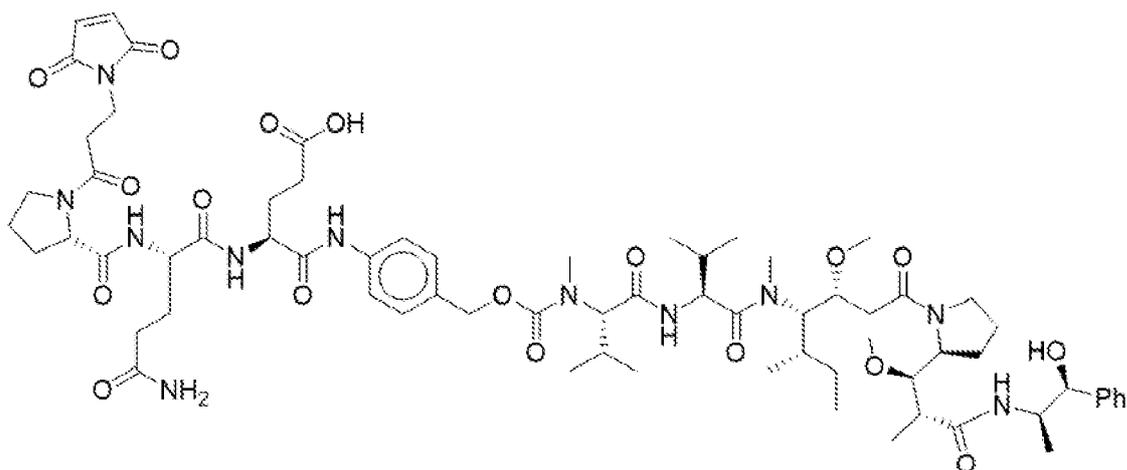
(63)



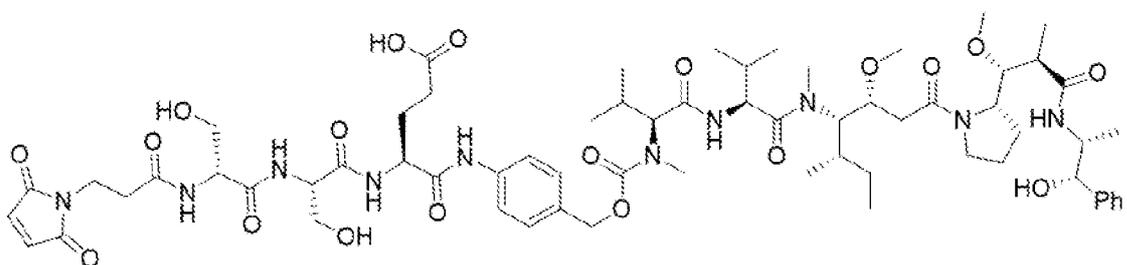
(64)



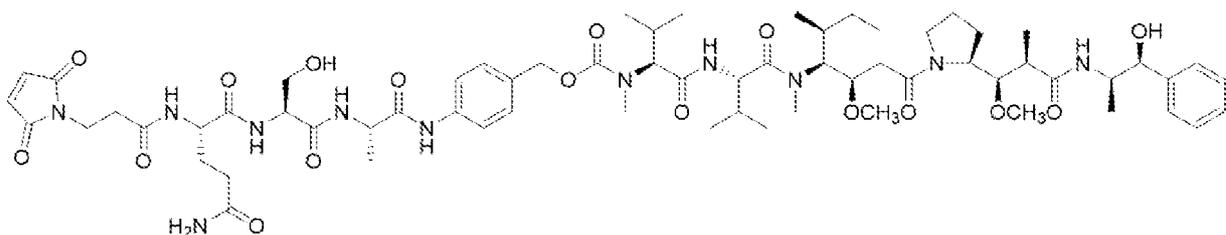
(65)



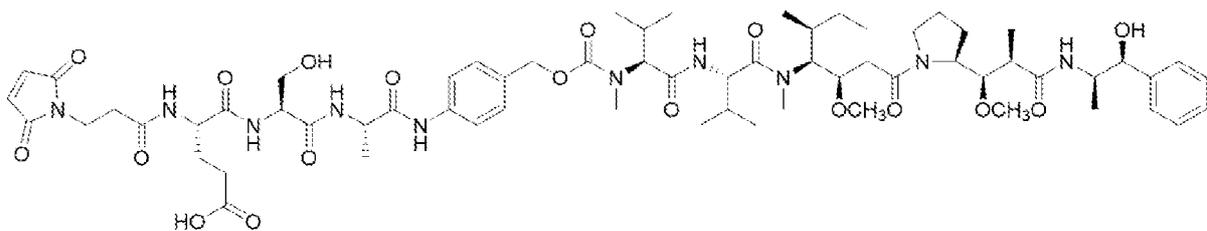
(66)



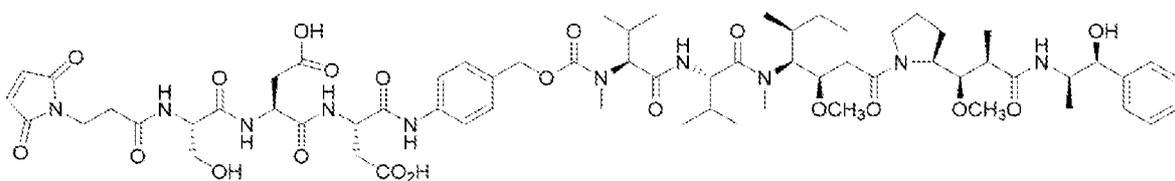
(67)



(68)



(69)



(70)

Пример 11: Получение трипептидных MMAF-соединений лекарственный препарат-линкер.

[921] Соединения лекарственный препарат-линкер, в которых MMAF является лекарственным звеном и которые можно использовать для получения аналогичной

подгруппы конъюгатов лиганд-лекарственный препарат, обсуждаемой в части А, представлены следующей структурой и были получены в соответствии с последовательностью реакций со схемы 4, начиная с коммерчески доступного связанного полимера L-фенилаланин-2-хлортритилового сложного эфира.

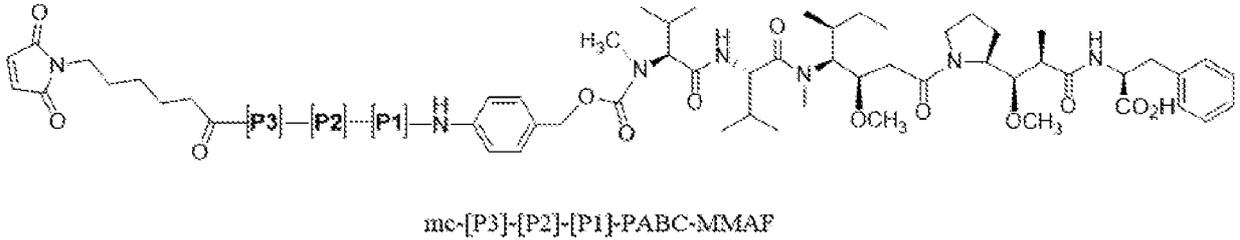
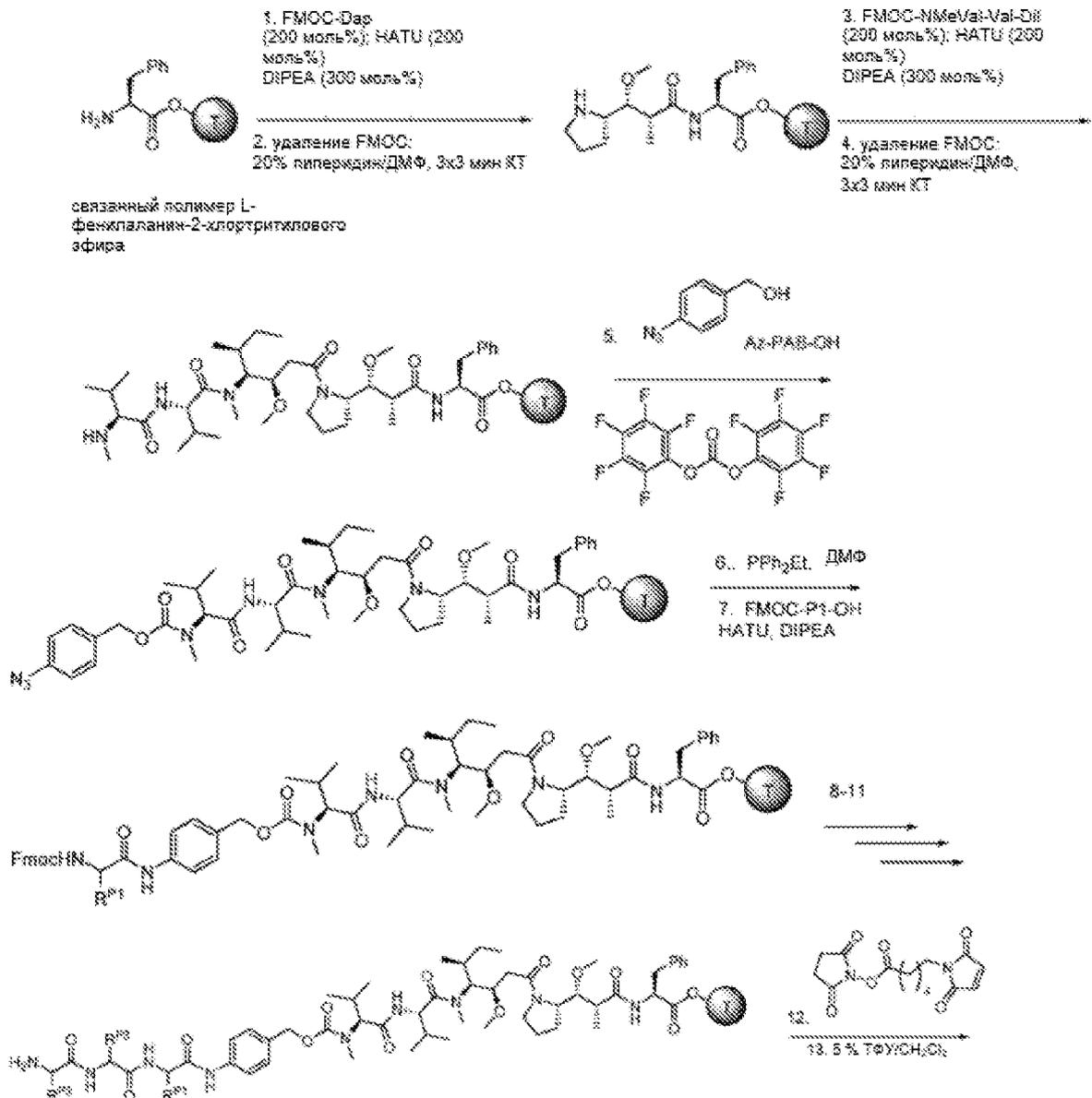
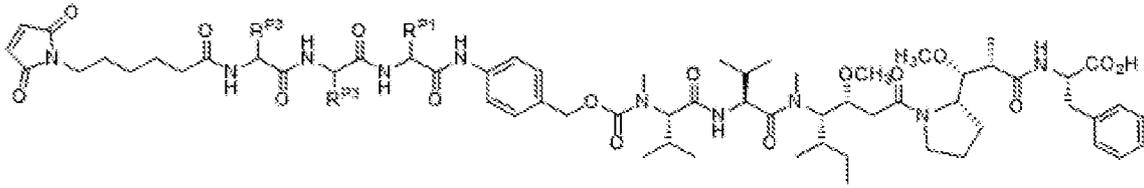


Схема 4. Получение связанного со смолой MMAF и трипептидных соединений лекарственный препарат-линкер, получаемых из него





[922] На схемах 3 и 4 R^{P1} , R^{P2} и R^{P3} представляют собой боковые цепи аминокислотных остатков P1, P2 и P3, соответственно.

Пример 12: In vitro цитотоксичность трипептидных конъюгатов антитело - лекарственный препарат.

[923] Конъюгаты антитело - лекарственный препарат, имеющие соотношение лекарственного препарата к антителу (DAR) около 4, получали в соответствии с общими процедурами из выбранных трипептидных соединений лекарственный препарат-линкер на основе MMAE из примера 10 и гуманизированного антитела, которое селективно связывается с эпителиальным антигеном (Ag1), уровень которого обычно повышен в различных солидных опухолях, включая опухоли поджелудочной железы, головы и шеи, легкого и пищевода. В таблице 5 приведены значения IC_{50} в отношении клеток линии аденокарциномы поджелудочной железы, в которых повышен уровень антигена Ag1, для трипептидных ADC (**2-6**) и для дипептидного сравнительного конъюгата (**1**), в котором -val-cit- замещает трипептидное расщепляемое звено. В таблице 5a приведены значения IC_{50} в отношении клеток линии HPAFII, в которых повышен уровень антигена Ag1, для трипептидных ADC (**8-10, 13, 16-21, 30, 31 и 38**) и для дипептидного сравнительного конъюгата (**1**), в котором -val-cit- замещает трипептидное расщепляемое звено. В таблице 5b приведены значения IC_{50} в отношении клеток линии HPAFII, в которых повышен уровень антигена Ag1, для трипептидных ADC (**7, 15, 22-29, 32-36, 39 и 42**) и для дипептидных сравнительных конъюгатов (**1 и 41**), в которых -val-cit- замещает трипептидное расщепляемое звено. Выделенные курсивом значения в таблицах 5, 5a и 5b указывают процент клеток, оставшихся после 96 ч инкубации при максимальной концентрации добавляемого лекарственного препарата. Для удобства нумерация для членов библиотеки из таблиц 5 и 5A сохранена для соответствующих соединений лекарственный препарат-линкер, которые включены в ADC из таблиц 5, 5a и 5b.

Таблица 5. Цитотоксичность ADC против клеток аденокарциномы поджелудочной железы

ADC	Цитотоксичность	
	IC_{50}	%
Ag1-1	54	21
Ag1-2	36	21
Ag1-3	22	22
Ag1-4	35	21

Ag1-5	62	23
Ag1-6	30	20

[924] Результаты из таблицы 5 показывают, что трипептидные ADC (**2-6**) одинаково активны со сравнительным дипептидным ADC (**1**), переносимость которого подлежит повышению посредством замещения его дипептидного расщепляемого звена каждой из выбранных трипептидных последовательностей.

Таблица 5a. Цитотоксичность ADC против клеток HPAFII

ADC	Цитотоксичность	
	IC ₅₀	%
Ag1-1	39	32
Ag1-8	279	39
Ag1-9	85	34
Ag1-10	37	32
Ag1-13	69	21
Ag1-16	83	29
Ag1-17	57	24
Ag1-18	81	27
Ag1-19	29	24
Ag1-20	70	31
Ag1-21	75	25
Ag1-30	144	31
Ag1-31	47	21
Ag1-38	484	54

[925] Результаты из таблицы 5a показывают, что несколько трипептидных ADC (например, **8** и **30**) менее токсичны, чем сравнительный дипептидный ADC (**1**), но одинаково эффективны. Результаты из таблицы 5a также показывают, что некоторые трипептидные ADC (например, **38**) менее токсичны и эффективны, чем сравнительный дипептидный ADC (**1**), но менее токсичны для костного мозга крыс, что все еще может обеспечить более широкое терапевтическое окно по сравнению со сравнительным дипептидным ADC (**1**).

Таблица 5b. Цитотоксичность ADC против клеток HPAFII

ADC	Цитотоксичность	
	IC ₅₀	%
Ag1-1	413	12
Ag1-7	226	29
Ag1-15	802	33

Ag1-22	2210	<i>Н/Д</i>
Ag1-23	581	31
Ag1-24	1239	32
Ag1-25	499	26
Ag1-26	1725	37
Ag1-27	99	11
Ag1-28	768	22
Ag1-29	261	20
Ag1-32	318	32
Ag1-33	279	11
Ag1-34	158	21
Ag1-35	859	27
Ag1-36	160	15
Ag1-39	2352	40
Ag1-41	16	23
Ag1-42	56	30

[926] Результаты из таблицы 5b показывают, что некоторые трипептидные ADC (например, **22**, **24** и **26**) могут быть менее токсичными, чем сравнительный ADC (1), но одинаково эффективными.

Пример 13: In vivo цитотоксичность трипептидных конъюгатов антитело - лекарственный препарат для раковых клеток.

[927] ADC из таблицы 5 исследовали в ксенотрансплантатной модели, в которой клетки линии аденокарциномы поджелудочной железы из примера 12 имплантировали бестимусным мышам. Каждый трипептидный ADC вводили в одной и той же минимальной лечебной дозе (4 мг/кг), определенной для дипептидного сравнительного конъюгата, чтобы провести четкие различия между эффективностью. Как видно на Фиг. 1A, большинство трипептидных ADC являются по меньшей мере такими же эффективными, как и дипептидный сравнительный ADC.

[928] ADC из таблицы 5a исследовали в ксенотрансплантатной модели, в которой клетки линии HPAFII из примера 12 имплантируют бестимусным мышам. Каждый трипептидный ADC вводят в одной и той же минимальной лечебной дозе (3 мг/кг), определенной для дипептидного сравнительного конъюгата, чтобы провести четкие различия между эффективностью. Как видно на Фиг. 1B и 1D, большинство трипептидных ADC являются в общем случае по меньшей мере такими же эффективными, как и дипептидный сравнительный ADC.

[929] ADC из таблицы 5b исследовали в ксенотрансплантатной модели, в которой клетки линии HPAFII из примера 12 имплантируют бестимусным мышам. Каждый

трипептидный ADC вводили в одной и той же минимальной лечебной дозе (3 мг/кг), за исключением трипептидного ADC Ag1-15 и сравнительного дипептидного ADC, которые оба исследовали при 6 мг/кг (Фиг. 1C), определенной для дипептидного сравнительного конъюгата, чтобы провести четкие различия между эффективностью. Как видно на Фиг. 1C и 1D, определенные трипептидные ADC являются по меньшей мере такими же эффективными, как и дипептидный сравнительный ADC.

Пример 14: In vivo токсичность трипептидных конъюгатов антитело - лекарственный препарат для костного мозга.

[930] Показав, что эффективность ADC по меньшей мере сохраняется при замещении дипептида большинством из выбранных трипептидных последовательностей, исследовали разницу в in vivo цитотоксичности в отношении нормальной ткани костного мозга путем замены антитела, нацеленного на антиген Ag1, несвязывающим контрольным (h00) антителом. Затем каждый из полученных несвязывающих конъюгатов вводили крысам при 10 мг/кг и анализировали их кровь в день 5 после введения в отношении числа нейтрофилов и ретикулоцитов как показателя токсичности для костного мозга по сравнению с ложно-обработанными животными. Как видно с 2A, некоторые из трипептидных h00-конъюгатов из таблиц 5, 5a и 5b демонстрировали лучшее число нейтрофилов по сравнению с дипептидным сравнительным конъюгатом (h00-1). В отношении числа нейтрофилов трипептидные несвязывающие конъюгаты h00-4 и h00-5 демонстрировали аналогичное сохранение этого типа клеток костного мозга по сравнению с h00-1. Однако, из несвязывающих конъюгатов, аналогичных нацеленным ADC из таблицы 5, только D-Leu-Ala-Glu несвязывающий контрольный конъюгат (h00-5), соответствующий трипептидному нацеленному ADC из таблицы 5 (Ag1-5) демонстрировал лучшее число ретикулоцитов по сравнению со сравнительным конъюгатом при исследуемой дозе. Многие другие несвязывающие конъюгаты, аналогичные нацеленным ADC из таблиц 5a и 5b, демонстрировали лучшее сохранение числа нейтрофилов по сравнению с h00-1. Сравнение между Фиг. 2A и 3A показывает, что ретикулоциты более чувствительны к несвязывающим конъюгатам на основе MMAE чем нейтрофилы, что считается причиной того, что разницу между другими трипептидными несвязывающими h00-конъюгатами, аналогичными нацеленным ADC из таблицы 5, невозможно определить в сравнении друг с другом или с h00-1 при исследуемой дозе. Многие другие несвязывающие конъюгаты, аналогичные нацеленным ADC из таблиц 5a и 5b, демонстрировали лучшее сохранение числа ретикулоцитов по сравнению с h00-1.

[931] Гистопатология костного мозга с ИГХ в отношении мононуклеарных клеток, которая показана на Фиг. 4, подтверждает сохранение мононуклеарных клеток костного мозга при введении трипептидных конъюгатов h00-4 и h00-5 по сравнению с введением дипептидного сравнительного h00-1, при этом результат от введения конъюгата h00-5 практически неотличим от ложной обработки.

[932] В Фиг. 2A и 3A включены данные для h00-7, в котором трипептидная последовательность представляет собой Leu-Ala-Glu. Этот трипептид идентичен

трипептиду из h00-5 за исключением того, что стереохимическая конфигурация аминокислоты P3 была обратной. Как h00-5, так и h00-7 являются менее токсичными для костного мозга, чем другие несвязывающие контрольные ADC, при этом h00-5 имеет преимущество в отношении сохранения более чувствительных ретикулоцитов.

[933] Подгруппу ненацеленных конъюгатов вводили крысам в более высоких дозах, чтобы определить влияние на истощение костного мозга. Кровь от этих крыс анализировали в день 8 и день 22 после введения в отношении числа нейтрофилов (Фиг. 2С) и ретикулоцитов (Фиг. 3С) как показателя токсичности для костного мозга по сравнению с ложно-обработанными животными. В случае h00-23, h00-68 и h00-69 животные переносили ADC при одной дозе в 40 мг/кг (n=1). В случае h00-45 и h00-62 животные переносили наибольшую исследуемую дозу в 50 мг/кг (n=1).

[934] На Фиг. 14 показана концентрация антитела во внеклеточном компартменте костного мозга крыс, которым вводили ненацеленные ADC (h00-37 и h00-5).

[935] На Фиг. 16 показано истощение ретикулоцитов в дни 5 и 8 после введения h00-5 и h00-7 крысам при 20 мг/кг. На Фиг. 17 показано истощение нейтрофилов в дни 5 и 8 после введения h00-5 и h00-7 крысам при 20 мг/кг.

[936] На Фиг. 18 показана гистология костной ткани в дни 5 и 8 после введения h00-5 и h00-7 крысам при 20 мг/кг.

Пример 15: In vivo метаболизм трипептидных ADC

[937] Неспецифическое высвобождение свободного лекарственного препарата из ADC является одним из механизмов, который вносит свой вклад в нецелевую токсичность для нормальных клеток. Чтобы определить, связано ли сохранение костного мозга, наблюдаемое для h00-4 и h00-5 ADC по сравнению с h00-1 ADC со снижением высвобождения свободного MMAE из трипептидных ADC, плазму из исследований токсичности из примера 14 анализировали в отношении этого метаболита посредством ВЭЖХ-МС.

[938] Как показано на Фиг. 5А, концентрация свободного MMAE после введения h00-4 или h00-5 оставалась ниже определенной после введения h00-1 в течение исследования токсичности, при этом конъюгат h00-5 имел преимущество в этом отношении. Кроме того, на Фиг. 5В показано, что конъюгаты h00-5, в которых аминокислота P3 имеет D-стереохимическую конфигурацию, высвобождают неспецифическим образом меньше MMAE, чем h00-7, который является идентичным h00-5 за исключением того, что аминокислота P3 находится в противоположной стереохимической конфигурации. Таким образом, получается, что наличие аминокислоты с неприродной конфигурацией в P3 придает улучшенную стабильность трипептидному ADC.

[939] На Фиг. 15 показано количество свободного MMAE в клетках костного мозга крыс, которым вводили ненацеленные ADC (h00-37 и h00-5).

Пример 16: Анализ с эластазой нейтрофилов трипептидных конъюгатов антитело - лекарственный препарат

[940] В смесь 8-нагруженных ADC (5 мкг), буфера (100 мМ трис, 75 мМ NaCl, pH 7,5; конечная концентрация) и эластазы нейтрофилов (100 нг) добавляли воду до 20 мкл. Реакционную смесь инкубировали при 37 С в течение 3 ч, а затем немедленно анализировали на масс-спектрометре QToF.

[941] Как показано на Фиг. 6А, процент лекарственного препарата, отщепленного от тяжелой цепи ненацеленного ADC 5 *in vitro* эластазой нейтрофилов, ниже чем для обнаруженного для ненацеленного ADC 37. Кроме того, на Фиг. 6А показано, что в конъюгате h00-5, в котором аминокислота Р3 имеет D-стереохимическую конфигурацию, его тяжелая цепь расщеплялась эластазой нейтрофилов в значительно меньшей степени, чем в h00-7, который является идентичным h00-5 за исключением того, что аминокислота Р3 находится в противоположной стереохимической конфигурации. Действительно, протеолиз h00-5 эластазой нейтрофилов не наблюдали. Таким образом, получается, что наличие аминокислоты с неприродной конфигурацией в Р3 придает улучшенную стабильность трипептидному ADC.

Пример 17: Анализ с катепсином В трипептидных конъюгатов антитело - лекарственный препарат

[942] В смесь 8-нагруженных ADC (5 мкг), буфера (50 мМ цитрат, 75 мМ NaCl, pH 4,5; конечная концентрация), катепсина В (100 нг) и активирующего буфера (2 мМ ДТТ/1,33 мМ ЭДТА, конечная концентрация) добавляли воду до 20 мкл. Реакционную смесь инкубировали при 37 С в течение 3 ч, а затем немедленно анализировали на масс-спектрометре QToF.

[943] Как показано на Фиг. 6В (партия 1) и Фиг. 6С (партия 2), процент лекарственного препарата, отщепленного от тяжелой цепи ненацеленных ADC 5 и 7 *in vitro* катепсином В аналогичен обнаруженному для ненацеленного ADC 37, что позволяет предположить, что несвязывающий контрольный конъюгат с D-Leu-Ala-Glu (h00-5) расщепляется аналогично с несвязывающим контрольным конъюгатом с Val-Cit (h00-37) лизосомальной протеазой.

[944] Было продемонстрировано количество неконъюгированного MMAE в опухолях НРАФII из исследований противоопухолевой активности гуманизованного антитела к $\alpha\upsilon\beta 6$ 2A2, конъюгированного с mc-vc-MMAE (в среднем 4 лекарственных препарата на антитело) (h2A2-1006) или mp-dLAE-MMAE (в среднем 4 лекарственных препарата на антитело) (h2A2-7092) (Фиг. 6D). Опухоли вырезали у мышей в день 3 после введения, суспендировали в 60%/40% MeCN/MeOH и гомогенизировали с помощью гомогенизатора Precellys™ 24. Образцы центрифугировали при 16,1 тыс. xg в течение 15 минут, а полученный супернатант сушили N₂, восстанавливали в буфере для восстановления и анализировали на квадрупольном масс-спектрометре с тройным детектором Waters.

Пример 18: *In vitro* анализ плазменной агрегации трипептидных конъюгатов антитело - лекарственный препарат

[945] ADC метили Alexa Fluor 488 TFP ester (Molecular Probes), обессоливали,

проводили замену буфера на ФСБ, pH 7,4 (Gibco), и стерильную фильтрацию. Концентрацию и степень мечения полученного конъюгата ADC-AF488 определяли по УФ-поглощению перед замораживанием при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. В день эксперимента AF488-ADC разводили в плазме и инкубировали при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. В указанные моменты времени анализировали аликвоты посредством ЭХ-УВЭЖХ с выявлением флуоресценции. Полученные хроматограммы анализировали, чтобы определить % высокомолекулярных фракций.

[946] Агрегация оказалась ниже для трипептида MMAF, чем для Val-Cit-MMAF. На основании корреляции, наблюдаемой с MMAE, трипептид MMAF будет менее токсичным.

[947] На Фиг. 7А и Фиг. 7В показана агрегация ненацеленных ADC после инкубации в плазме крыс в течение 96 ч.

[948] На Фиг. 8 показана агрегация ненацеленных ADC после инкубации в плазме яванских макаков в течение 96 ч.

[949] На Фиг. 9 показана агрегация ненацеленных ADC после инкубации в плазме человека в течение 96 ч.

[950] На Фиг. 10 показана агрегация ненацеленных MMAF ADC (h00-41 и h00-42) после инкубации в плазме крыс.

[951] На Фиг. 11 показана корреляция истощения ретикулоцитов ненацеленными ADC у крыс и агрегации ADC в плазме крыс после 96 ч инкубации.

[952] На Фиг. 12 показана корреляция истощения ретикулоцитов ненацеленными ADC у крыс и агрегации ADC в плазме яванских макаков после 96 ч инкубации.

[953] На Фиг. 13 показана корреляция истощения ретикулоцитов ненацеленными ADC у крыс и агрегации ADC в плазме человека после 96 ч инкубации.

[954] На Фиг. 19, где показана корреляция между cLogP линкеров и агрегацией соответствующего конъюгата h00 в плазме крыс, корреляция с $r=0,715$ указывает на то, что наличие ВМ положительно коррелирует с clogP (т. е. линкеры с меньшими значениями cLogP демонстрируют меньшую агрегацию, чем с большими clogP). Линкеры с низкими значениями cLogP имеют низкую гидрофобность, включая линкеры с полярными аминокислотами.

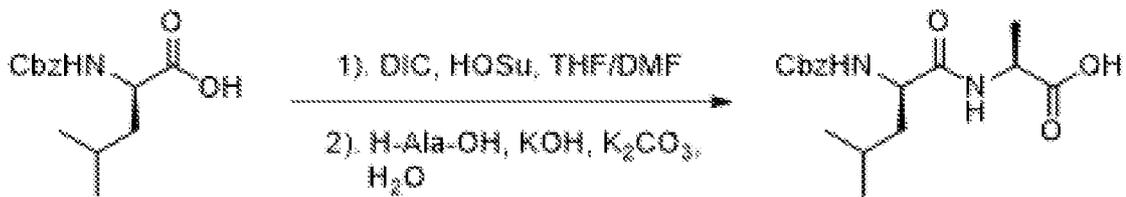
[955] На Фиг. 20, где показана корреляция между истощением ретикулоцитов, вызванным ненацеленными ADC у крыс, и агрегацией ADC в плазме крыс, корреляция с $r=-0,748$ указывает на то, что наличие ВМ отрицательно коррелирует с числом ретикулоцитов (т. е. чем больше % ВМ, тем больше истощение ретикулоцитов).

[956] На Фиг. 21, где показана корреляция между истощением ретикулоцитов, вызванным ненацеленными ADC у крыс, и агрегацией ADC в плазме человека, корреляция с $r=-0,800$ указывает на то, что наличие ВМ отрицательно коррелирует с числом ретикулоцитов (т. е. чем больше % ВМ, тем больше истощение ретикулоцитов).

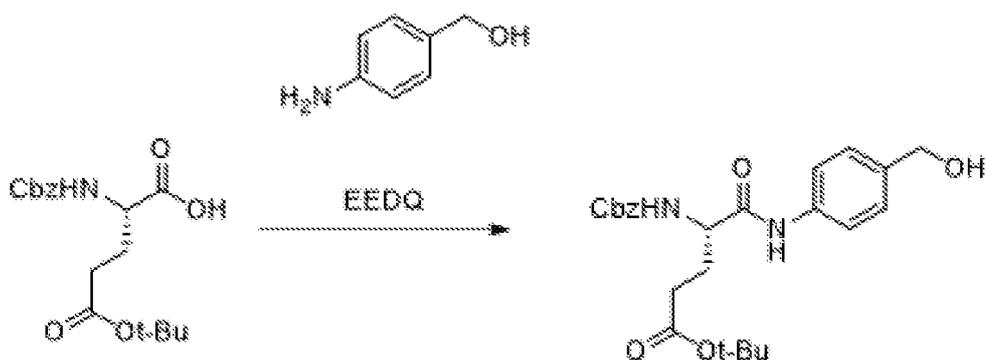
На Фиг. 22, где показана корреляция между истощением ретикулоцитов, вызванным ненацеленными ADC у крыс, и агрегацией ADC в плазме яванских макаков,

корреляция с $r=-0,755$ указывает на то, что наличие ВМ отрицательно коррелирует с числом ретикулоцитов (т. е. чем больше % ВМ, тем больше истощение ретикулоцитов).

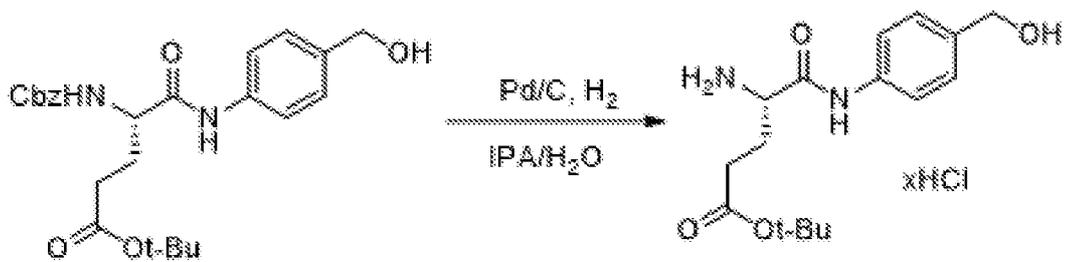
Пример 19: Альтернативный вариант получения ММАЕ-соединения лекарственный препарат-линкер



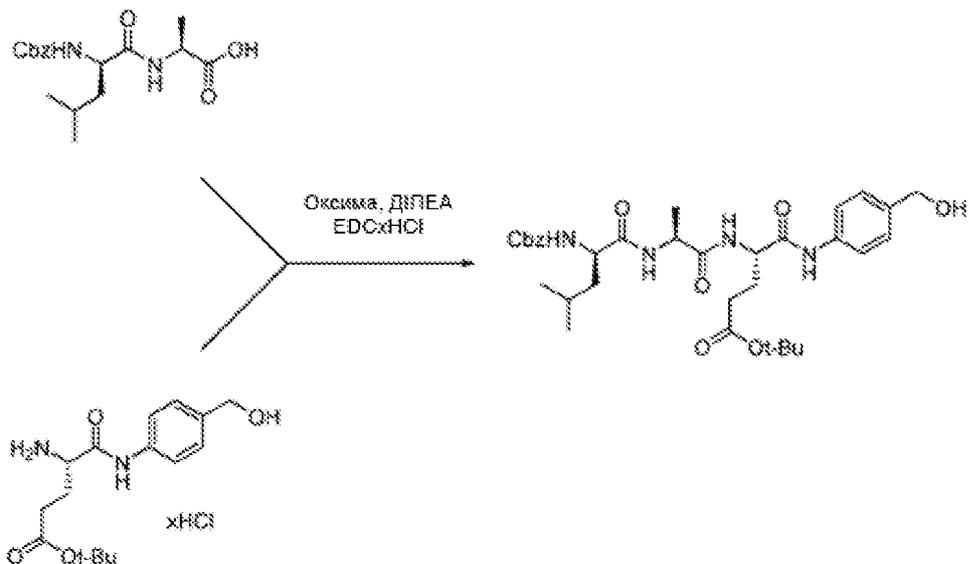
[957] 546 г (2,85 моль, 1,1 экв.) EDC x HCl суспендировали в 1,7 л ТГФ и 0,8 л ДМФ и добавляли раствор 688 г (2,59 моль, 1,0 экв.) Z-D-Leu-OH и 328 г (2,85 моль, 1,1 экв.) NHS в 1,7 л ТГФ и 0,8 л ДМФ при комнатной температуре. Немного экзотермическую реакцию (ВТ сначала повышалась до 30 °С) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Через 23 ч, когда было выявлено 1,30% все еще непрореагировавших Z-D-LeuOH в реакционной смеси, добавляли еще 25 г (0,13 моль, 0,05 экв.) EDC x HCl и продолжали перемешивание в течение 30 мин, оставляя в смеси 0,45% Z-D-Leu-OH. Полученную легкую суспензию охлаждали до ВТ=4°С и добавляли в охлажденный раствор (ВТ=4 °С) из 692 г (7,77 моль, 3,0 экв.) H-Ala-OH, 291 г (5,18 моль, 2,0 экв.) гидроксида калия и 283 г (2,05 моль, 0,79 экв.) карбоната калия в 2,8 л деионизированной воды. Через 5 мин температуре реакционной смеси повышали до 19 °С. По данным ВЭЖХ в реакционной смеси было выявлено 0,04% Z-D-Leu-OSu, 91,7% Z-D-Leu-AlaOH и 1,1% Z-D-Leu-OH. В реакционную смесь добавляли 6 л EtOAc и подкисляли до pH 1, используя 2,5 л 18% HCl. водную фазу сливали, а органическую фазу дважды промывали 1,2 л 1 н. HCl, один раз 1,2 л деионизированной воды и три раза 0,6 л деионизированной воды. 60 мл и 30 мл солевого раствора добавляли на двух последних этапах экстракции деионизированной водой для улучшения разделения фаз. Органическую фазу концентрировали при внешней температуре 40°С при пониженном давлении (прибл. 160 мбар) до около 1,5 л. Затем добавляли 6,0 л EtOAc и полученный раствор снова концентрировали до около 1,5 л. Снова добавляли 6,0 л EtOAc и концентрировали с получением 1975 г прозрачного раствора. После этого добавляли 4,0 л циклогексана, а полученный раствор засеивали 8 г затравочных кристаллов. После перемешивания в течение 2 ч получали густую суспензию, которую разводили 2×2,3 л циклогексана (второе добавление еще через 2 ч). Через 23 ч кристаллизации при комнатной температуре собирали осадок посредством фильтрации и потом промывали 5,0 л смеси EtOAc/циклогексан 1:9 и 2×4,0 л циклогексана. После сушки при 35 °С (внешняя температура) при пониженном давлении (< 5 мбар) в течение 24 ч получали 780 г (2,32 моль) Z-D-Leu-Ala-OH в виде грязно-белого твердого вещества с выходом 92% и с 99,3% чистоты по ВЭЖХ. Объемный выход: 4,2%.



[958] В реактор помещали 1012 г (3,00 моль, 1,0 экв.) Z-Glu(OtBu)-OH, 443 г (3,60 моль, 1,2 экв.) 4-аминобензилового спирта и 890 г (3,60 моль, 1,2 экв.) EEDQ и добавляли 5,0 л EtOAc. После растворения температуру реакционной смеси снижали от 23°C до 11 °C. Через 2 ч реакции в реакционной смеси было обнаружено 85,7% Z-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида и 1,16% Z-Glu(OtBu)-OH по данным ВЭЖХ, а через 2,5 ч реакции добавляли 2,1 л деионизированной воды. pH доводили до 1 добавлением 700 мл 18% HCl и разделяли слои. Органическую фазу промывали 3×1,0 л 1 н. HCl, 3×2,0 л смесью 5% Na₂CO₃/солевой раствор 9:1 и 3×2,0 л смесью деионизированная вода/солевой раствор 9:1 (pH последней водной фазы: 6-7). Полученный органический слой выпаривали при внешней температуре 40°C и пониженном давлении (155 мбар). После удаления прибл. 3 л дистиллята добавляли 5 л толуола и продолжали выпаривание с быстрым образованием густой суспензии. Дополнительно добавляли 4,0 л толуола и продолжали выпаривание до получения 5,8 кг густой суспензии. Ей давали кристаллизоваться в течение ночи при комнатной температуре, а остаток собирали путем фильтрации (содержание воды перед фильтрацией: 0,03%). Фильтрация была медленной (прибл. 2 ч для начальной фильтрации), а остаток промывали 2×4,0 л и 1×5,0 л толуола и 1×5,0 л ИПЭ/ИПС. Необходимый продукт получали после сушки при 35°C при пониженном давлении (< 20 мбар) с выходом 44% (587 г) и с 95,7% чистоты по ВЭЖХ (3,27% 4-аминобензилэтилкарбонат 4 как основная примесь). Фильтрат от промывки ИПЭ/ИПС концентрировали при внешней температуре 40°C и пониженном давлении до коричневого масла и повторно выпаривали с 2×2,0 л EtOAc с образованием густой суспензии, которую разводили 400 мл EtOAc с получением 1,5 кг суспензии. Затем добавляли 2,5 л ИПЭ и проводили кристаллизацию в течение ночи при комнатной температуре. Осадок затем собирали путем фильтрации и промывали 1×1,2 л EtOAc/ИПЭ 1:3 и 2×1,2 л ИПЭ. Фильтрация этой кристаллизации из EtOAc/ИПЭ 1:3 оказалась значительно быстрее и обеспечила необходимый продукт с 98,1% чистоты по ВЭЖХ и с выходом 36%. Общий объем выхода для обеих фракций составил 10,5%. Обе фракции объединяли и подвергали снятию защиты Cbz.

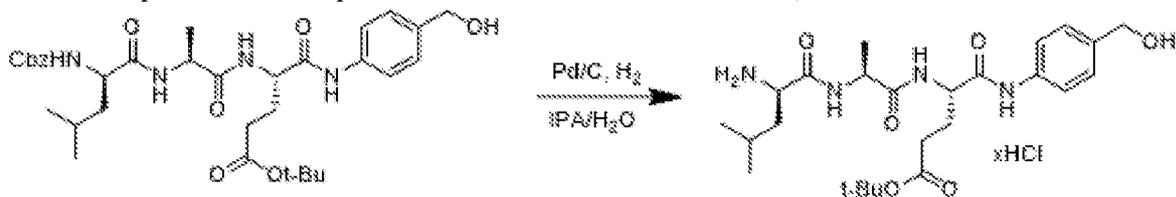


[959] Z-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилид (1057 г, 2,39 моль) растворяли в 8,55 л ИПС и 0,35 л деионизированной воды при комнатной температуре. Через смесь барботировали азот для удаления кислорода перед добавлением суспензии 42 г катализатора (10% Pd на угле, 50% вода; 2,1 г Pd всего) в 100 мл деионизированной воды. Реакционную смесь снова продували азотом, а затем через реакционную смесь барботировали водород, используя пипетку с фильтром из пористого стекла. Реакционную смесь мониторили посредством ВЭЖХ, и через 80 мин в реакционной смеси было выявлено 94,4% продукта и < 0,1% оставшегося исходного материала. Реакционную смесь снова продували азотом, а катализатор отфильтровывали, используя фильтровальную воронку из пористого стекла (размер пор прибл. 5-15 мкм). Фильтрат подкисляли, используя 480 мл 18% HCl, до pH ~ 3 и концентрировали при пониженном давлении при внешней температуре 35 С до 2,95 кг, 5,0 л ИПС, добавляли затравочные кристаллы и продолжали выпаривание до получения 3,9 кг густой суспензии. Эту суспензию разводили 1,0 л ИПС при комнатной температуре. Через 30 мин добавляли 7,0 л ИПЭ, а смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок собирали путем фильтрации и промывали 4,0 л ИПС/ИПЭ 1:2, потом 2×4,0 л ИПЭ, затем сушили в вакууме с получением необходимого продукта в виде HCl-соли с выходом 96% (объемный выход 7,5%) и с 98,7% чистоты по ВЭЖХ.



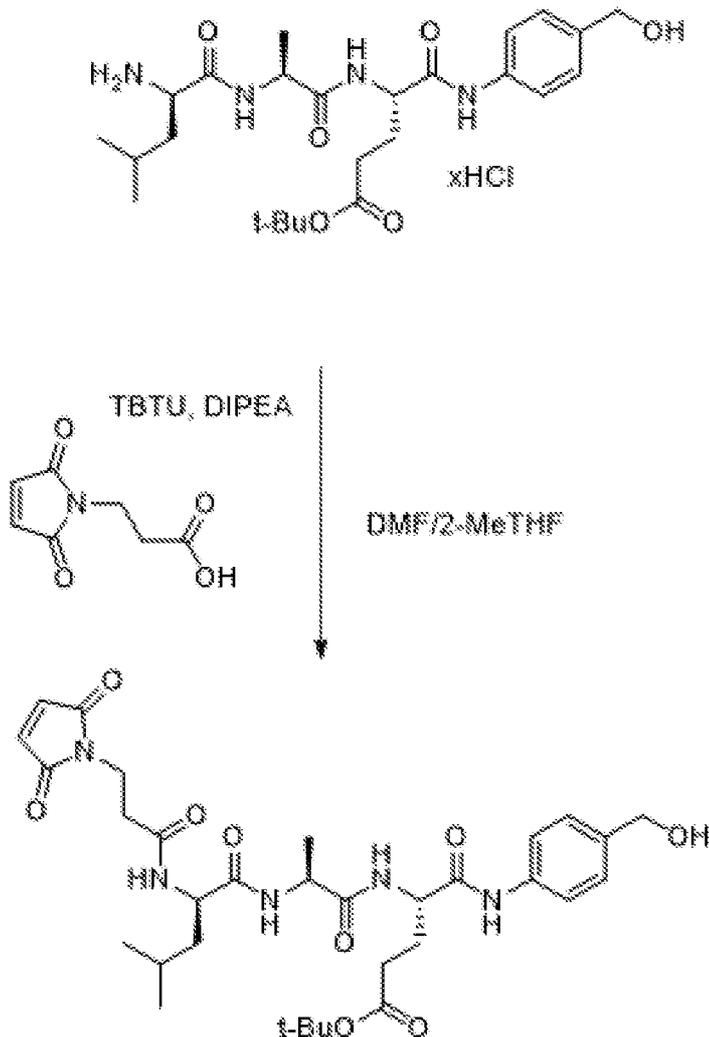
[960] В стеклянном реакторе с двойной оболочкой 539 г (1,59 моль, 1,00 экв.) Z-D-Leu-Ala-OH, 588 г (1,59 моль, 1,00 экв., скорректировано для анализа [93%]) H-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилид x HCl и 226 г (1,59 моль, 1,00 экв.) оксима суспендировали в

2,7 л АЦН. Полученную густую суспензию охлаждали до $VT=0^{\circ}C$ и добавляли 545 мл (3,18 моль, 2,00 экв.) ДИПЭА, после чего осадок медленно растворялся (оставалось несколько нерастворенных частиц). Поскольку pH реакционной смеси составляла только 6-7, проводили доведение до pH=8, используя дополнительные 29 мл (0,17 моль, 0,10 экв.) ДИПЭА. Затем добавляли 396 г (2,07 моль, 1,30 экв.) EDC x HCl, а реакционную смесь перемешивали при $VT=0^{\circ}C$ и мониторили посредством ВЭЖХ. Через 4,5 ч в реакционной смеси было выявлено 2,58% оставшегося Z-D-LEU-ALA-OH, после чего добавляли 2,7 л EtOAc и 2,7 л 1:1 смеси деионизированной воды и солевого раствора. После разделения фаз водную фазу сливали, а органическую фазу три раза экстрагировали 1,3 л 1 н. HCl каждый раз, разводили 2,7 л EtOAc и дополнительно три раза экстрагировали 1,3 л каждый раз смесью 5% Na_2CO_3 и солевого раствора (9:1). Затем органический слой три раза промывали по 1,3 л каждый раз смесью деионизированной воды и солевого раствора (9:1) и хранили в течение ночи при комнатной температуре. Часть (441 г) полученного раствора использовали для дополнительных экспериментов по кристаллизации, а оставшиеся 5337 г концентрировали при $40^{\circ}C$ (внешняя температура) и 160 мбар до массы 2843 г. В полученный раствор добавляли 0,7 г затравочных кристаллов и 5,0 л EtOAc и концентрировали при $40^{\circ}C$ (внешняя температура) и 150 мбар до массы 3640 г. Полученную густую суспензию разводили 3,2 л ИПЭ и перемешивали в течение 3,5 ч при комнатной температуре. Затем осадок отфильтровывали (фильтр с размером пор 11 мкм, время фильтрации: < 20 мин) и промывали 2x 3,4 л EtOAc/ИПЭ 1:1 и 1x 3,4 л ИПЭ. После сушки при $35^{\circ}C$ при пониженном давлении (< 20 мбар) в течение 16 ч получали 778 г Z-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида (выход 84%, объемный выход 8,1%) в виде немного грязно-белых кристаллов. Чистота по ВЭЖХ: 98,7%



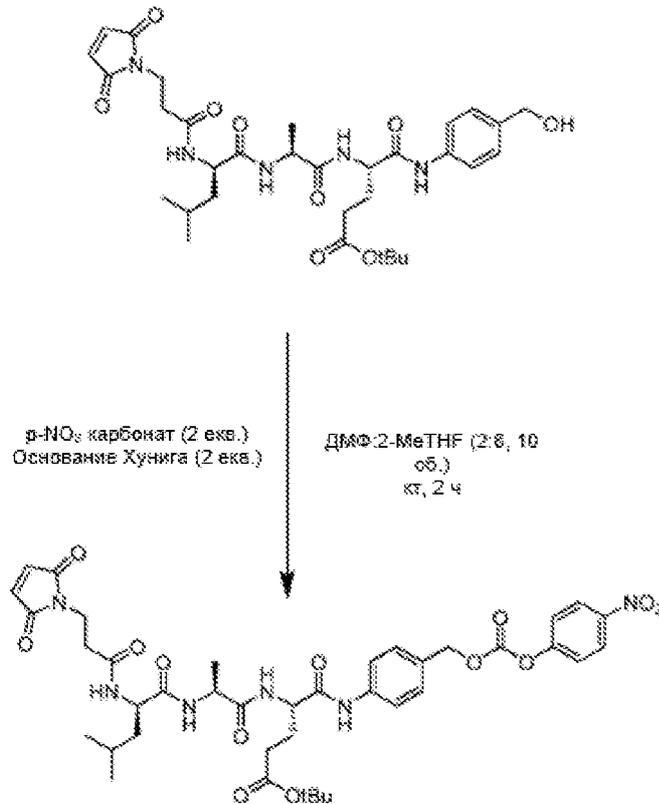
[961] В 10 л 4-горлой колбе 755 г (1,20 моль) Z-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида суспендировали при комнатной температуре в 6,04 л ИПС и 400 мл деионизированной воды и перемешивали в течение 1 ч с получением прозрачного раствора. Во время этого растворения через смесь пропускали поток азота для удаления кислорода. Полученный прозрачный раствор охлаждали до $4^{\circ}C$ перед добавлением 75,5 г палладия на угле (10% Pd на угле, 50% вода, 3,78 г Pd всего), суспендированного в 355 мл деионизированной воды. Реакционную смесь снова продували азотом в течение 10 мин, а затем начинали гидрогенизацию путем барботирования водорода через реакционную смесь, используя стеклянные фритты. Реакционную смесь мониторили посредством ВЭЖХ. Через 60 мин было выявлено 0,85% оставшегося Z-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида (97,3% H-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида x HCl). Через 84 мин гидрогенизацию прекращали, а реакционную смесь продували азотом

для удаления оставшегося водорода. Катализатор отфильтровывали, используя фильтровальную воронку из пористого стекла (размер пор приibl. 5-15 мкм) и промывали 2×400 мл ИПС. В объединенные фильтраты 218 мл (1,20 ммоль, 1,00 экв.) добавляли 18% хлористоводородную кислоту (рН раствора=2-3) и концентрировали полученный раствор при 40 °С (внешняя температура) и 80 мбар до около 4 л. Затем добавляли 3,0 л ИПС и снова концентрировали раствор до около 4 л. Эту процедуру повторяли дважды. После третьего добавления ИПС полученный раствор заседали 25 мг Н-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида х НСl и хранили смесь в течение ночи при 4°С с получением суспензии. на следующее утро ее концентрировали при 40 °С (внешняя температура) и 80 мбар до 3,21 кг. В полученную суспензию добавляли 3,4 л ИПЭ в течение 20 мин и перемешивали суспензию в течение 21 ч при комнатной температуре. Затем осадок отфильтровывали (фильтр с размером пор 11 мкм, время фильтрации: 10 мин) и один раз промывали 3,4 л ИПС/ИПЭ 1:1 и два раза 3,4 л ИПЭ. Фильтрационный осадок сушили при пониженном давлении (< 20 мбар) при 35°С в течение 20 ч с получением 623 г Н-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида х НСl (84% выход, объемный выход 6,4%, оба скорректированы для анализа Н-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида х НСl в виде белых кристаллов. Чистота по ВЭЖХ: 99,0% анализ: 86,6% (титрация с AgNO3) 85,6% (содержание азота, элементный анализ) содержание палладия : 9,1 м. д.

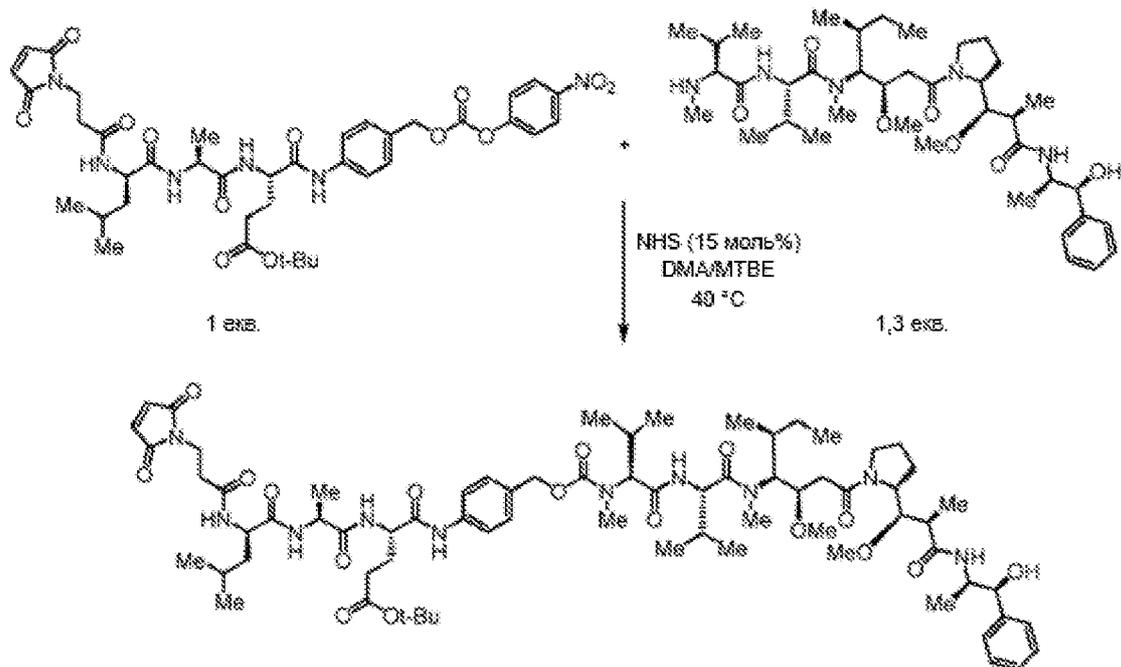


[962] В 10 л реакторе с двойной оболочкой 597 г (982 ммоль, 1,00 экв.) Н-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида х НСl (87% анализ) и 166 г (982 ммоль, 1,00 экв.) 3-малеимидопропионовой кислоты растворяли в 4,78 л MeTHF и 1,20 л ДМФ при 20 °С (температура оболочки). После охлаждения до 10 °С (внутренняя температура) добавляли 347 г (1080 ммоль, 1,10 экв.) ТВТУ и 266 г (2062 ммоль, 2,10 экв.) ДИПЭА (внутренняя температура возрастала до 13 °С). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С (температура оболочки) в течение 3 ч, когда ВЭЖХ-анализ показал 94,3% 3-малеимидопропионил-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида, 2,25% Н-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида х НСl. Реакционную смесь охлаждали до 5°С и проводили водную экстракцию при внутренней температуре 3-6 °С (солевой раствор, деионизированная вода, 1 н. НСl, 5% NaHCO₃ и MeTHF охлаждали до 5°С перед экстракцией). Сначала реакционную смесь экстрагировали раствором 1,8 л солевого раствора и 1,8 л деионизированной воды (полное фазовое разделение занимало 7 мин) с последующей экстракцией 6×1,8 л 1 н. НСl (полное фазовое разделение через 2-3 мин). 0,8 л MeTHF добавляли на первом этапе и по 0,5 л MeTHF на каждом из следующих этапов экстракции с 1 н. НСl для поддержания объема органического слоя постоянным (ВЭЖХ: 0,65% Н-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида х НСl и 95,1% 3-3-малеимидопропионил-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида выявлено в органической фазе после шестого этапа экстракции НСl). Затем органическую фазу экстрагировали 3×1,8 л 5% NaHCO₃. Для поддержания объема органического слоя постоянным добавляли 1,0 л MeTHF на первом и по 0,5 л MeTHF на втором и третьем этапах экстракции с 5% NaHCO₃. Поскольку фазовое разделение после второго этапа экстракции с 5% NaHCO₃ было очень медленным, добавляли по 540 мл солевого раствора на втором и третьем этапах экстракции с 5% NaHCO₃ (время до полного разделения слоев: 10 мин, 12 мин и 11 мин). Органическую фазу экстрагировали 1×1,8 л 1 н. НСl и 3×1,8 л деионизированной воды (0,5 л MeTHF добавляли на каждом этапе экстракции, 4-5 мин для полного разделения фаз). Полученный органический слой фильтровали для удаления твердых веществ (размер пор прибл. 5-15 мкм) и концентрировали при 40 °С (внешняя температура) и 120 мбар. В полученный раствор (1,7 кг) добавляли 5,75 л MeTHF и продолжали концентрирование с получением 2,504 кг желто-коричневого раствора. Этот раствор медленно добавляли при комнатной температуре в 4,3 л гептана в течение 23 мин с образованием грязно-белой суспензии. Колбу раствора после концентрирования промывали 200 мл MeTHF и промывочный раствор медленно добавляли в суспензию. Суспензию перемешивали еще в течение 4 мин. Затем осадок отфильтровывали (фильтр с размером пор 11 мкм, время фильтрации: 4 мин) и промывали 2х 2,1 л MeTHF/гептан 1:2. Фильтрационный осадок сушили в течение 87 ч на роторном испарителе при 35°С при пониженном давлении (< 20 мбар) с получением 563 г немного грязно-белого твердого вещества (чистота по ВЭЖХ: 95,6%). 70 г полученного продукта использовали для эксперимента по перекристаллизации, а остаток (492 г) дополнительно сушили в течение 19 ч при 40°С и < 2 мбар (483 г продукта) и в течение 16 ч при 50°С и < 2 мбар с

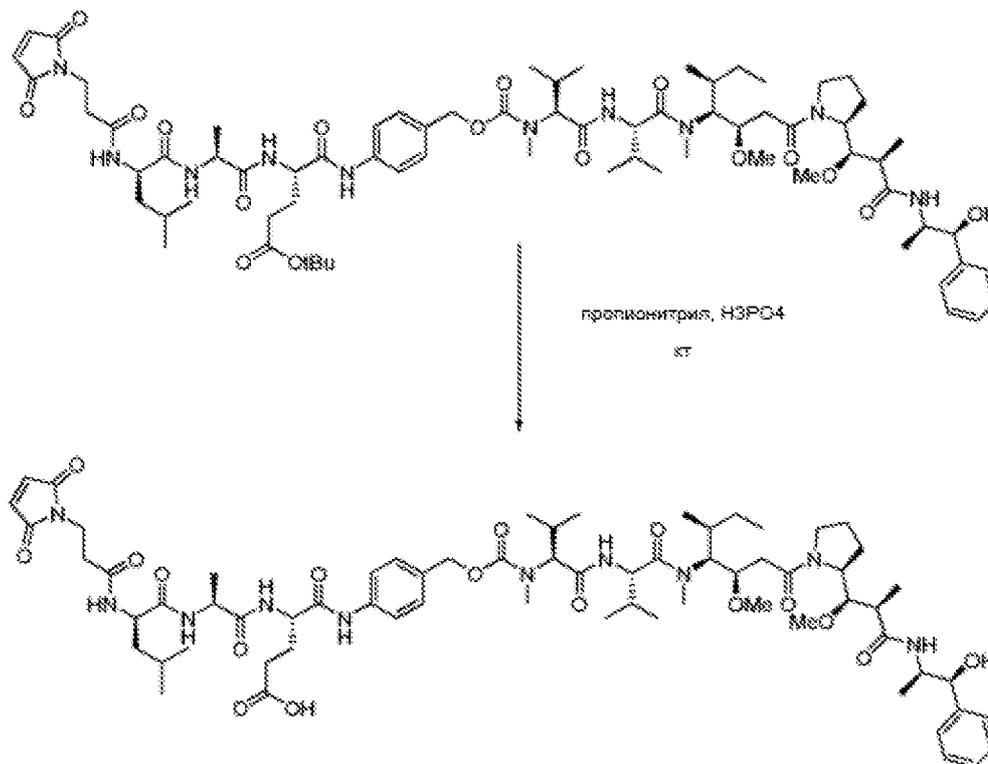
получением 480 г 3-малеимидопропионил-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида в виде грязно-белого твердого вещества (выход 85%, объемный выход 4,9%, оба скорректированы для анализа 3-малеимидопропионил-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида). Чистота по ВЭЖХ: 95,7%



[963] В 1 л реакторе в раствор 3-малеимидопропионил-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-(4-гидроксиметил)-анилида добавляли 13,84 г (21,50 ммоль, 1,0 экв.) в 10 об. MeTHF/ДМФ 8:2 бис(4-нитрофенил)карбонат 13,08 г (43,0 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 5,0 мин, а затем добавляли ДИПЭА 7,5 мл (43,0 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С, а затем разводили MeTHF (10 об.) и промывали 1×140 мл 10% водн. NaCl и 2×140 мл H₂O. Растворитель обрабатывали 3 x MeTHF (3x 10 об.) до 10 об. (40 °С - 200 мбар). Полученный раствор затем добавляли в 40 об. МТБЭ/гептан 1:1 в течение 45 мин. Суспензию выдерживали в течение 80 минут при кт, затем фильтровали и промывали 3x (10 об. МТБЭ/гептан 1:1). Полученное твердое вещество сушили в вакуумной печи в течение 18 ч при 30°С с получением трет-бутил (S)-4-((S)-2-((R)-2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-4-метилпентанамидо)пропанамидо)-5-(((4-((4-нитрофенокси)карбонил)окси)метил)фенил)амино)-5-оксопентаноата в виде белого твердого вещества с выходом 87% и 94,9% чистоты.



[964] В 2 л реакторе 15,40 г (17,70 ммоль, 1,00 экв.) трет-бутил (S)-4-((S)-2-((R)-2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)пропанамидо)-4-метилпентанамидо)-пропанамидо)-5-((4-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)метил)фенил)амино)-5-оксопентаноата (93%, анализ), 15,40 г (23,0 ммоль, 1,3 экв.) (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)амино)-1-метокси-2-метил-3-оксопропил)пирролидин-1-ил)-3-метокси-5-метил-1-оксогептан-4-ил)-N,3-диметил-2-((S)-3-метил-2-(метиламино)бутанамидо)бутанамида и 0,306 г (2,66 ммоль, 0,15 экв.) NHS растворяли в 2 об. ДМА. В эту смесь добавляли 20 об. ДМА/МТБЭ 7:1. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 30 ч до завершения. Затем реакционную смесь охлаждали до кт и разводили 10 об. MeTHF и 20 об. H₂O и хорошо смешивали. Два слоя разделяли. Водный слой снова экстрагировали MeTHF (1×20 об.). Органические слои объединяли и промывали (1×20 об. 0,5 М HCl, 2×20 об. NaHCO₃, 2×20 об. H₂O). Затем органический слой обрабатывали MeTHF (3×10 об.), а затем концентрировали досуха. Затем остаток растворяли в АЦН/ДХМ 1:1 (6 об.). Полученный раствор переносили на следующий этап.



[965] В 2 л реакторе трет-бутил (S)-5-((4-((5S,8S,11S,12R)-11-((S)-втор-бутил)-12-(2-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)амино)-1-метокси-2-метил-3-оксопропил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5,8-диизопропил-4,10-диметил-3,6,9-триоксо-2,13-диокса-4,7,10-триазатетрадецил)фенил)амино)-4-((S)-2-((R)-2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-4-метилпентанамидо)пропанамидо)-5-оксопентаноат в ДХМ/АЦН 1:1 (6 об.) разводили АЦН (4 об.) и охлаждали до 5 °С. 5 об. АЦН добавляли в H₃PO₄ (8 об.), смесь хорошо смешивали и охлаждали до 5 °С. Раствор H₃PO₄ медленно добавляли в реакционную смесь, поддерживая температуру ниже 10 °С. Полученную смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч до завершения.

[966] Затем реакционную смесь охлаждали до 10 °С и разводили ДХМ (10 об.) и водой (15 об.). Реакционную смесь хорошо смешивали и разделяли два слоя. Водный слой снова экстрагировали 10 об. ДХМ. Органические слои объединяли и промывали H₂O до pH 5 (4×20 об.). Полученный органический слой обрабатывали ДХМ (3х 10 об.) до 10 об., а затем разводили 10 об. ДХМ с получением раствора при 50 мг/мл необходимого продукта с выходом 72% (за два этапа) и 78,0% чистоты.

[967] Полученный раствор продукта в ДХМ затем очищали посредством нормально-фазовой колоночной хроматографии с получением 14,4 г необходимого продукта в виде белого твердого вещества с выходом 71% (за два этапа+очистка) и 98,6% чистоты.

Примеры 20-45

[968] **Материалы и методы.** Следующие материалы и методы применимы к

процедурам синтеза и экспериментам, описанным в примерах 20-32, если не указано иное. Все коммерчески доступные безводные растворители использовали без дополнительной очистки. Исходные материалы, реагенты и растворители были приобретены у коммерческих поставщиков (SigmaAldrich и Fischer). Продукты очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, используя систему флэш-очистки Biotage Isolera One (Charlotte, NC). УВЭЖХ-МС проводили на квадрупольном масс-спектрометре с одним детектором Waters, соединенным с УВЭЖХ-системой Waters Acquity. Методы УВЭЖХ описаны ниже. Препаративную ВЭЖХ проводили на системе доставки растворителя с бинарным градиентным модулем Waters 2454, оснащенной детектором Waters 2998 PDA. Продукты очищали, используя обращенно-фазовую колонку соответствующего диаметра Phenomenex Max-RP 4 мкм Synergi 80 Å 250 мм с элюированием 0,05% трифторуксусной кислотой в воде и 0,05% трифторуксусной кислотой в ацетонитриле, если не указано иное.

[969] **Общий метод.** Колонка - CORTECS C18 1,6 мкм, 2,1×50 мм, обращенно-фазовая колонка

Растворитель А - 0,1% водная муравьиная кислота

Растворитель В - ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой

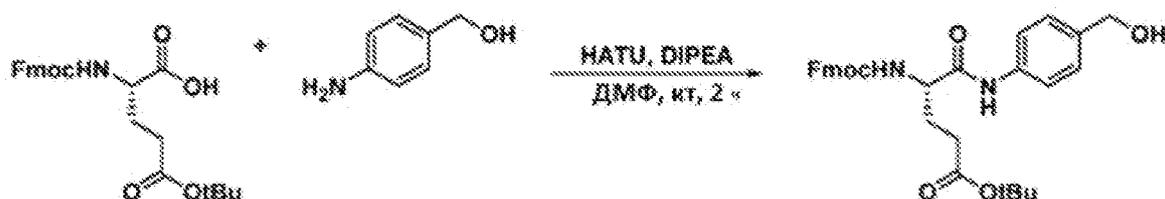
Время (мин)	Поток (мкл/мин)	% А	% В	Градиент
Исходное значение	0,6	97	3	
1,70	0,6	40	60	Линейный
2,00	0,6	5	95	Линейный
2,50	0,6	5	95	Линейный
2,80	0,6	97	3	Линейный
3,00	0,6	97	3	Линейный
2,80	0,6	97	3	Линейный

Перечень сокращений

AcOH	уксусная кислота
Boc	трет-бутилоксикарбонильная защитная группа
DAR	Соотношение лекарственный препарат - антитело (p)
DCM	дихлорметан
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMA	N,N-диметилацетамид
DMF	N,N-диметилформамид
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Fmoc	9-флуоренилметилкарбамат

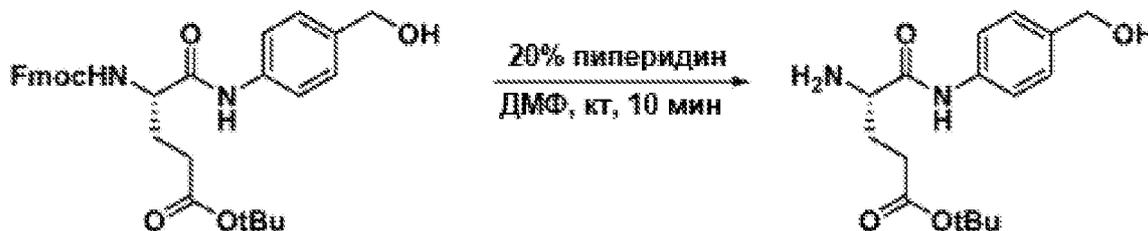
НАТУ	1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат
Нех	гексаны
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Mal	малеимидный фрагмент
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MP	3-малеимидопропил
МС	Масс-спектрометрия
OSu	N-гидроксисукцинимид
РАВС	пара-аминобензилкарбамоил
PEG	полиэтиленгликоль
PPTS	пиридиний пара-толуолсульфоновая кислота
pTSA	пара-толуолсульфоновая кислота
Преп.	препаративный
кт	комнатная температура
КТ	время удержания
ТФУ	трифторуксусная кислота
TSTU	N,N,N',N'-тетраметил-O-(N-сукцинимидил)уроний тетрафторборат
УВЭЖХ	ультравысокоэффективная жидкостная хроматография

Пример 20: Получение соединений лекарственный препарат-линкер на основе камптотецина

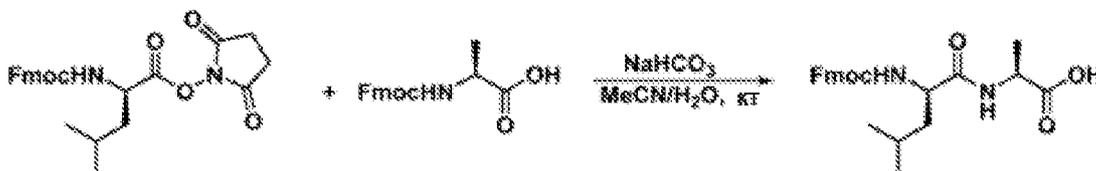


[970] Fmoc-глутамат 5-трет-бутиловый эфир (1,00 экв., 2,00 г, 4,701 ммоль), пара-аминобензиловый спирт (1,50 экв., 868 мг, 7,051 ммоль), НАТУ (1,40 экв., 2,516 г, 6,581 ммоль) и магнитную мешалку добавляли в 200 мл RBF. В колбу добавляли ДМФ (10 мл), а потом N, N-диизопропилэтиламин (1,40 экв., 1,1 мл, 6,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь медленно осаждали 15 об. воды и перемешивали в течение 1 часа. Суспензию фильтровали и промывали водой с получением оранжевого твердого вещества. Твердое вещество сушили в вакуумной печи в течение ночи при 45°C с получением трет-бутил

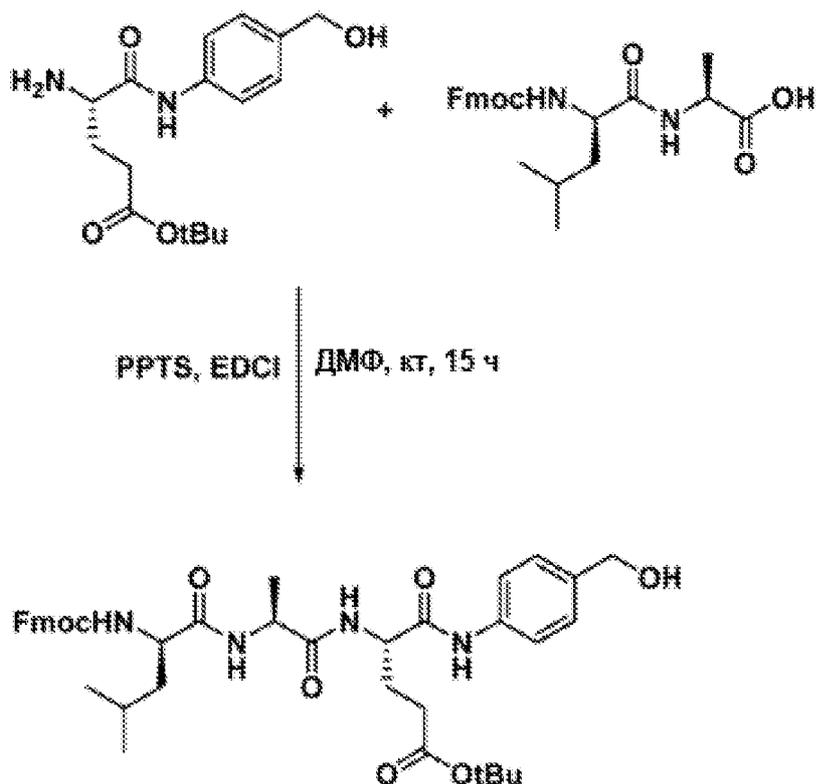
(4S)-4-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-5-[4-(гидроксиметил)анилино]-5-оксопентаноата (2,50 г, 4,70 ммоль, выход 100,03%). ВУ=2,12 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расщ. для C₃₁H₃₅N₂O₆ 531,25, найдено 531,38.



[971] трет-бутил (4S)-4-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-5-[4-(гидроксиметил)анилино]-5-оксопентаноат (1,00 экв., 0,60 г, 1,13 ммоль) растворяли в 20% пиперидине в ДМФ (3,7692 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Полное превращение наблюдали посредством УВЭЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, 30×250 мм Synergi Max-RP 5-30-95% MeCN в H₂O 0,05% ТФУ. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали в вакууме с получением бесцветного твердого вещества трет-бутил (4S)-4-амино-5-[4-(гидроксиметил)анилино]-5-оксопентаноата (0,32 г, 1,03 ммоль, выход 90,77%). ВУ=0,79 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расщ. для C₁₆H₂₄N₂O₄ 309,18, найдено 309,43.

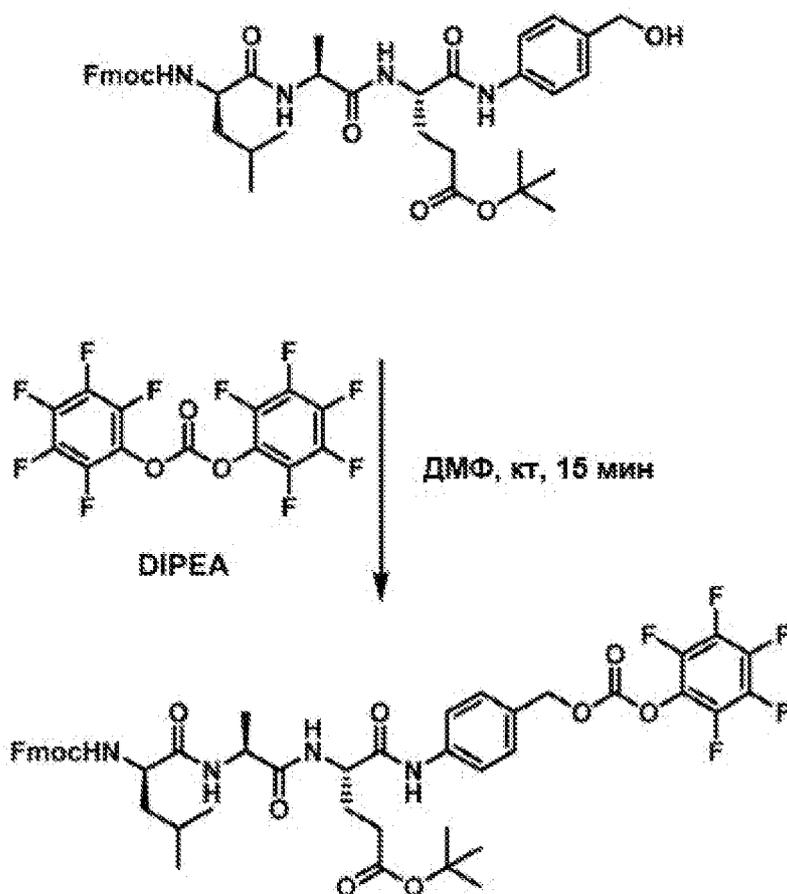


[972] (2,5-диоксопирролидин-1-ил) (2R)-2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-4-метилпентаноат (1,00 экв., 12,67 г, 28,1 ммоль) и (2S)-2-аминопропановую кислоту (1,70 экв., 4260 мг, 47,8 ммоль) растворяли в MeCN (126,7 мл). В реакционную смесь добавляли бикарбонат натрия (2,50 экв., 5907 мг, 70,3 ммоль) в воде (63,4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь подкисляли с помощью 2 М HCl и концентрировали в вакууме для удаления MeCN. Водную фазу экстрагировали EtOAc, а объединенную органическую фазу сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением необходимого продукта в виде бесцветного твердого вещества (2S)-2-[[[(2R)-2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-4-метилпентаноил]амино]пропановой кислоты (7430 мг, 17,5 ммоль, выход 62,23%). ВУ=1,89 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расщ. для C₂₄H₂₉N₂O₅ 425,21, найдено 425,45.



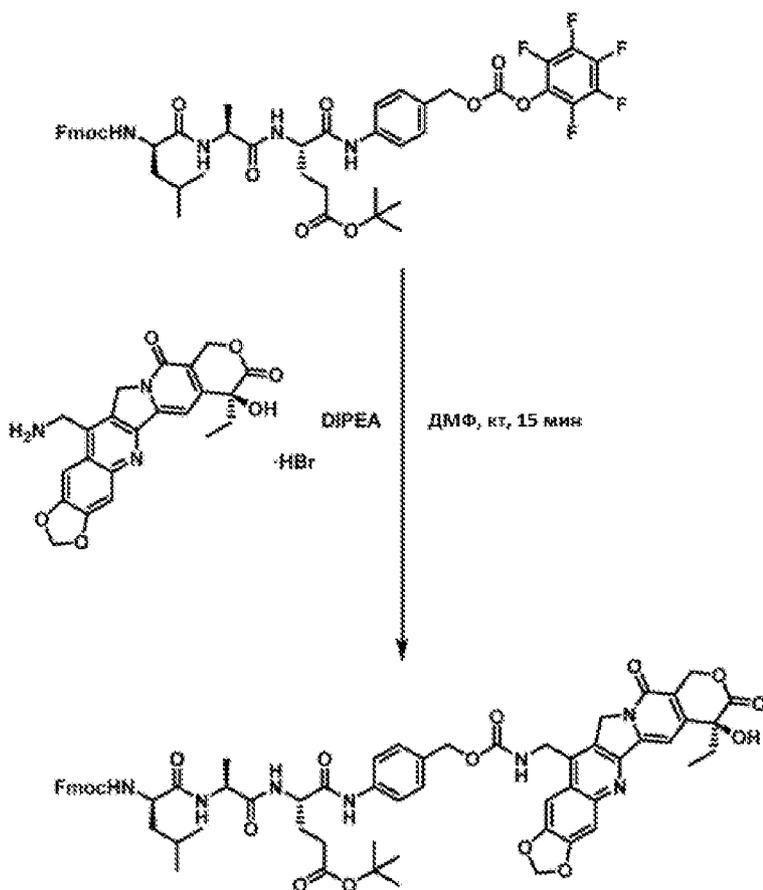
[973] трет-бутил (4S)-4-амино-5-[4-(гидроксиметил)анилино]-5-оксо-пентаноат (1,10 экв., 4994 мг, 16,2 ммоль) растворяли в ДМФ (50 мл). Добавляли PPTS (1,10 экв., 4070 мг, 16,2 ммоль), а потом (2S)-2-[[2R)-2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-4-метил-пентаноил]амино]пропановую кислоту (1,00 экв., 6250 мг, 14,7 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C с помощью ледяной/водной бани. Добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (1,20 экв., 3387 мг, 17,7 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Полное превращение наблюдали через 15 часов. Реакционную смесь разводили 1:1:1 EtOAc:ТГФ:2MeTHF (300 мл), промывали 11% K₂CO₃ (300 мл), промывали 19% лимонной кислотой (300 мл), промывали 22% K₂CO₃ (300 мл), промывали 18% NaCl (300 мл). Органический слой сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого смолообразного твердого вещества. Очищали посредством колоночной хроматографии, 20-80% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали в вакууме с получением бесцветного твердого вещества трет-бутил (4S)-4-[[2S)-2-[[2R)-2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-4-метил-пентаноил]амино]пропаноил]амино]-5-[4-(гидроксиметил)анилино]-5-оксо-пентаноата (7416 мг, 10,4 ммоль, выход 70,46%). ВУ=2,13 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расщ. для C₄₀H₅₁N₄O₈ 715,37, найдено 715,50.

Активация PFP карбоната



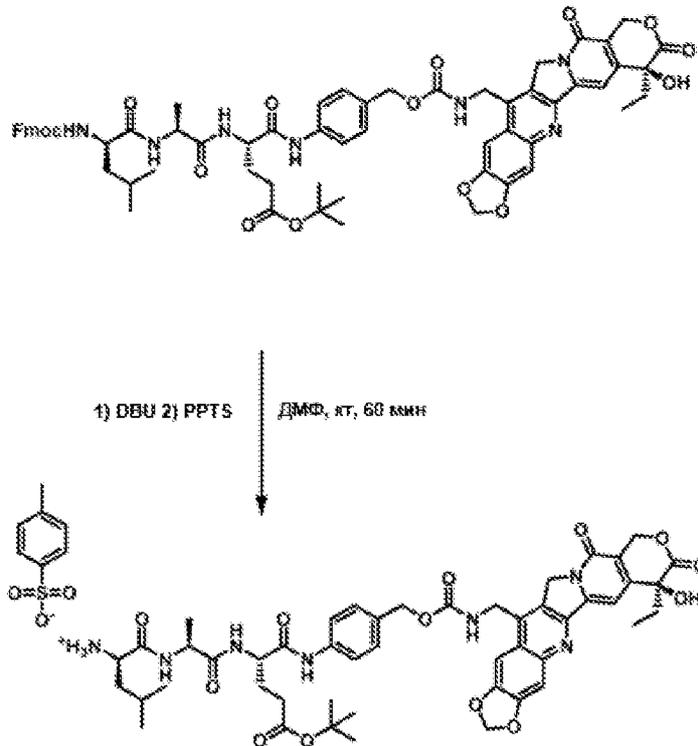
[974] трет-бутил (4S)-4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-4-метил-пентаноил]амино]пропаноил]амино]-5-[4-(гидроксиметил)анилино]-5-оксо-пентаноат (1,00 экв., 1719 мг, 2,40 ммоль) растворяли в ДМФ (8,0157 мл). Медленно добавляли бис(пентафторфенил) карбонат (2,00 экв., 1895 мг, 4,81 ммоль), а потом N, N-диизопропилэтиламин (3,00 экв., 1,3 мл, 7,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, после чего наблюдали полное превращение посредством УВЭЖХ-МС. Реакционную смесь разводили в EtOAc (150 мл), а органические вещества промывали 2×150 мл 18% K₂CO₃, затем 1×150 мл насыщенного солевого раствора. Затем органические вещества разделяли и сушили (MgSO₄) перед концентрированием досуха. Затем неочищенное вещество очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с элюированием 10-80% EtOAc в гексане. Необходимые фракции концентрировали в вакууме досуха с получением бесцветного твердого вещества трет-бутил (4S)-4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-4-метил-пентаноил]амино]пропаноил]амино]-5-оксо-5-[4-[(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)карбонилосиметил]анилино]пентаноата (1815 мг, 1,96 ммоль, выход 81,61%). ВУ=2,38 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расщ. для C₄₇H₅₀F₅N₄O₁₀ 925,34, найдено 925,41.

Образование соединения лекарственный препарат-линкер



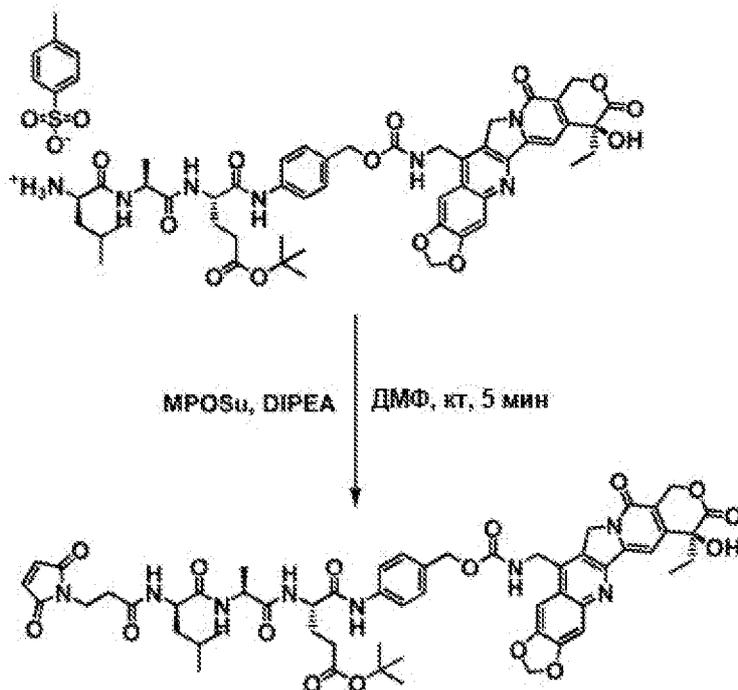
[975] Получение AMDCPT было описано в Международной публикации WO 2019/195665. (5S)-14-(аминометил)-5-этил-5-гидрокси-7,18,20-триокса-11,24-диазагексацикло[11.11.0.02,11.04,9.015,23.017,21]тетракоза-1(13),2,4(9),14,16,21,23-гептаен-6,10-дион (AMDCPT); гидробромид (1,00 экв., 878 мг, 1,75 ммоль) растворяли в ДМСО (2,9135 мл) и ДМФ (5,8269 мл). В реакционную смесь добавляли трет-бутил (4S)-4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-4-метилпентаноил]амино]пропаноил]амино]-5-оксо-5-[4-[(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)карбонилсиметил]анилино]пентаноат (1,00 экв., 1617 мг, 1,75 ммоль), а потом N, N-диизопропилэтиламин (1,00 экв., 0,30 мл, 1,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, после чего наблюдали полное превращение посредством УВЭЖХ-МС. Реакционную смесь каплями добавляли в 150 мл перемешиваемой воды. Рыжую суспензию перемешивали в течение 15 минут, собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением необходимого продукта, рыжеватокоричневого твердого вещества трет-бутил (4S)-5-[4-[[[(5S)-5-этил-5-гидрокси-6,10-диоксо-7,18,20-триокса-11,24-диазагексацикло[11.11.0.02,11.04,9.015,23.017,21]тетракоза-1(13),2,4(9),14,16,21,23-гептаен-14-ил]метилкарбамоилоксиметил]анилино]-4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-4-метилпентаноил]амино]пропаноил]амино]-5-оксо-пентаноата (1815 мг, 1,56 ммоль, выход 89,33%). ВУ=2,16 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ рассч. для C₆₃H₆₈N₇O₁₅ 1162,48, найдено 1162,69.

Снятие защиты Fmoc



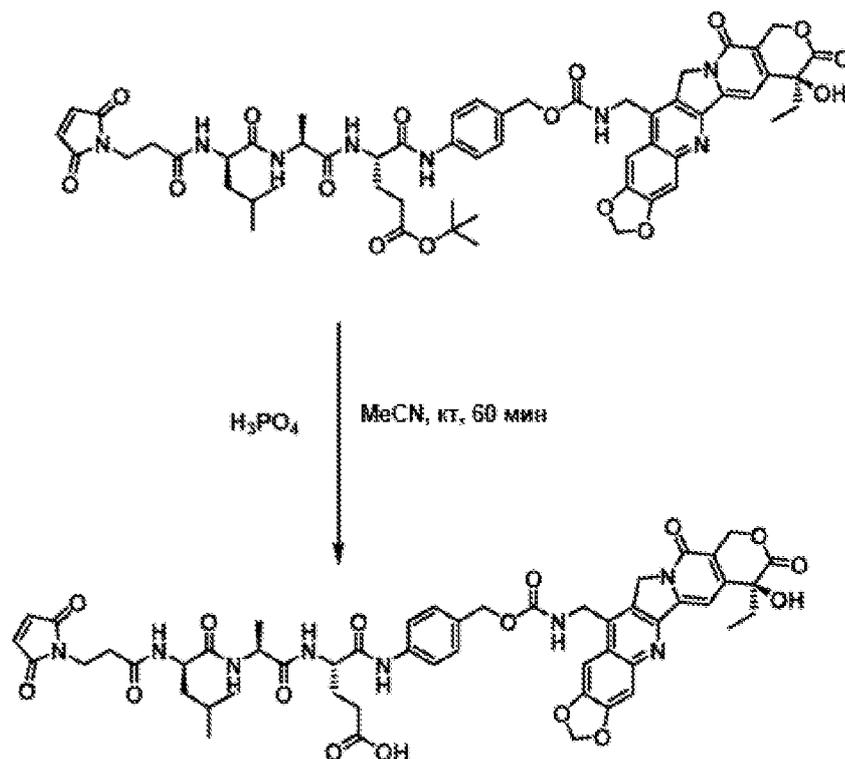
[976] трет-бутил (4S)-5-[4-[[[(5S)-5-этил-5-гидрокси-6,10-диоксо-7,18,20-триокса-11,24-дизагексацикло[11.11.0.02,11.04,9.015,23.017,21]тетракоза-1(13),2,4(9),14,16,21,23-гептаен-14-ил]метилкарбамоилоксиметил]анилино]-4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)-4-метил-пентаноил]амино]пропаноил]амино]-5-оксо-пентаноат (1,00 экв., 727 мг, 0,625 ммоль) растворяли в ДМФ (2,0848 мл). Добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (1,00 экв., 0,094 мл, 0,625 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 60 минут, после чего наблюдали полное превращение. Реакционную смесь каплями добавляли в 75 мл перемешиваемого толуола. Коричневый осадок собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением необходимого продукта трет-бутил (4S)-4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-2-амино-4-метил-пентаноил]амино]пропаноил]амино]-5-[4-[[[(5S)-5-этил-5-гидрокси-6,10-диоксо-7,18,20-триокса-11,24-дизагексацикло[11.11.0.02,11.04,9.015,23.017,21]тетракоза-1(13),2,4(9),14,16,21,23-гептаен-14-ил]метилкарбамоилоксиметил]анилино]-5-оксо-пентаноат;4-метилбензолсульфоновой кислоты (664 мг,0,597 ммоль, выход 95,43%). ВУ=0,85 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расщ. для C₄₈H₅₈N₇O₁₃ 940,41, найдено 940,84.

Сочетание MPOSu



[977] трет-бутил (4S)-4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-2-амино-4-метил-пентаноил]амино]пропаноил]амино]-5-[4-[[[(5S)-5-этил-5-гидрокси-6,10-диоксо-7,18,20-триокса-11,24-диазагексацикло[11.11.0.02,11.04,9.015,23.017,21]тетракоза-1(13),2,4(9),14,16,21,23-гептаен-14-ил]метилкарбамоилоксиметил]анилино]-5-оксопентаноат;4-метилбензолсульфовую кислоту (1,00 экв., 664 мг, 0,597 ммоль) растворяли в ДМФ (3,9789 мл). В реакционную смесь добавляли 2,5-диоксопирролидин-1-ил 3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропаноат (1,10 экв., 175 мг, 0,657 ммоль), а потом N,N-диизопропилэтиламин (1,20 экв., 0,12 мл, 0,716 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, после чего наблюдали полное превращение. Реакционную смесь подкисляли AcOH (0,2 мл) и каплями добавляли в 75 мл перемешиваемой воды. Коричневый осадок собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением необходимого продукта трет-бутил (4S)-4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]-4-метил-пентаноил]амино]пропаноил]амино]-5-[4-[[[(5S)-5-этил-5-гидрокси-6,10-диоксо-7,18,20-триокса-11,24-диазагексацикло[11.11.0.02,11.04,9.015,23.017,21]тетракоза-1(13),2,4(9),14,16,21,23-гептаен-14-ил]метилкарбамоилоксиметил]анилино]-5-оксопентаноата (519 мг, 0,476 ммоль, выход 79,76%). ВУ=1,78 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расщ. для C₅₅H₆₂N₈O₁₆ 1091,44, найдено 1091,58.

Снятие защиты трет-бутилового сложного эфира



[978] трет-бутил (4S)-4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]-4-метил-пентаноил]амино]пропаноил]амино]-5-[4-[[[(5S)-5-этил-5-гидрокси-6,10-диоксо-7,18,20-триокса-11,24-диазагексацикло[11.11.0.02,11.04,9.015,23.017,21]тетракоза-1(13),2,4(9),14,16,21,23-гептаен-14-ил]метилкарбамоилоксиметил]анилино]-5-оксо-пентаноат (1,00 экв., 519 мг, 0,476 ммоль) растворяли в MeCN (2 мл) и фосфорной кислоте (40,0 экв., 1,2 мл, 19,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 минут, после чего наблюдали полное снятие защиты. Реакционную смесь каплями добавляли в 75 мл перемешиваемой воды и перемешивали рыжую суспензию в течение 10 минут. Осадок собирали путем фильтрации, элюировали в отдельный флакон с 1:1 MeOH:ДХМ и концентрировали в вакууме. Перерастворяли в ДМСО и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, 30×250 мм MaxRP с элюированием 20-45-95% сфокусированным градиентом MeCN в H₂O 0,05% ТФУ. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества (4S)-4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]-4-метил-пентаноил]амино]пропаноил]амино]-5-[4-[[[(5S)-5-этил-5-гидрокси-6,10-диоксо-7,18,20-триокса-11,24-диазагексацикло[11.11.0.02,11.04,9.015,23.017,21]тетракоза-1(13),2,4(9),14,16,21,23-гептаен-14-ил]метилкарбамоилоксиметил]анилино]-5-оксо-пентановой кислоты (Соединение 43, 276 мг, 0,267 ммоль, выход 56,05%). ВУ=1,43 мин, общий метод УВЭЖХ. MS (m/z) [M+H]⁺ расщ. для C₅₁H₅₄N₈O₁₆ 1035,37, найдено 1035,42.

[979] Соединения 43а, 43b и 43с получали, используя аналогичные методы. Результаты и характеристики приведены в таблицах 6а и 6b. Экзатекан был приобретен у

Advanced ChemBlock (каталог №: 10484).

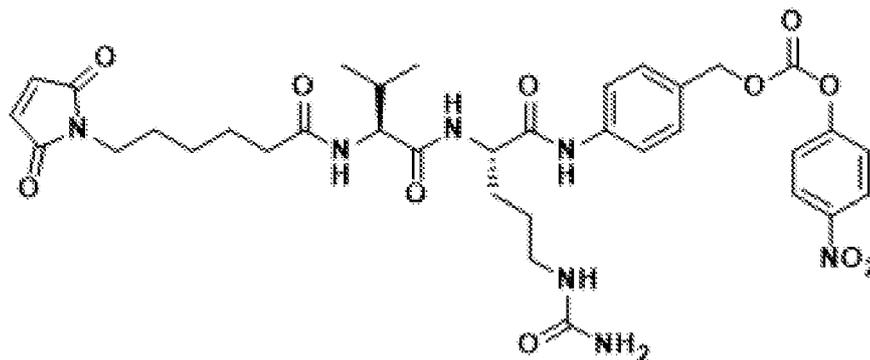
Таблица 6а. Соединения лекарственный препарат-линкер, синтезированные в соответствии со способом примера 20.

№ соед.	L _B	A	W	Y	Камптотецин (N-связ.)
43	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-	D-Leu-Ala-Glu-	PABC	AMDCPT
43a	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	- NH(CH ₂ CH ₂ O) ₄ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	D-Leu-Ala-Glu-	PABC	AMDCPT
43b	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	- NH(CH ₂ CH ₂ O) ₈ - CH ₂ CH ₂ C(O)-	D-Leu-Ala-Glu-	PABC	AMDCPT
43c	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-	D-Leu-Ala-Glu-	PABC	Экзатекан

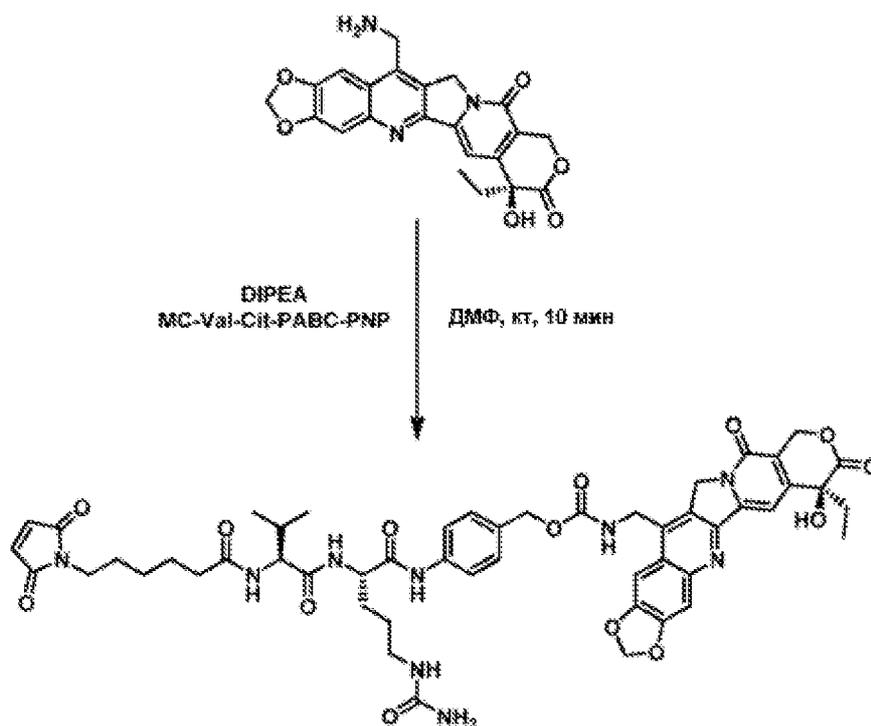
Таблица 6б. Характеристики соединений лекарственный препарат-линкер.

№ соединения	Расч. MC [M+H] ⁺	MC (m/z)	Наблюдаемая MC (m/z)	КТ
43	1281,52		1282,97	1,42
43a	1035,38		1035,51	1,43
43b	1049,41		1049,58	1,64
43c	1458,62		1458,94	1,43

Пример 21: Соединение лекарственный препарат-линкер AMDCPT с линкером Val-Cit



[980] Получение малеимидакапроил-L-валин-L-цитруллин-п-аминобензильного спирта п-нитрофенилкарбоната (MC-Val-Cit-PABC-PNP) было описано в патенте WO 2019108797.



[981] AMDCPT и MS-Val-Cit-PABA-PNP растворяли в ДМФ (0,5 мл). Добавляли ДИПЭА (4,00 экв., 0,026 мл, 0,149 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 10 минут. Реакционную смесь подкисляли АсОН и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, 21×250 мм Synergi Max-RP 10-95% MeCN в H₂O 0,05% ТФУ. Фракции, содержащие необходимый продукт, лиофилизировали с получением необходимого продукта в виде желтого твердого вещества 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)гексанамидо)-3-метилбутанамидо)-5-уреидопентанамидо)бензил (((S)-7-этил-7-гидрокси-8,11-диоксо-7,8,11,13-тетрагидро-10H-[1,3]диоксо[4,5-g]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-14-ил)метил)карбамата (Соединение 44, 2,40 мг, 2,35 мкмоль, выход 6,30%). ВУ=1,59 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расщ. для C₅₁H₅₈N₉O₁₄ 1020,41, найдено 1020,09.

Пример 22: Получение конъюгатов лиганд-лекарственный препарат

[982] Полностью или частично восстановленные ADC получали в 50% смеси полиэтиленгликоля (PG) IX и ФСБ. Половину части PG добавляли к восстановленному mAb, а половину PG добавляли в 1 mM маточный раствор лекарственный препарат камптотецин - линкер в ДМСО. Смесь PG/лекарственный препарат-линкер добавляли к восстановленному mAb 25% частями. После завершения добавления соединения лекарственный препарат-линкер излишек соединения лекарственный препарат-линкер удаляли путем обработки активированным углем (от 1 мг угля до 1 мг mAb). Потом уголь удаляли путем фильтрации, а в полученному ADC проводили замену буфера, используя колонку NAP5 или PD10, на 1X ФСБ pH 7,4.

Пример 23: In vitro оценка ADC.

[983] In vitro активность оценивали на нескольких линиях раковых клеток. Все

линии клеток были подтверждали профилированием STR на IDEXX Bioresearch и культивировали в течение не более чем 2 месяцев после восстановления. Клетки, культивируемые в логарифмической фазе, высевали в течение 24 часов в 96-луночные планшеты, содержащие 150 μ l RPMI 1640, дополненной 20% ФБС. Серийные разведения конъюгатов антитело - лекарственный препарат в клеточной культуральной среде готовили в 4х рабочих концентрациях и добавляли по 50 μ l каждого разведения в 96-луночные планшеты. После добавления готовых реагентов клетки инкубировали с готовыми реагентами в течение 4 дней при 37 \pm 0 $^{\circ}$ C. Через 96 часов оценивали ингибирование роста с помощью CellTiterGlo® (Promega, Madison, WI) и измеряли люминесценцию на планшет-ридере. Значение IC₅₀, определенное в трех повторах, в данном документе означает концентрацию, которая приводит к 50% снижению клеточного роста по сравнению с необработанным контролем.

[984] В таблице 7 значения IC₅₀ для ADCs приведены в нг/мл. Жизнеспособность клеток определяли по окрашиванию CellTiter-Glo после 96 ч воздействия ADC. NO=не определено. Соединения лекарственный препарат-линкер конъюгировали с антителом cAC10 или Ag2, как указано в таблице. Ag2 представляет собой антитело, нацеленное на повсеместно распространенный и легко интернализуемый антиген. Исследуемые линии раковых клеток представляют собой: клетки карциномы почки (786-0), клетки меланомы (A2058), клетки рака поджелудочной железы (BxPC3), клетки немелкоклеточного рака легкого (Calu1), клетки анапластической крупноклеточной лимфомы (DEL, DELBVR, Каграс299), клетки лимфомы Ходжкина (L540cy), (Ls174T), клетки рака молочной железы (MDA-MB-231), клетки острого миелоидного лейкоза (MOLM-13) и клетки В-лимфоцитарного рака (SU-DHL4).

Таблица 7. In vitro активность (значения IC₅₀) ADC на основе камптотецина (DAR=8 для всех ADC).

ADC/лекарственный препарат	Описание	IC ₅₀ 786-0	IC ₅₀ A2058	IC ₅₀ BxPC3	IC ₅₀ Calu1	IC ₅₀ DEL	IC ₅₀ DELBVR
cAC10-соединение 43b	MP-PEG8-D-Leu-Ala-Glu-AMDCPT	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	2	3,9
cAC10-соединение 43	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-AMDCPT	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	2	4
Ag2-соединение 43	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-	> 1000	261	132	> 1000	7	5

	AMDCPT						
Ag2- соединение 43а	MP-PEG4-D- Leu-Ala-Glu- PABC- AMDCPT	> 1 К	69	65	> 1 К	4	5
Ag2- соединение 43b	mp-PEG8-D- Leu-Ala-Glu- AMDCPT	> 1000	98	> 1000	> 1000	5	4

Таблица 7 (продолж.). In vitro активность (значения IC₅₀) ADC на основе камптотецина (DAR=8 для всех ADC).

ADC/лекарственный препарат	Описание	IC ₅₀ Karpas299	IC ₅₀ L540cy	IC ₅₀ Ls174T	IC ₅₀ MDAMB2 31	IC ₅₀ MOLM-13	IC ₅₀ SU-DHL-4
сAC10- соединение 43b	MP-PEG8-D- Leu-Ala-Glu- AMDCPT	455	15	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
сAC10- соединение 43	MP-D-Leu- Ala-Glu- PABC- AMDCPT	49	11	-	> 1000	> 1000	> 1000
Ag2- соединение 43	MP-D-Leu- Ala-Glu- PABC- AMDCPT	29	20		> 1000	136	32
Ag2- соединение 43а	MP-PEG4-D- Leu-Ala-Glu- PABC- AMDCPT	9	10	41	> 1 К	41	14
Ag2- соединение 43b	MP-PEG8-D- Leu-Ala-Glu- AMDCPT	41	24	16,9	116	90	28

Пример 24: Исследование агрегации

[985] Уровни агрегации ADC определяли для соединений лекарственный препарат-линкер на основе камптотецина (DAR=8). Агрегацию ADC определяли посредством эксклюзионной хроматографии (ЭХ). Результаты приведены в таблице 8.

Таблица 8. Результаты исследования агрегации.

ADC	Описание	DAR	Конц. (мг/мл)	% ВМ
Ag2- соединение 43	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-AMDCPT	8	1,07	5,66
cAC10- соединение 43	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-AMDCPT	8	1,01	3,96
Ag2- соединение 43a	MP-PEG4-D-Leu-Ala-Glu-PABC-AMDCPT	8	1,00	14,1
Ag2- соединение 43b	MP-PEG8-D-Leu-Ala-Glu-PABC-AMDCPT	8	0,98	4,7
cAC10- соединение 43b	MP-PEG8-D-Leu-Ala-Glu-PABC-AMDCPT	8	0,96	3,32
Ag2- соединение 44	MC-Val-Cit-PABC-AMDCPT	8	1,00	50,1

Пример 25: Исследование плазменной агрегации

[986] Несвязывающее h00 mAb метили Alex Flour 488 (AF488) до соотношения ~2-3 AF88/mAb. Соединения лекарственный препарат-линкер на основе камптотецина конъюгировали с полностью восстановленными дисульфидами AF88-h00 в 50% смеси пропиленгликоль (PG) 1X ФСБ. Проводили замену буфера до 20 mM Glu, pH 4,5, и разводили до 2 мг/мл. Исследуемые препараты разводили до 50 мкг/мл в забуференной плазме крыс (100 mM KPhos), pH 7,2) и инкубировали при 37 °C. В определенные моменты времени из исследуемых препаратов отбирали аликвоты, охлаждали до 2-8 °C и немедленно анализировали посредством эксклюзионной хроматографии (ЭХ) с выявлением флуоресценции с элюированием буфером с нейтральным pH, физиологической ионной силой в отсутствие органических растворителей. Анализировали процент высокомолекулярных фракций (% ВМ), представляющих агрегированный ADC. Агрегация оказалась ниже для полученных с трипептидом D-Leu-Ala-Glu камптотециновых ADC (Пр. 2.2) по сравнению с полученными с Val-Cit камптотециновыми ADC (Пр. 2.3). Результаты приведены в таблице 9.

Таблица 9. Результаты исследования плазменной агрегации.

ADC	Описание	DAR	Нагрузка AF488	Конц. (мг/мл)	% ВМ
h00-AF488-соединение 43	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-AMDCPT	8	1,7	2,2	2,64
h00-AF488-соединение 43a	MP-PEG4-D-Leu-Ala-Glu-PABC-AMDCPT	8	1,8	2,12	3,12
h00-AF488-соединение 43b	MP-PEG8-D-Leu-Ala-Glu-PABC-AMCPT	8	1,8	2,28	4,58

h00-AF488- соединение 43c	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC- Exatecan	8	1,7	2,44	3,41
h00-AF488- соединение 44	MC-Val-Cit-PABC- AMDCPT	8	1,7	2,27	32,01

[987] Плазменную агрегацию для соединений также отслеживали в динамике по времени (Фиг. 23).

Пример 26: In vivo модели

[988] Все эксперименты проводили в соответствии с Комитетом по использованию и уходу за животными в помещении, полностью аккредитованном Ассоциацией по оценке и аккредитации условий содержания лабораторных животных. Эксперименты по эффективности проводили в ксенотрансплантатных моделях L428, КМН2, Karpas/Karpas-BVR, DelBVR и Caki-1. Опухолевые клетки в виде клеточной суспензии подкожно имплантировали мышам с ослабленным иммунитетом SCID или бестимусным мышам. После прививания опухолей мышей рандомизировали в группы исследования (5 мышей на группу), когда средний объем опухолей достигал около 100 мм³. ADC или контроли вводили один раз путем внутрибрюшинной инъекции. Среднее число соединений лекарственный препарат-линкер, присоединенных к антителу, указано в скобках рядом с ADC (также называемое в данном документе соотношением лекарственный препарат - антитело (DAR), например, DAR4, DAR8, и т. д.). Объем опухолей как функцию времени определяли, используя формулу $(L \times W^2)/2$. Животных умерщвляли, когда опухоли достигали 750 мм³. Мышей, демонстрировавших стойкую регрессию, умерщвляли через 10-12 недель после имплантации.

[989] Животным имплантировали клетки L428. Через 10 дней животных рассортировывали по группам со средним объемом опухолей 100 мм³, а затем обрабатывали одной дозой камптотецинового ADC сAC10-соединение 43(8), сAC10-соединение 43a(8) или сAC10-соединение 43b(8), при 2 или 6 мг/кг. В течение курса исследования животных оценивали в отношении размера опухолей и жизненных признаков. Результаты приведены на Фиг. 24А и 24В.

[990] Животным имплантировали резистентные к Del-брентуксимаб ведотину клетки (DELBVR). В день 9 животных рассортировывали по группам со средним объемом опухолей 100 мм³, а затем обрабатывали одной дозой камптотецинового соединения 43(8), сAC10-соединения 43a(8) или сAC10-соединения 43b(8), при 0,3-0,9 мг/кг или брентуксимаб ведотином при 3 мг/кг. В течение курса исследования животных оценивали в отношении размера опухолей и жизненных признаков. Результаты приведены на Фиг. 25А-С.

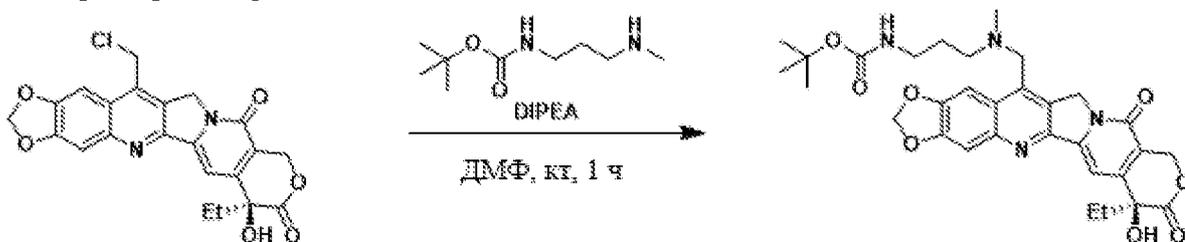
[991] Животным имплантировали 1:1 смесь CD30+ Karpas299 и CD30- Karpas299 резистентных к брентуксимаб ведотину клеток (Karpas299-BVR). Через 5 дней животных рассортировывали по группам со средним объемом опухолей 100 мм³, а затем обрабатывали одной дозой камптотецинового сAC10-соединения 43(8) при 0,5 и 1,5 мг/кг

или сАС10-соединения 43(4), при 1 и 3 мг/кг. В течение курса исследования животных оценивали в отношении размера опухолей и жизненных признаков. Результаты приведены на Фиг. 26.

[992] Животным имплантировали клетки Саки-1. В день 10 животных рассортировывали по группам со средним объемом опухолей 100 мм³, а затем обрабатывали одной дозой камптотецинового ADC h1F6-соединение 43(8), h1F6-соединение 43a(8) или h1F6-соединение 43b(8), при 3 или 10 мг/кг. В течение курса исследования животных оценивали в отношении размера опухолей и жизненных признаков. Результаты приведены на Фиг. 27А и 27В.

[993] Данные на Фиг. 24-27 показывают, что сАС10-соединение 43(8), сАС10-соединение 43a(8), сАС10-соединение 43b(8), h1F6-соединение 43(8), h1F6-соединение 43a(8) или h1F6-соединение 43b(8) ADC все демонстрировали *in vivo* противоопухолевую активность в исследованных моделях.

Пример 27: Производные камптотецина, часть 1

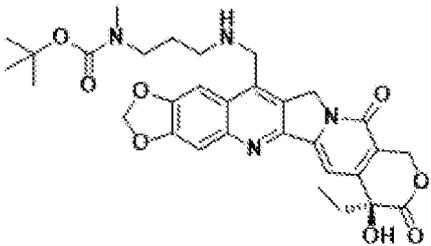
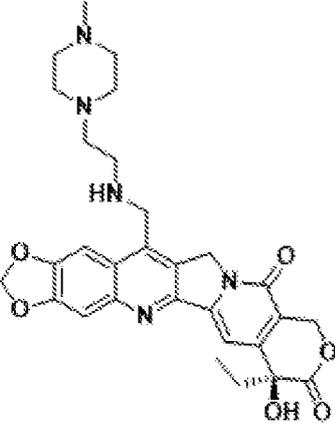
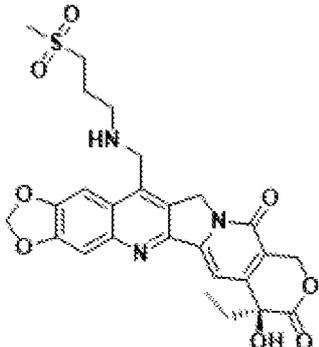
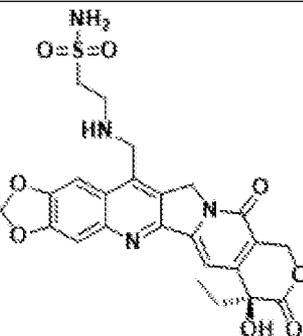
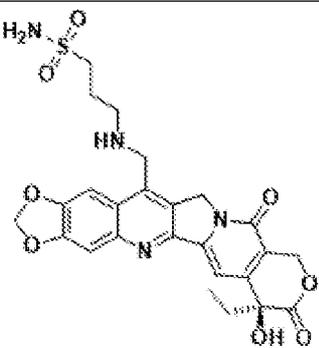


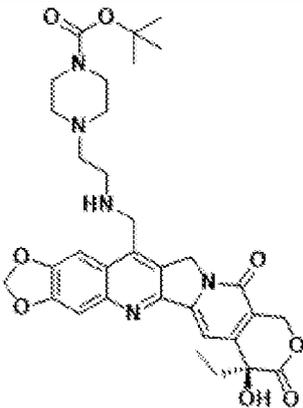
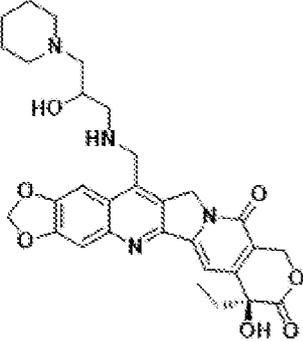
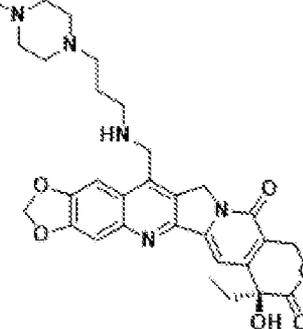
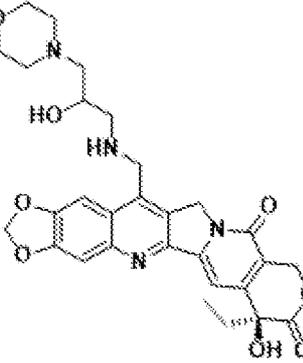
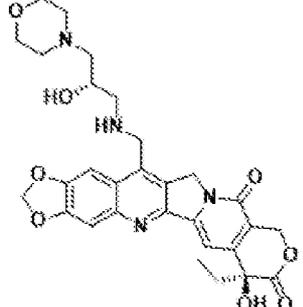
[994] Рац-(5S)-14-(хлорметил)-5-этил-5-гидрокси-7,18,20-триокса-11,24-диазагексацикло[11.11.0.02,11.04,9.015,23.017,21]тетракоза-1(13),2,4(9),14,16,21,23-гептаен-6,10-дион (1,00 экв., 50 мг, 0,113 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл) и добавляли к трет-бутил N-[3-(метиламино)пропил]карбамату (3,00 экв., 64 мг, 0,340 ммоль). Добавляли иодид лития (1,00 экв., 15 мг, 0,113 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (6,00 экв., 0,12 мл, 0,681 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем подкисляли АсОН (200 мкл) и очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества трет-бутил N-[3-[[5S)-5-этил-5-гидрокси-6,10-диоксо-7,18,20-триокса-11,24-диазагексацикло[11.11.0.02,11.04,9.015,23.017,21]тетракоза-1(13),2,4(9),14,16,21,23-гептаен-14-ил]метил-метил-амино]пропил]карбамата (**Соединение 7**) (45,13 мг, 0,0762 ммоль, выход 67,14%). ВУ=1,18 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расщ. для С₃₁Н₃₇Н₄О₈ 593,26, найдено 593,56.

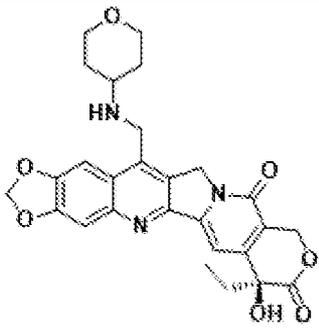
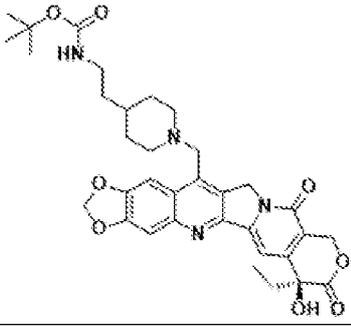
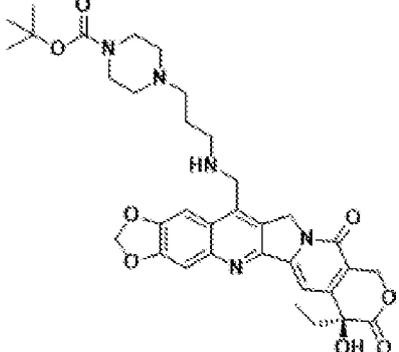
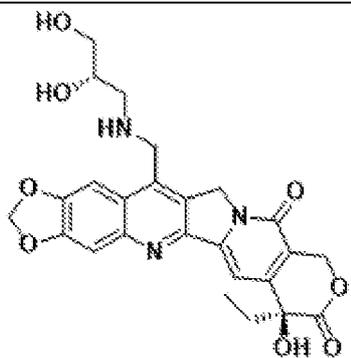
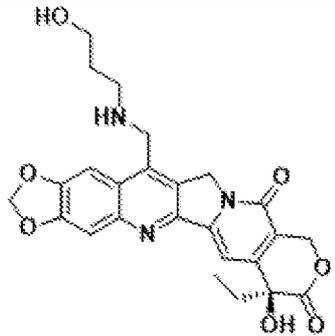
[995] Соединения из таблицы 10 были синтезированы в соответствии с аналогичным способом.

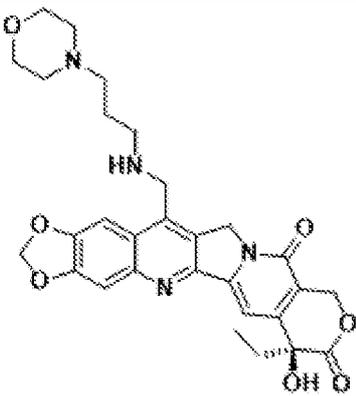
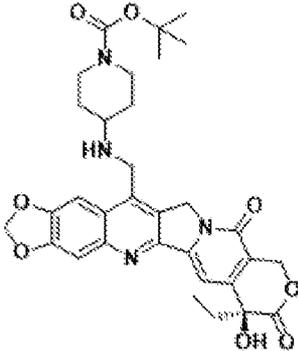
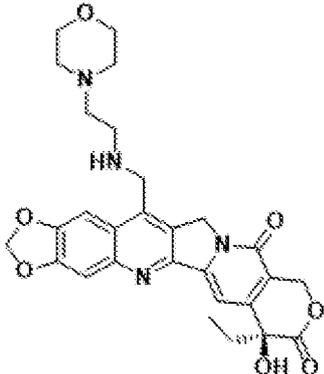
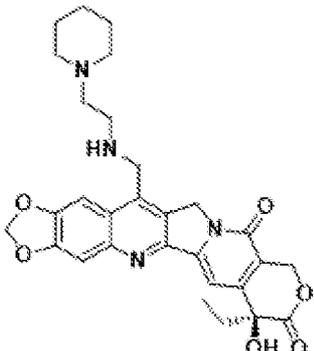
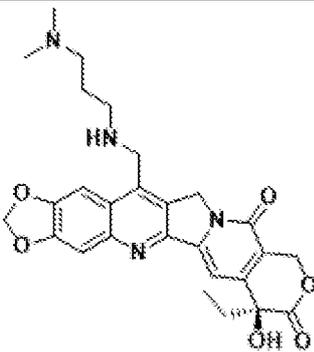
Таблица 10. Производные камптотецина, синтезированные в соответствии со способом примера 27.

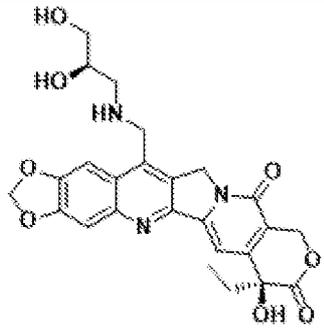
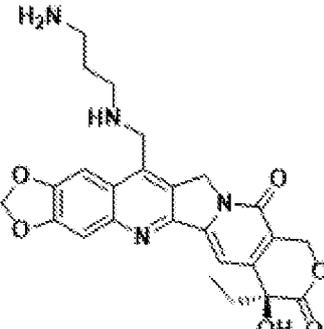
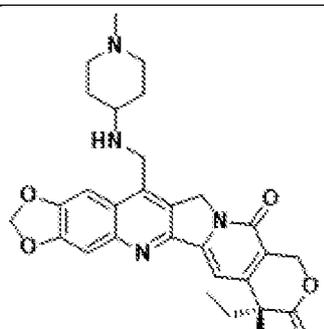
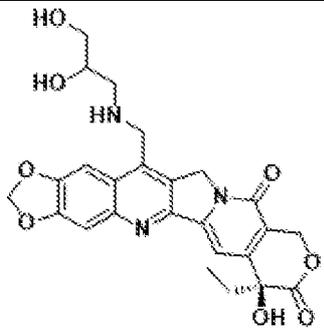
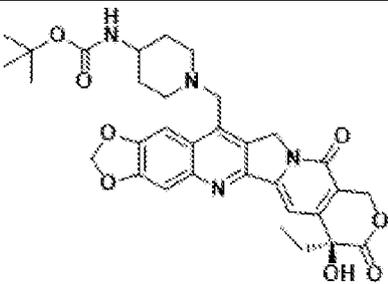
Соединение №	Структура	Расщ. [M+H] ⁺	m/z	ВУ (мин)
-----------------	-----------	-----------------------------	-----	-------------

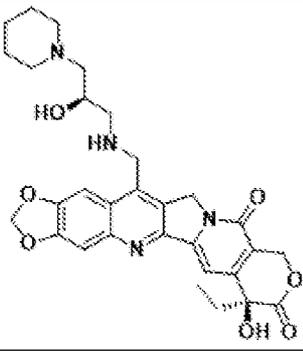
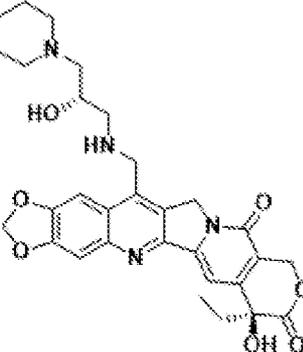
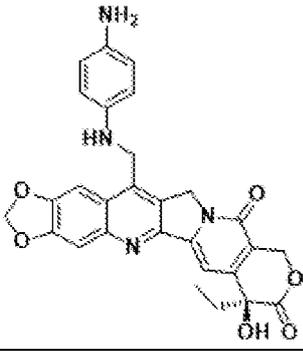
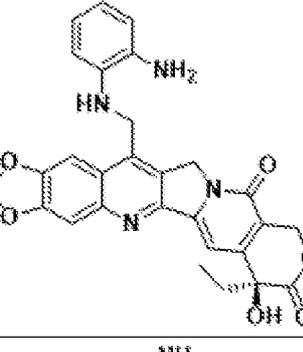
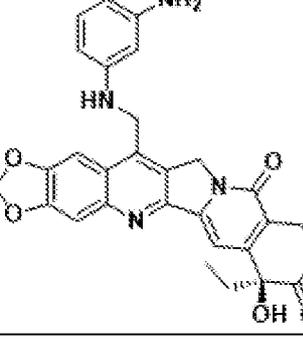
7a		593,26	593,46	1,31
7b		548,25	548,55	1,07
7c		542,16	542,54	0,88
7d		529,14	529,44	0,86
7e		543,16	543,12	0,87

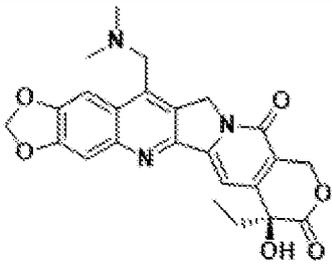
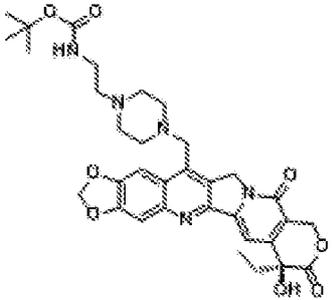
7f		634,29	634,5	1,69
7g		563,25	563,59	1,12
7h		562,27	562,62	1,07
7i		565,23	565,43	1,06
7j		565,23	565,43	1,07

7k		506,19	506,55	0,89
7l				
7m		648,31	648,66	1,34
7n		496,17	496,56	1,06
7o		480,18	480,55	1,26

7p		549,24	549,52	1,09
7q		605,26	605,59	1,16
7r		535,22	535,55	1,04
7s		533,24	533,22	1,09
7t		507,23	507,61	1,07

7u		496,17	496,46	1,12
7v		479,2	479,48	1,04
7w		519,23	519,74	1,09
7x		496,17	496,46	1,13
7y		605,26	605,49	1,15

7z		563,25	563,49	1,15
7aa		563,25	563,68	1,14
7ab		513,18	513,08	1,08
7ac		513,18	513,17	1,44
7ad		513,218	513,45	1,24

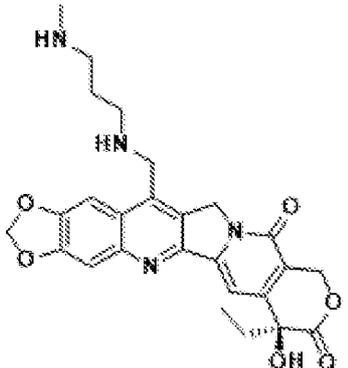
7ae		450,17	450,48	0,81
7af		633,29	634,3	1,21

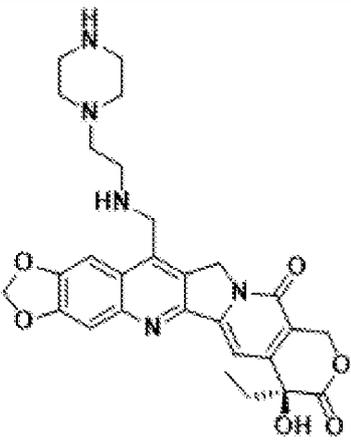
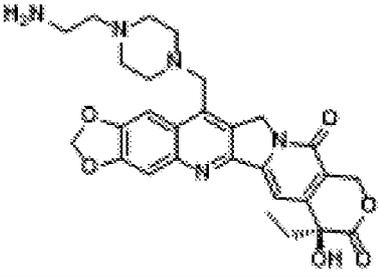
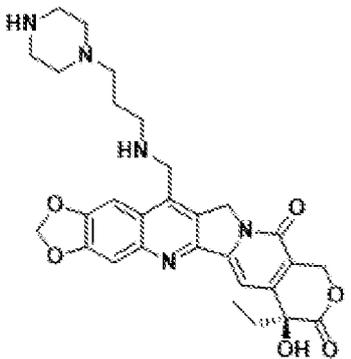
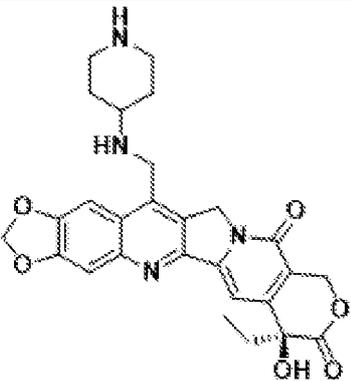
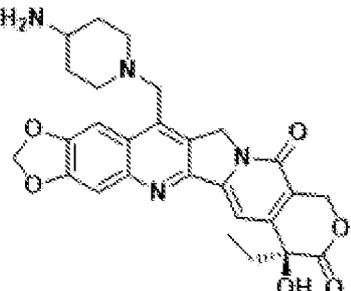
Пример 28: Производные камптотецина, часть 2

[996] Трет-бутил-N-[3-[[*(5S)*-5-этил-5-гидрокси-6,10-диоксо-7,18,20-триокса-11,24-диазагексацикло[11.11.0.02,11.04,9.015,23.017,21]тетракоза-1(13),2,4(9),14,16,21,23-гептаен-14-ил]метил-метиламино]пропил]карбамат (1,00 экв., 45 мг, 0,0762 ммоль) растворяли в 20% ТФУ в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, после чего наблюдали полное превращение. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества (*(5S)*-14-[[3-аминопропил(метил)амино]метил]-5-этил-5-гидрокси-7,18,20-триокса-11,24-диазагексацикло[11.11.0.02,11.04,9.015,23.017,21]тетракоза-1(13),2,4(9),14,16,21,23-гептаен-6,10-дион;2,2,2-трифторуксусная кислота (**Соединение 8**) (42 мг, 0,0580 ммоль, выход 76,18%). ВУ=0,58 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расч. для C₂₆H₂₉N₄O₆ 493,21, найдено 493,55.

[997] Соединения из таблицы 11 были синтезированы в соответствии с аналогичной методикой.

Таблица 11. Производные камптотецина, синтезированные в соответствии со способом примера 28.

Соединение №	Структура	Расч. [M+H] ⁺	m/z	ВУ (мин)
8a		493,21	493,65	0,83

8b		534,24	534,39	0,88
8c		534,24	534,58	0,92
8d		548,25	548,55	1,05
8e		505,21	505,58	0,78
8f		505,21	505,58	0,87

[998] In vitro активность оценивали на нескольких линиях раковых клеток. Все линии клеток были подтверждены профилированием STR на IDEXX Bioresearch и

культивировали в течение не более чем 2 месяцев после восстановления. Клетки, культивируемые в логарифмической фазе, высевали в течение 24 часов в 96-луночные планшеты, содержащие 150 μ l RPMI 1640, дополненной 20% ФБС. После добавления готовых реагентов клетки инкубировали с готовыми реагентами в течение 4 дней при 37 $^{\circ}$ C. Через 96 часов оценивали ингибирование роста с помощью CellTiterGlo[®] (Promega, Madison, WI) и измеряли люминесценцию на планшет-ридере. Значение IC₅₀, определенное в трех повторах, в данном документе означает концентрацию, которая приводит к 50% снижению клеточного роста по сравнению с необработанным контролем.

[999] В таблице 12 и 13, значения IC₅₀ для соединений приведены в нМ (нмоль/л). Жизнеспособность клеток определяли по окрашиванию CellTiter-Glo после 96 ч воздействия соединения. НО=не определено. Исследуемые линии раковых клеток представляют собой: клетки карциномы почки (786-0), клетки меланомы (A2058), клетки рака поджелудочной железы (VxPC3), клетки немелкоклеточного рака легкого (Calu1), клетки анапластической крупноклеточной лимфомы (DEL, DELBVR, Karpas299), клетки лимфомы Ходжкина (L540cy), (Ls174T), клетки рака молочной железы (MDA-MB-231), клетки острого миелоидного лейкоза (MOLM-13), клетки В-лимфоцитарного рака (SU-DHL4), клетки множественной миеломы (MM.1R), (U266) и клетки меланомы (SK-MEL-5).

Таблица 12. Значения IC₅₀ для препаратов на основе камптотецина

Препарат	IC ₅₀ 786-0	IC ₅₀ A2058	IC ₅₀ VxPC3	IC ₅₀ Calu1	IC ₅₀ DEL	IC ₅₀ DELBVR
AMDCPT	3	3	3	52	1	1
7ae	39	11	48	555	8	14
7a	111	23	81	Низкий уровень Плато	25	49
7b	162	55	172	Низкий уровень Плато	54	55
7c	5	2	5	91	1	2
7d	37	10	38	1000	8	13
7e	25	5	21	503	8	14
7f	130	41	155	Низкий уровень Плато	52	52
7g	33	8	29	486	8	14
7i	128	33	106	Низкий	38	51

				уровень Плато		
7k	57	14	63	Низкий уровень Плато	6	14
7af	177	38	176	Низкий уровень Плато	15	24
7m	139	58	173	Низкий уровень Плато	55	54
7o	52	16	47	839	10	19
7q	26	7	28	1000	6	13
7т	153	64	171	Низкий уровень Плато	58	55
7u	122	19	108	Низкий уровень Плато	26	50
7v	174	69	225	Низкий уровень Плато	58	57
7x	88	18	79	> 1000	16	20
7y	31	7	28	896	8	14

Таблица 12, прод.

Препарат	IC ₅₀ Karpas299	IC ₅₀ L540cy	IC ₅₀ Ls174T	IC ₅₀ MDAMB2 31	IC ₅₀ MOLM-13	IC ₅₀ SU- DHL-4
AMDCPT	2	1	НО	21	20	2
7ae	42	20	46	164	165	23
7a	135	52	74	390	223	64
7b	158	87	77	Низкий уровень Плато	533	94

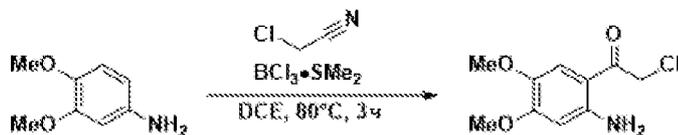
7c	5	2	4	31	4	3
7d	39	16	18	195	61	20
7e	27	13	17	124	257	16
7f	162	66	69	776	> 1000	83
7g	29	14	18	116	56	18
7i	154	63	72	1000	312	72
7k	46	20	67	207	34	19
7af	127	62	80	1000	110	48
7m	171	80	222	700	459	74
7o	42	26	25	275	115	27
7q	26	15	24	131	33	17
7r	166	70	> 1000	1000	326	97
7u	128	60	86	707	456	66
7v	132	87	146	1000	> 1000	99
7x	54	32	> 1000	523	574	41
7y	36	15	17	140	68	23

Таблица 13. Значения IC₅₀ для препаратов на основе камптотецина

Препарат	IC ₅₀ 786-O	IC ₅₀ VxPC3	IC ₅₀ L540cy	IC ₅₀ MM.1R	IC ₅₀ MOLM -13	IC ₅₀ SK- MEL-5	IC ₅₀ SU- DHL-4	IC ₅₀ U266
7ac	2	5	2	2	1	4	1	8
7ad	5	6	2	2	1	7	2	8
7ab	1	1	0,4	0,4	0,3	1	0,4	2

Пример 29: Получение соединения 2ао.

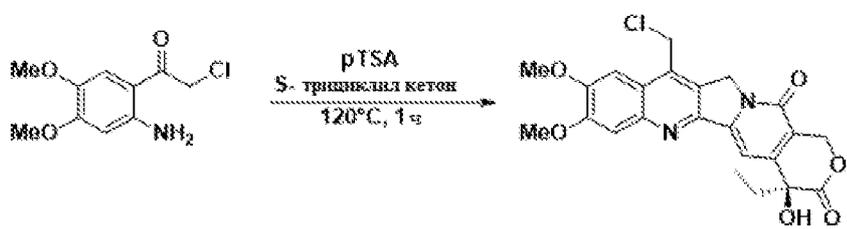
Стадия 1:



Комплекс трихлорида бора с метилсульфидом (2 М в ДХМ, 1,10 экв., 18 мл, 35,9 ммоль) разбавляли в DCE (110 мл) и смесь охлаждали до 0°C в атмосфере азота. По каплям добавляли 3,4-диметоксианилин (1,00 экв., 5000 мг, 32,6 ммоль), разведенный в DCE (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 15 минут и добавляли 2-хлорацетонитрил (1,10 экв., 2,3 мл, 35,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 15 минут, а затем нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Почти полное превращение в промежуточное

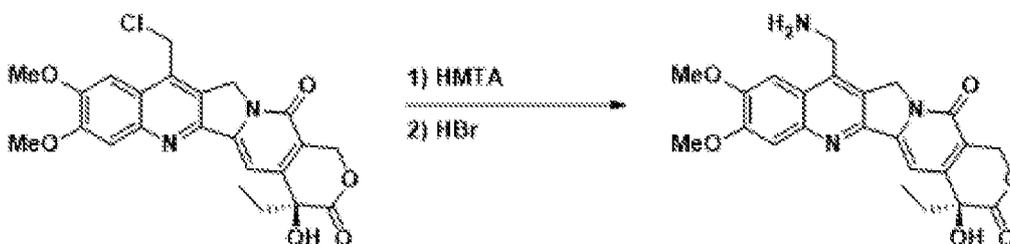
соединение имин/кетон наблюдалось с помощью УВЭЖХ-МС. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2 М HCl (130 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду (150 мл). Водный раствор экстрагировали ДХМ (3 x 250 мл) и объединенные органические экстракты промывали водой (3 x 500 мл). Органическую фазу сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали FCC 0-50% MeCN в ДХМ. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением твердого вещества рыжевато-коричневого цвета 1-(2-амино-4,5-диметокси-фенил)-2-хлорэтанона (1573 мг, 6,85 ммоль, выход 20,98%). ВУ=1,25 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) $[M+H]^+$ расщ. для $C_{10}H_{13}ClNO_3$ 230,06, найдено 230,28.

Стадия 2:



1-(2-амино-4,5-диметоксифенил)-2-хлорэтанон (1,00 экв., 200 мг, 0,871 ммоль), пара-толуолсульфовую кислоту (1,00 экв., 150,0 мг, 0,871 ммоль) и (4S)-4-этил-4-гидрокси-7,8-дигидро-1H-пирано[3,4-f]индолизин-3,6,10-трион (1,10 экв., 252 мг, 0,958 ммоль) загружали в колбу. Добавляли ДХМ (2 мл) для гомогенизации твердого вещества, а затем выпаривали в атмосфере азота. Чистые твердые вещества нагревали до 120°C в условиях высокого вакуума (1 мбар) в течение 60 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, неочищенный продукт осаждали водой, фильтровали, промывали водой и сушили в условиях высокого вакуума с получением коричневого твердого вещества (257 мг, 0,563 ммоль, выход 64,67%), которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ВУ=1,35 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) $[M+H]^+$ расщ. для $C_{23}H_{22}ClN_2O_6$ 457,12, найдено 457,56.

Стадия 3:

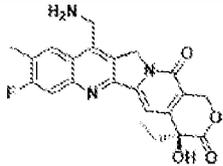
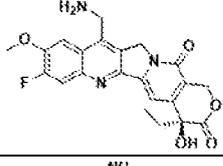
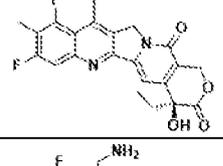
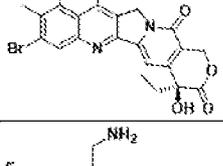
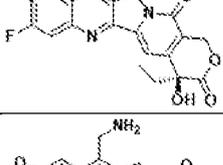
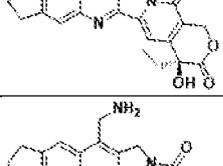
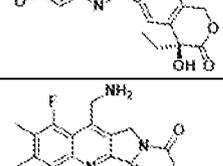
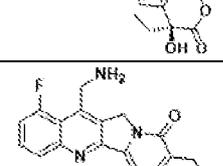
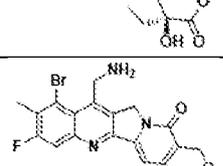
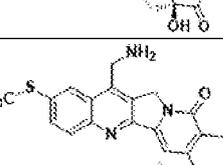


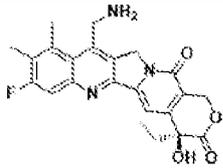
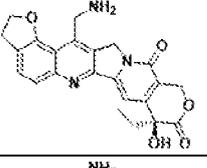
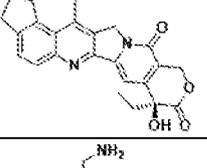
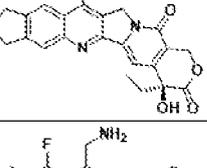
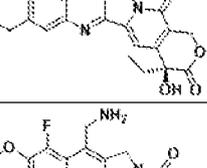
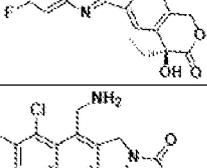
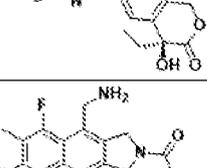
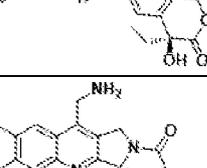
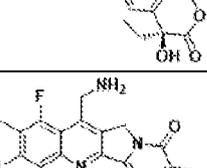
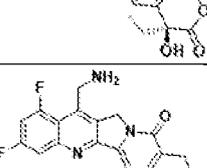
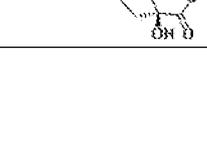
(19S)-10-(хлорметил)-19-этил-19-гидрокси-6,7-диметокси-17-окса-3,13-диапапентацикло[11.8.0.02,11.04,9.015,20]геникоза-1(21) ,2,4(9),5,7,10,15(20)-гептаен-14,18-дион (1,00 экв., 257 мг, 0,563 ммоль) растворяли в этаноле (4 мл). Добавляли 1,3,5,7-тетразатрицикло[3.3.1.13,7]декан (3,00 экв., 237 мг, 1,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 24 часов. Реакцию гасили смесью EtOH (4 мл) и 48%

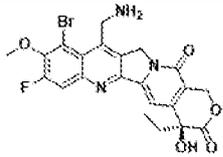
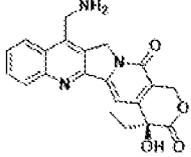
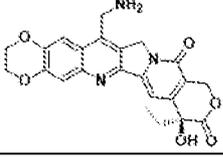
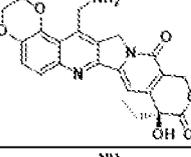
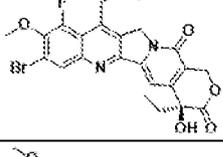
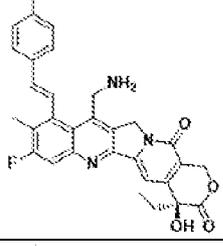
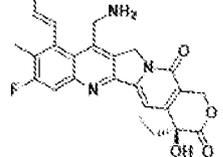
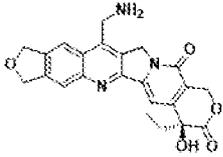
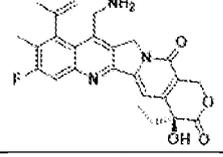
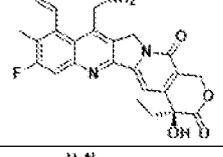
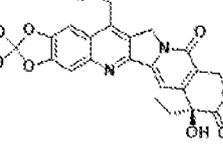
водного раствора НВг (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Synergi Max-RP 30× 250 мм, элюируя MeCN в воде с 0,05% ТФУ. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением Соединения 2ао в виде желтого твердого вещества (19S)-10-(аминометил)-19-этил-19-гидрокси-6,7-диметокси-17-окса-3,13-дизаапентацикло[11.8.0.02,11.04,9.015,20]геникоза-1(21),2,4(9),5,7,10,15(20)-гептаен-14,18-дион (32 мг, 0,0722 ммоль, выход 12,84%). ВУ=0,84 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расщ. для C₂₃H₂₄N₃O₆ 438,17, найдено 438,35.

Таблица 14. Соединения 2а-2ап и 2ар-2аw получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для соединения 2ао.

№ соединения	СТРУКТУРА	Расщ. [M+H] ⁺	m/z	ВУ (мин)
2а		392,16	392,37	0,87
2b		396,14	396,93	0,82
2c		412,11	412,26	0,91
2d		408,16	408,67	0,89
2e		456,06	456,4	0,98
2f		396,14	396,64	0,90
2g		446,13	446,99	1,00

2h		410,15	410,32	1,03
2i		426,15	426,38	0,98
2j		428,14	428,46	0,98
2k		488,06	488,6	1,15
2l		414,13	414,53	0,95
2m		420,16	420,6	0,83
2n		420,16	420,6	0,88
2o		424,17	424,58	0,95
2p		396,14	396,25	0,82
2q		488,06	488,57	1,11
2r		478,11	478,32	1,13

2s		424,17	424,68	1,04
2t		420,16	420,6	0,90
2u		418,18	418,66	0,97
2v		418,18	418,56	0,99
2w		438,19	438,64	1,06
2x		444,14	444,46	0,92
2y		444,11	444,46	1,01
2z		440,16	440,54	1,00
2aa		410,15	410,22	0,97
2ab		444,11	444,66	1,05
2ac		414,13	414,59	0,84

2ad		504,06	504,32	1,05
2ae		378,15	378,6	0,78
2af		436,15	436,61	0,88
2ag		436,15	436,51	0,90
2ah		504,06	504,41	0,96
2ai		542,21	542,05	1,32
2aj		450,19	450,19	1,11
2ak		420,16	420,6	0,79
2al		450,19	450,38	1,06
2am		436,17	436,22	1,03
2an		424,15	424,48	0,86

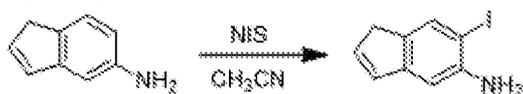
2ap		432,12	432,05	0,99
2aq		420,16	420,47	1,00
2ar		436,14	436,32	1,06
2as		436,17	435,84	1,09
2at		442,13	442,20	1,04
2au		442,13	442,11	1,16
2av		436,14	436,41	1,13
2aw		474,05	475,11	1,09

Пример 30: Получение соединения 3е

[01000] рац-(19S)-10-(аминометил)-19-этил-19-гидрокси-6,7-диметокси-17-окса-3,13-дизаапентацикло[11.8.0.02,11.04,9.015,20]геникоза-1(21),2,4,6,8,10,15(20)-гептаен-14,18-дион (1,00 экв., 26 мг, 0,0594 ммоль) растворяли в ДХМ (0,5944 мл). Добавляли трибромид бора (10,0 экв., 0,59 мл, 0,594 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли перемешиваемой смесью метанола (20 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Synergi Max-RP 21,2×250, элюируя MeCN в воде с 0,05% ТФУ. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 3е в виде желтого твердого вещества (19S)-10-(аминометил)-19-этил-6,7,19-тригидрокси-17-окса-3,13-дизаапентацикло[11.8.0.02,11.04,9.015,20]геникоза-1(21),2,4(9),5,7,10,15(20)-гептаен-14,18-дион (2,1 мг, 0,00520 ммоль, выход 8,75%). ВУ=0,69 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₂₀N₃O₆ 410,14, найдено 410,61.

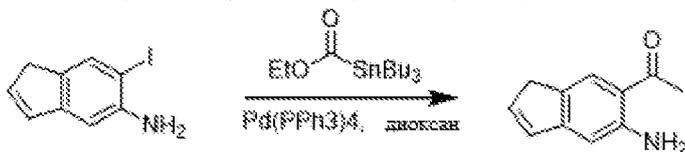
Таблица 15. Соединения 3а-3д получали в соответствии с методикой, аналогичной той, которую применяли для соединения 3е.

№ соединения	СТРУКТУРА	Расщ. [M+H] ⁺	m/z	ВУ (мин)
3а		394,14	394,22	0,78
3b		412,13	412,26	0,80
3с		424,13	424,58	0,76
3d		430,12	430,01	0,82

Пример 31: Получение соединений 5а-5с и 2ак.

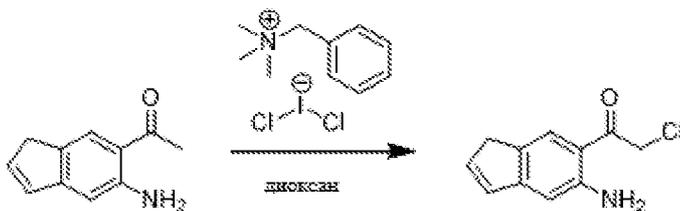
К раствору 1*H*-инден-5-амина (3 г, 22,92 ммоль) в ацетонитриле (MeCN, 135 мл) по каплям добавляли раствор NIS (5,21 г, 23,15 ммоль) в ацетонитриле (MeCN, 30 мл) при -15°C. Смесь перемешивали при -15°C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного Na₂S₂O₃ (150 мл) при -15°C, а затем экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюент 0-10% этилацетат/петролейный эфир, с получением продукта 6-йод-1*H*-инден-5-амина (10,1 г, выход 28,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=7,72 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,77-6,69 (м, 1H), 6,52 (тд, J=1,6, 5,6 Гц, 1H), 4,05 (уш. с, 2H), 3,30 (с, 2H).



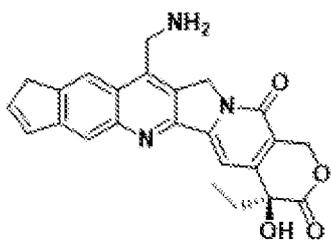
К раствору 6-йод-1*H*-инден-5-амина (4,8 г, 18,67 ммоль) в диоксане (120 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (11,47 г, 31,74 ммоль). Затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (2,16 г, 1,87 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли HCl (2M, 300 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). А к водной фазе добавляли раствор Na₂CO₃ в H₂O до достижения pH>7. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюент градиента 0~6% этилацетата/петролейного эфира позволил получить продукт 1-(5-амино-1*H*-инден-6-ил)-2-хлорэтан-1-он (320 мг, 5%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=7,76 (с, 1H), 6,76 (с, 2H), 6,68 (с, 1H), 3,39 (д, J=0,4 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H).



К раствору 1-(5-амино-1*H*-инден-6-ил)этан-1-она (80 мг, 461,87 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляли дихлориодат бензилтриметиламмония (385,81 мг, 1,11 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 6 ч. Смесь выливали в раствор Na₂S₂O₃ и NaHCO₃, перемешивали при 25°C в течение 5 мин. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (80 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта 1-(5-амино-1*H*-инден-6-ил)-2-хлорэтан-1-он (34 мг, 9%).

Общий метод УВЭЖХ-МС: $t_{R=}$ = 1,80 мин, m/z (ES⁺) 208,05 (M+H)⁺, найдено 208,01.



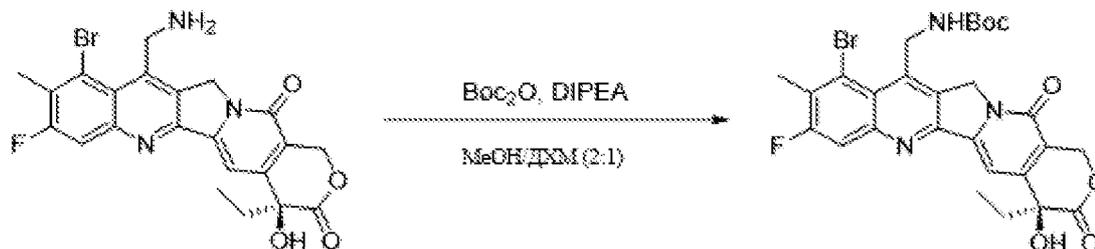
1-(5-амино-1H-инден-6-ил)-2-хлорэтан-1-он использовали для получения соединения **5** с использованием процедур, аналогичных тем, которые определены в примере 29.

Таблица 16. Соединения 5a-5c и 2ak получали в соответствии с процедурами, описанными для соединения 5.

№ соединения	СТРУКТУРА	Рассч. $[M+H]^+$	m/z	ВУ (мин)
5		416,16	416,75	2,98
5a		408,16	407,85	1,00
5b		436,17	436,03	1,10
5c		500,05	500,33	1,04
2ak		420,16	420,6	0,79

Пример 32: Получение соединений 6a-6i, 2ai, 2aj, 2al и 2am.

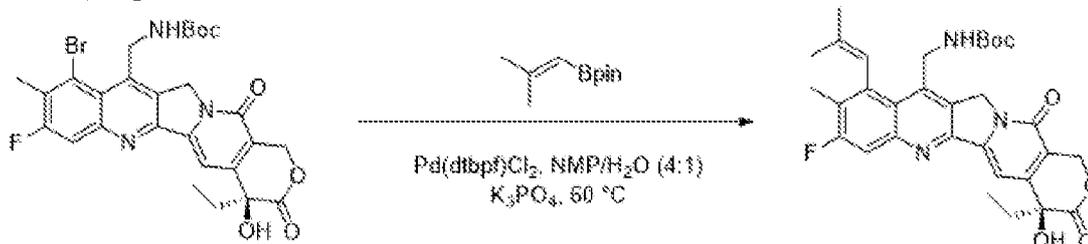
***трет*-бутил(S)-((10-бром-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамат**



Во флакон емкостью 4 мл, снабженном мешалкой, добавляли (S)-11-(аминометил)-10-бром-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (**Соединение 2q**, 230 мг, 0,47 ммоль) в MeOH/ДХМ (2:1, 1,5 мл). К указанному выше раствору при комнатной температуре добавляли Boc_2O (113 мг, 0,52 ммоль) и DIPEA (164 мкл, 0,94 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-20% MeOH:ДХМ) с получением продукта (193 мг, выход 70%).

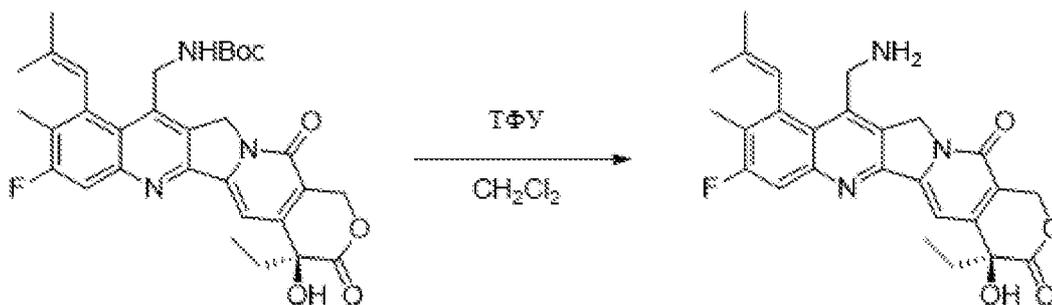
Общий метод УВЭЖХ-МС: $t_{\text{R}}=2,26$ мин, m/z (ES+) 589,43 ($\text{M}+\text{H}^+$), найдено 589,75.

***трет*-бутил(S)-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-10-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамат**



К смеси *трет*-бутил(S)-((10-бром-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамата (15 мг, 0,03 ммоль) и 0,5 М K_3PO_4 (204 мкл, 0,10 ммоль) в NMP (0,4 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dtbbpf})\text{Cl}_2$ (1,8 мг, 2,50 мкмоль) в атмосфере азота. Смесь дегазировали и продували N_2 3 раза и с помощью шприца добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан (18,6 мг, 0,10 ммоль) с последующим добавлением дегазированной H_2O (0,1 мл). Затем смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч в атмосфере азота. К реакционному раствору добавляли AcOH до $\text{pH}=5$, фильтровали и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (7,6 мг, выход: 53%).
Общий метод УВЭЖХ-МС: $t_{\text{R}}=2,33$ мин, m/z (ES+) 563,63 ($\text{M}+\text{H}^+$), найдено 563,84.

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

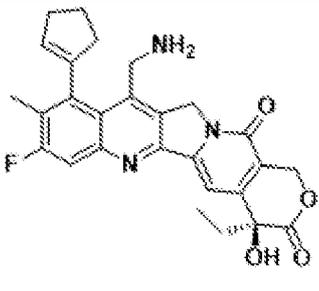
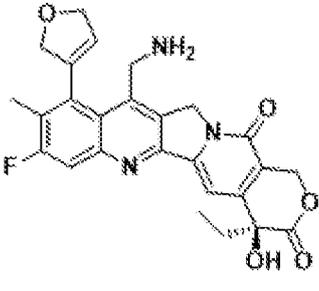
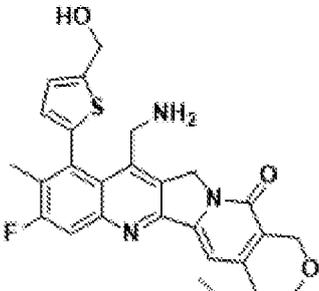
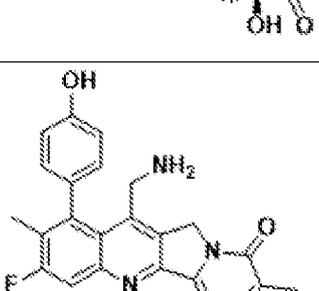
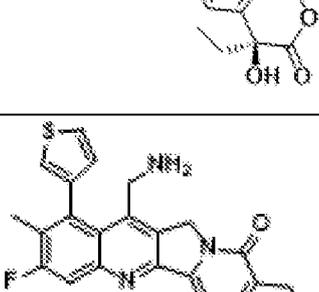


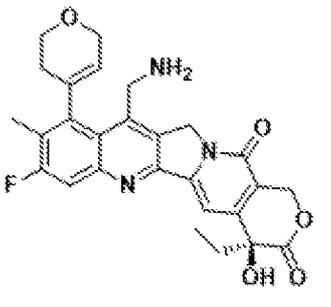
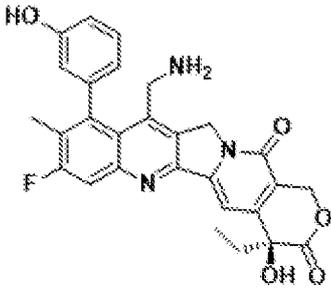
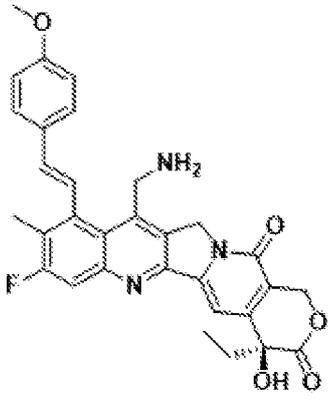
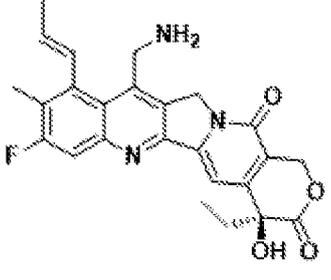
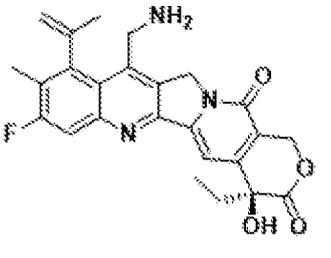
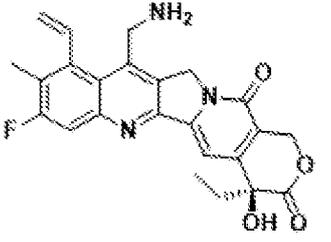
трет-бутил(S)-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-10-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамат (7,6 мг, 13,5 мкмоль) растворяли в 20% ТФУ/ДХМ (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли в вакууме и материал очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта **Соединения 6** (3,4 мг, выход: 55%).

Общий метод УВЭЖХ-МС: $t_R=1,44$ мин, m/z (ES+) 463,19 ($M+H$)⁺, найдено 463,85.

Таблица 17. Соединения 6a-6i, 2ai, 2aj, 2al и 2am получали в соответствии с процедурами, описанными для соединения 6.

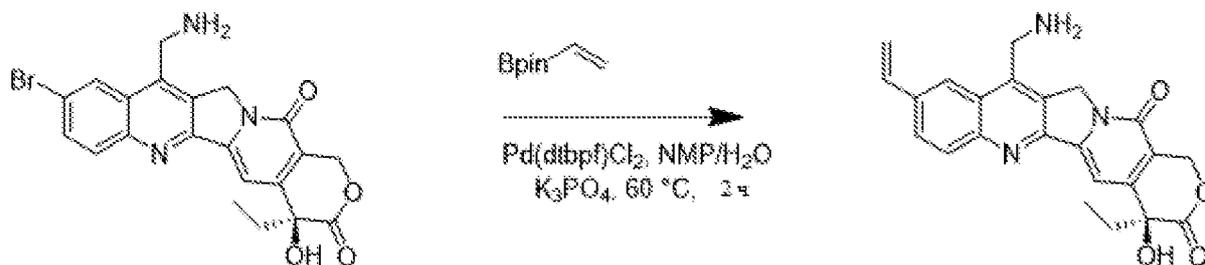
№ соединения	СТРУКТУРА	Расч. [M+H] ⁺	m/z	ВУ (мин)
6		464,20	463,85	1,44
6a		464,20	464,92	1,35
6b		490,22	489,77	1,47

6c		476,20	475,68	1,35
6d		478,18	477,67	1,16
6e		522,15	521,72	1,24
6f		502,18	501,59	1,26
6g		492,14	491,63	1,31

6h		492,20	491,63	1,18
6i		502,18	501,66	1,28
2ai		542,21	542,05	1,32
2aj		450,19	450,19	1,11
2al		450,19	450,38	1,06
2am		436,17	436,22	1,03

Пример 33: Получение соединений 33 и 33а.

(19S)-10-(аминометил)-19-этил-19-гидрокси-7-винил-17-окса-3,13-диазапентацикло[11.8.0.02,11.04,9.015,20]геникоза-1(21),2,4,6,8,10,15(20)-гептаен-14,18-дион



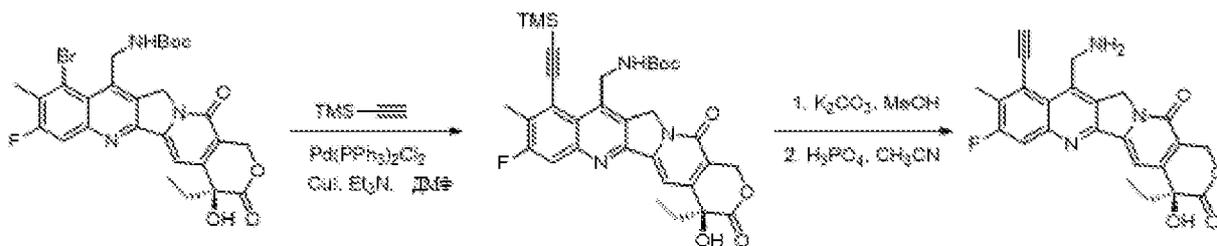
К смеси (19S)-10-(аминометил)-7-бром-19-этил-19-гидрокси-17-окса-3,13-диазапентацикло[11.8.0.02,11.04,9.015,20]геникоза-1(21),2,4,6,8,10,15(20)-гептаен-14,18-диона (15 мг, 0,03 ммоль) и 0,5 М K_3PO_4 (263 мкл, 0,13 ммоль) в NMP (0,4 мл) добавляли $Pd(dtbbpf)Cl_2$ (2,3 мг, 3,3 мкмоль) в атмосфере азота. Смесь дегазировали и продували N_2 3 раза и с помощью шприца добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (22,3 мкл, 0,13 ммоль) с последующим добавлением дегазированной H_2O (0,1 мл). Затем смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч в атмосфере азота. К реакционному раствору добавляли $AcOH$ до pH=5, фильтровали и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта **Соединения 33** (3,6 мг, выход: 27%). Общий метод УВЭЖХ-МС: $t_R=1,08$ мин, m/z (ES+) 403,44 ($M+H$)⁺, найдено 403,73.

Таблица 18. Соединения 33а получали в соответствии с процедурами, описанными для соединения 33.

№ соединения	СТРУКТУРА	Расч. $[M+H]^+$	m/z	ВУ (мин)
33		404,16	403,73	1,08
33а		418,18	418,15	1,19

Пример 34: Получение соединения 34

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



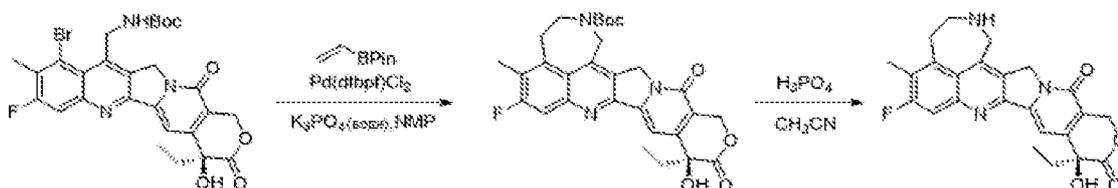
Во флакон емкостью 4 мл, снабженный мешалкой, добавляли *tert*-бутил(*S*)-((10-бром-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)карбамат (10 мг, 20 мкмоль), триметилсилилацетилен (4 мг, 41 мкмоль) и ДМФ (0,2 мл). К смеси добавляли CuI (1,9 мг, 10 мкмоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,8 мг, 4 мкмоль) и триэтиламин (0,2 мл). Реакционную систему дегазировали и повторно наполняли азотом. Смесь перемешивали при 25°C в течение 6 часов в атмосфере азота. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ.

Во флакон емкостью 4 мл, снабженный мешалкой, добавляли *tert*-бутил(*S*)-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-10-((триметилсилил)этинил)-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)карбамат (3,1 мг, 6 мкмоль) и MeOH (0,2 мл). К раствору при 0°C добавляли K₂CO₃ (2,4 мг, 18 мкмоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Затем реакционную смесь концентрировали досуха в вакууме и неочищенный продукт растворяли в смеси H₃PO₄ (0,17 мл), ацетонитрила (0,17 мл) и H₂O (0,17 мл). Реакционный раствор фильтровали и обрабатывали с помощью ВЭЖХ с получением продукта **Соединения 34** (0,3 мг, 4,5%).

Общий метод УВЭЖХ-МС: $t_{R} = 1,23$ мин, m/z (ES⁺) 434,15 (M+N)⁺, найдено 434,49.

Пример 35: Получение соединения 9.

(*S*)-10-этил-6-фтор-10-гидрокси-5-метил-2,3,4,10,13,16-гексагидро-14*H*-азепино[3,4,5-*де*]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11,14(1*H*)-дион



К смеси *tert*-бутил(*S*)-((10-бром-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)карбамата (100 мг, 17 мкмоль) и K₃PO₄ (180 мг, 0,85 ммоль) в NMP (3 мл) с помощью шприца добавляли Pd(dtbpf)Cl₂ (11 мг, 17 мкмоль) в атмосфере азота. 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (104 мг, 0,7 ммоль) с последующим добавлением дегазированной H₂O (0,6 мл). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор подкисляли AcOH до pH 5, затем выливали в воду

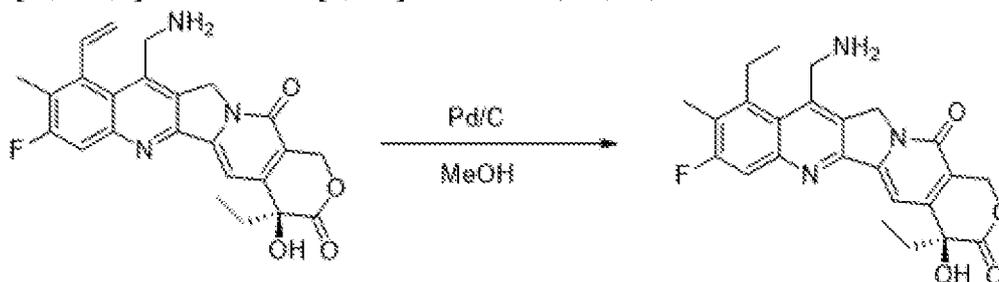
и экстрагировали этилацетатом 3 раза. Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 0:1).

H_3PO_4 (0,17 мл), ацетонитрил (0,17 мл) и H_2O (0,17 мл) предварительно смешивали и добавляли *трет*-бутил(S)-10-этил-6-фтор-10-гидрокси-5-метил-11,14-диоксо-3,4,10,11,14,16-гексагидро-13Н-азепино[3,4,5-де]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-2(1Н)-карбоксилат (55 мг, 0,10 ммоль) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционный раствор фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта **Соединения 9** (20 мг, 45%).

Общий метод УВЭЖХ-МС: $t_{R=}$ 1,06 мин, m/z (ES+) 436,17 (M+H)⁺, найдено 436,14..

Пример 36: Получение соединения 10.

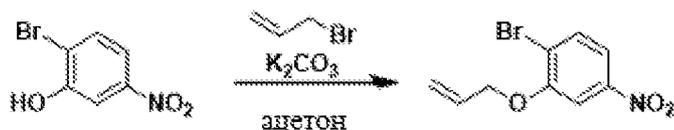
(S)-11-(аминометил)-4,10-диэтил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14Н-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4Н)-дион



Во флаконе емкостью 4 мл, снабженном мешалкой, растворяли (S)-11-(аминометил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-10-винил-1,12-дигидро-14Н-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4Н)-дион (**Соединение 2am**, 5,4 мг, 0,012 ммоль) в метаноле (300 мкл) и палладии на углеводе (0,26 мг, 0,003 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта **Соединения 10** (1,9 мг, выход=35,2%).

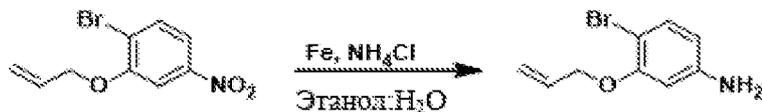
Общий метод УВЭЖХ-МС: $t_{R=}$ 1,20 мин, m/z (ES+) 438,18 (M+H)⁺, найдено 438,41..

Пример 37: Получение соединений 11 и 11a.



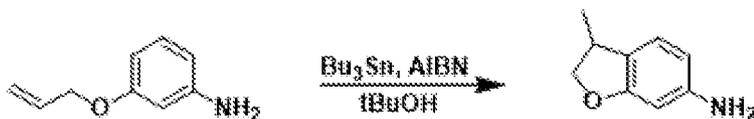
2-бром-5-нитрофенол (1,00 экв., 500 мг, 2,29 ммоль) растворяли в ацетоне (20 мл). Добавляли аллилбромид (1,50 экв., 0,30 мл, 3,44 ммоль), а затем дикарбонат калия (2,00 экв., 634 мг, 4,59 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов, после чего наблюдалось полное превращение. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали водой (3×50 мл), промывали солевым раствором, сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества 2-аллилокси-1-бром-4-нитробензол (544 мг, 2,11 ммоль, выход 91,94%). Его использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.



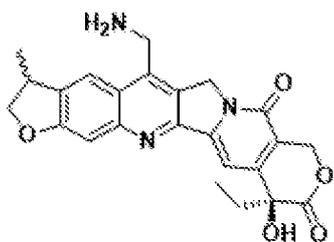
2-аллилокси-1-бром-4-нитробензол (1,00 экв., 468 мг, 1,81 ммоль), хлорид аммония (10,0 экв., 969 мг, 18,1 ммоль) и железо (10,0 экв., 1012 мг, 18,1 ммоль) растворяли в этаноле (29,881 мл) и воде (7,4702 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, после чего наблюдали полное превращение. Реакционную смесь фильтровали и элюент концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc, промывали водой (2×50 мл), промывали солевым раствором (30 мл), сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта в виде желтого масла, 3-аллилокси-4-броманилина (401 мг, 1,76 ммоль, выход 96,95%). ВУ=1,51 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расщ. для C₉H₉BrNO 228,00, найдено 228,07.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,28 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,22 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,08 (ддт, J=17,2, 10,5, 4,9 Гц, 1H), 5,50 (дкв, J=17,3, 1,7 Гц, 1H), 5,32 (дкв, J=10,6, 1,5 Гц, 1H), 4,57 (дт, J=4,9, 1,7 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H).



3-аллилокси-4-броманилин (1,00 экв., 401 мг, 1,76 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (17,563 мл). К реакционной смеси добавляли трибутилстаннан (10,0 экв., 4,7 мл, 17,6 ммоль), а затем 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (0,0600 экв., 17 мг, 0,105 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 90 минут, после чего наблюдалось превращение в желаемый продукт. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 10% KF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли EtOAc (100 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×100 мл), промывали солевым раствором (50 мл), сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством FCC 0-50% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла 3-метил-2,3-дигидробензофуран-6-амин (227 мг, 1,52 ммоль, выход 86,52%). ВУ=0,59 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расщ. для C₉H₁₂NO 150,09, найдено 149,82.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,91 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,25-6,20 (м, 1H), 6,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,65 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,03 (т, J=7,9 Гц, 1H), 3,76 (м, 2H), 3,44 (г, J=7,1 Гц, 1H), 1,27 (д, J=6,8 Гц, 3H).



1-(5-амино-1H-инден-6-ил)-2-хлорэтан-1-он использовали для получения **соединения 11** и **соединения 11a** с использованием процедур, аналогичных тем, которые определены в примере 2. Были выделены два разделяемых диастереомерных продукта:

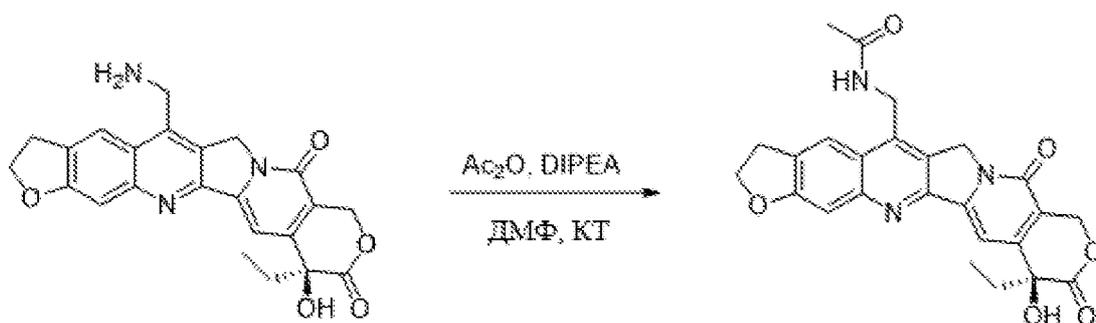
Соединение 11 (5S)-14-(аминометил)-5-этил-5-гидрокси-18-метил-7,20-диокса-11,24-диазагексацикло[11.11.0.02,11.04,9.015,23.017,21]тетракоза-1(24),2,4(9),13,15(23),16,21-гептаен-6,10-дион (16 мг, 0,0369 ммоль, выход 16,12%). ВУ=1,04 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расч. для C₂₄H₂₃N₃O₅ 434,17, найдено 434,25.

Соединение 11a (5S)-14-(аминометил)-5-этил-5-гидрокси-18-метил-7,20-диокса-11,24-диазагексацикло[11.11.0.02,11.04,9.015,23.017,21]тетракоза-1(24),2,4(9),13,15(23),16,21-гептаен-6,10-дион (19 мг, 0,0430 ммоль, выход 18,75%). ВУ=1,03 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расч. для C₂₄H₂₃N₃O₅ 434,17, найдено 434,33.

Таблица 19. Соединения 11 и 11a.

№ соединения	СТРУКТУРА	Расч. [M+H] ⁺	m/z	ВУ (мин)
11		434,17	434,25	1,04
11a		434,17	434,33	1,03

Пример 38: Получение соединений 12 и 12a-12b.



Во флакон емкостью 4 мл, снабженном мешалкой, добавляли (S)-5-(аминометил)-12-этил-12-гидрокси-2,3,9,12-тетрагидро-8Н-фууро[3,2-г]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-в]хинолин-8,11(6Н)-дион (10 мг, 0,02 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Во флакон добавляли уксусный ангидрид (2,9 мг, 0,03 ммоль) и DIPEA (6,2 мкл, 0,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта **Соединения 12** (1,7 мг, выход 15%).

Общий метод УВЭЖХ-МС: $t_R=1,25$ мин, m/z (ES+) 462,17 ($M+H$)⁺, найдено 462,13.

Таблица 20. Соединения 12a-12b получали в соответствии с процедурами, описанными для соединения 12.

№ соединения	СТРУКТУРА	Расч. $[M+H]^+$	m/z	ВУ (мин)
12a		486,13	486,43	1,58
12b		464,15	464,54	1,08

Пример 39: Получение соединений 13 и 13a-13b.



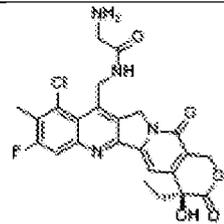
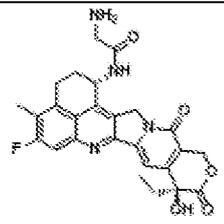
Во флакон емкостью 4 мл, снабженном мешалкой, растворяют Boc-Gly (4,2 мг, 0,02 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Во флакон добавляют HATU (7,9 мг, 0,02 ммоль) и DIPEA (5,7 мкл, 0,04 ммоль) и оставляют перемешаться в течение 20 минут. Во флакон добавляют (S)-5-(аминометил)-12-этил-12-гидрокси-2,3,9,12-тетрагидро-8Н-фууро[3,2-

g]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-8,11(6H)-дион (9,2 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь оставляют перемешаться в течение 3 часов. Сочетание подтверждают посредством УВЭЖХ-МС.

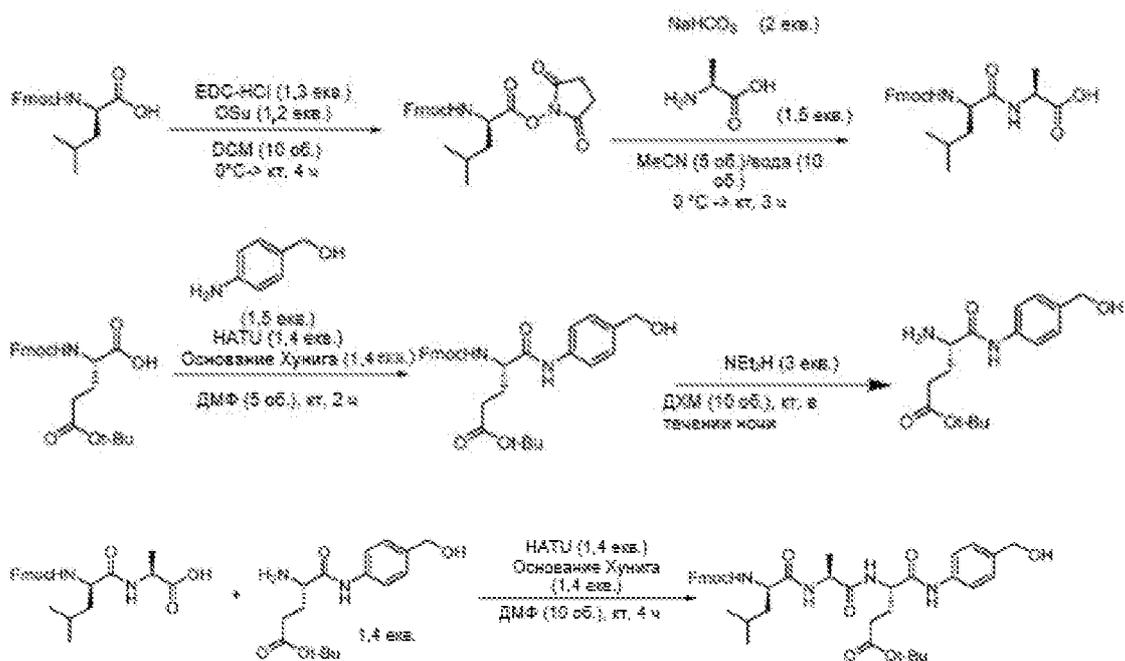
Удаляют ДМФ в вакууме, растворяют остаток в 20% ТФУ в ДХМ и оставляют перемешиваться в течение 1 часа. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта **Соединения 13** (2,4 мг, выход 23% - 2 стадии).

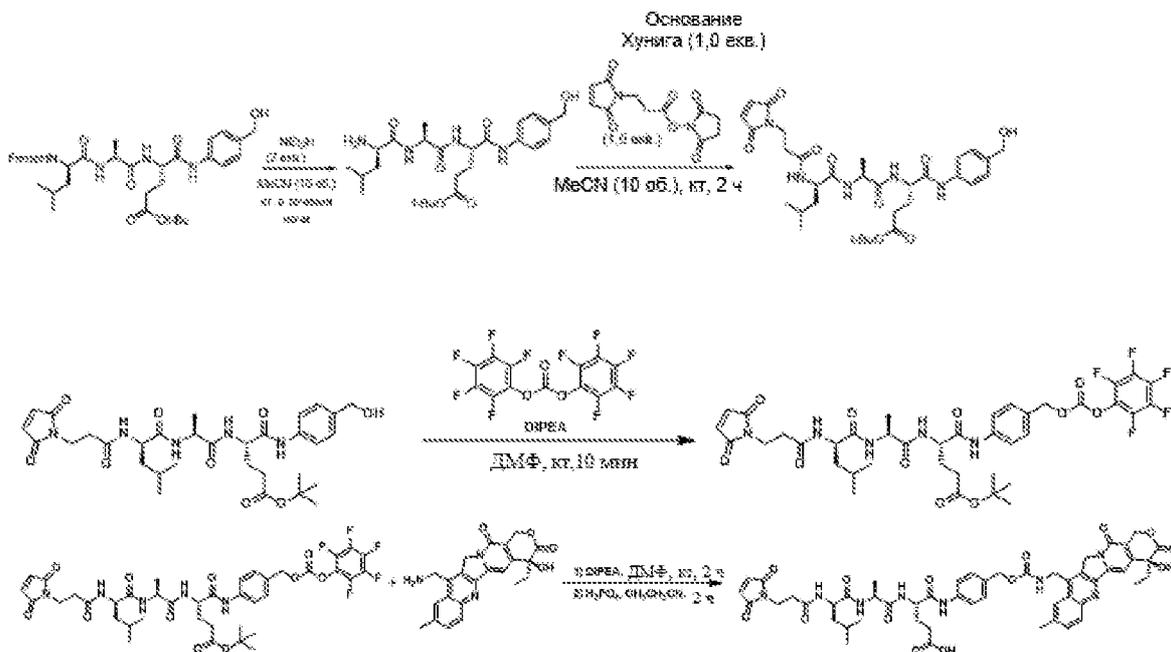
Общий метод УВЭЖХ-МС: $t_{R=}$ 1,03 мин, m/z (ES+) 477,17 (M+H)⁺, найдено 477,51..

Таблица 21. Соединения 13a-13b получали в соответствии с процедурами, описанными для соединения 13.

№ соединения	СТРУКТУРА	Расч. [M+H] ⁺	m/z	ВУ (мин)
13a		501,14	501,23	1,20
13b		493,19	493,17	1,15

Пример 40: Синтез соединений лекарственный препарат-линкер





[01001] Вкратце, (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-D-лейцин (1,00 экв., 50,00 г, 141 ммоль) добавляли в 2 л круглодонную колбу (RBF), оснащенную магнитной мешалкой. В сосуд добавляли дихлорметан (ДХМ) (500 мл) и охлаждали до 0 °С с перемешиванием с последующим добавлением этилкарбодиимидгидрохлорида (EDC-HCl) (1,30 экв., 35,26 г, 184 ммоль) и добавляли в реакционную смесь N-гидрохлорид сукцинимид (1,20 экв., 19,54 г, 170 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (500 мл), органический слой отделяли, промывали солевым раствором (500 мл) и отделяли. Раствор ДХМ выпаривали при пониженном давлении с получением 2,5-диоксопирролидин-1-ил (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-D-лейцината в виде белой пены (65,00 г, 144 ммоль, выход 102%). Этот материал использовали без дополнительной очистки.

[01002] на следующем этапе 2,5-диоксопирролидин-1-ил (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-D-лейцинат (1,00 экв., 30,0 г, 66,6 ммоль) и L-аланин (1,5 экв., 8,90 г, 99,9 ммоль) добавляли в 1000 мл RBF с магнитной мешалкой. В сосуд добавляли ацетонитрил (150 мл) и воду (300 мл) и охлаждали до 0 °С. В реакционную смесь одной частью добавляли основание Хунига (2,0 экв., 17,2 г, 133,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем давали нагреться до кт и перемешивали в течение ночи. После завершения растворитель обменивали путем роторного выпаривания на этилацетат (EtOAc). pH доводили до pH=2 добавлением 1 М HCl. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором. Реакционную смесь концентрировали путем роторного выпаривания с получением белого твердого вещества (31,29 г). Твердое вещество растворяли в EtOAc (120 мл) в 1000 мл RBF, оснащенной магнитной мешалкой. Твердое вещество осаждали путем покапельного добавления гептана (600 мл) в течение 1 часа. Суспензию перемешивали в течение ночи. Твердое вещество фильтровали и

промывали гептаном (300 мл) с получением мелкодисперсного белого твердого вещества. Твердое вещество сушили в вакуумной печи в течение ночи при 45 °С с получением (((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-D-лейцил-L-аланина в виде белого твердого вещества (24,01 г, 85% выход).

[01003] (S)-2-((((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-5-(трет-бутокси)-5-оксапентановую кислоту (50,0 г, 1,00 экв., 117,5 ммоль), (4-аминофенил)метанол (21,7 г, 1,5 экв., 176,3 ммоль) и НАТУ (62,9 г, 1,4 экв., 164,5 ммоль) добавляли в 2000 мл RBF, оснащенную магнитной мешалкой. В сосуд добавляли диметилформамид (ДМФ) (250 мл) и перемешивали до растворения твердых веществ. В реакционную смесь одной частью добавляли основание Хунига (21,26 г, 1,4 экв., 164,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение двух часов. После завершения каплями добавляли воду (750 мл) в течение 30 минут. Суспензию перемешивали еще в течение 1 ч при кт. Суспензию фильтровали и промывали водой (500 мл) с получением оранжевого твердого вещества. Твердое вещество перерастворяли в ДХМ (500 мл) и промывали водой (500 мл). В этот раствор в 2000 мл RBF добавляли магнитную мешалку. В реакционную смесь добавляли диэтиламин (25,64 г, 3,0 экв., 350,54 ммоль) и перемешивали при кт в течение ночи (осаждение реакции в течение ночи). После завершения в реакционную смесь добавляли гептан (620 мл) в течение 1 ч. Суспензию перемешивали в течение 1 ч. Суспензию фильтровали и промывали гептаном (620 мл) с получением розового твердого вещества. Твердое вещество сушили в вакуумной печи при 45 °С в течение ночи с получением трет-бутил (S)-4-амино-5-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-5-оксопентаноата в виде коричневого твердого вещества (35,2 г, выход 98%).

[01004] (((9Н-фтор-9-ил)метокси)карбонил)-D-лейцил-L-аланин (8,1 г, 1,00 экв., 19,08 ммоль), трет-бутил (S)-4-амино-5-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-5-оксопентаноат (8,82 г, 1,5 экв., 28,62 ммоль) и НАТУ (10,21 г, 1,4 экв., 26,71 ммоль) добавляли в 500 мл RBF. В сосуд добавляли ДМФ (80 мл) и основание Хунига и перемешивали при кт в течение 2 часов. После завершения реакцию осаждали покапельным добавлением воды (160 мл) в течение 1 часа с получением твердого вещества, которое прилипало к мешалке. Жидкость сливали, а твердое вещество промывали водой (80 мл). Твердое вещество ресуспендировали с ДХМ (80 мл) с циклами нагрева с получением красного раствора. Раствор осаждали покапельным добавлением гептана (80 мл) в течение 30 минут. Твердое вещество фильтровали с получением желтого твердого вещества, которое промывали гептаном (80 мл). Твердое вещество сушили в вакуумной печи при 45 °С в течение ночи с получением Fmoc-защищенного трипептида D-Leu-Ala-Glu, связанного с 4-аминобензиловым спиртом, в виде желтого твердого вещества (12 г, выход 88%).

[01005] Для снятия защиты Fmoc этот трипептид (1,00 экв., 26,8 г, 37,49 ммоль) помещали в 400 мл реактор EasyMax. В сосуд добавляли MeCN (10 об., 270 мл) и перемешивали при 25 °С при 200 об/мин (красный раствор). В реакционную смесь одной частью добавляли диэтиламин (2,0 экв., 5,48 г, 74,98 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при кт в течение ночи и после завершения растворитель обменивали на 10 об. EtOAc путем роторного выпаривания. Суспензию нагревали до рефлюкса с получением красного раствора. Суспензию охлаждали до 15 °С и перемешивали в течение ночи. Суспензию фильтровали и промывали МТБЭ (3×10 об., 3×270 мл) с получением светло-коричневого твердого вещества. Твердое вещество сушили в вакуумной печи при 40 °С с получением трет-бутил (S)-4-((S)-2-((R)-2-амино-4-метилпентанамидо)пропанамидо)-5-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-5-оксопентаноата в виде розового твердого вещества (14,47 г, выход 78%).

[01006] Трет-бутил (S)-4-((S)-2-((R)-2-амино-4-метилпентанамидо)пропанамидо)-5-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-5-оксопентаноат (1,00 экв., 9,51 г, 19,31 ммоль) и 2,5-диоксопирролидин-1-ил 3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропаноат (1,0 экв., 5,14 г, 19,31 ммоль) добавляли в 200 мл реактор EasyMax. MeCN (10 об., 100 мл) добавляли в реактор и перемешивали при 25 °С при 200 об/мин. В реакционную смесь одной частью добавляли основание Хунига (1,0 экв., 2,50 г, 19,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С при 200 об/мин в течение одного часа (красный раствор). После завершения растворитель обменивали на 10 об. EtOAc путем роторного выпаривания. Продукт осаждали добавлением гептана (10 об., 100 мл) в течение 30 минут. Суспензию фильтровали и промывали МТБЭ (2×10 об., 2×100 мл). Твердое вещество сушили в вакуумной печи в течение ночи при 40 °С с получением трет-бутил (S)-4-((S)-2-((R)-2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-4-метилпентанамидо)пропанамидо)-5-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-5-оксопентаноата в виде светло-коричневого твердого вещества (12,38 г, выход 99%).

[01007] Трет-бутил (S)-4-((S)-2-((R)-2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)-4-метилпентанамидо)пропанамидо)-5-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-5-оксопентаноат (2,7 г, 1,00 экв., 4,19 ммоль) и 4-нитрофенилкарбонат (2,55 г, 2,0 экв., 8,39 ммоль) помещали в 100 мл RBF, оснащенную магнитной мешалкой. В реакционную смесь добавляли ДМФ (2 об., 5 мл) и 2-МеТНФ (8 об., 20 мл) с перемешиванием при кт. В сосуд добавляли основание Хунига и перемешивали при кт в течение ночи. После завершения реакционную смесь разводили 10 об. 2-МеТНФ. Органический слой последовательно промывали 20 об. 5% LiCl, 20 об. воды и затем 10% NaCl. Органический раствор каплями добавляли в 10 об. МТБЭ/10 об. гептана в течение 15 минут. Суспензию выдерживали в течение 1 часа с перемешиванием при кт. Суспензию фильтровали и три раза промывали 5 об. МТБЭ/5 об. гептана. Твердое вещество сушили в вакуумной печи при 35 °С в течение ночи с получением бледно-желтого твердого вещества (2,06 г, выход 61%).

[01008] трет-бутил (4S)-4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]-4-метилпентаноил]амино]пропаноил]амино]-5-[4-(гидроксиметил)анилино]-5-оксопентаноат (1,00 экв., 2,00 г, 3,11 ммоль) растворяли в ДМФ (4,3541 мл). К реакционной смеси добавляли бис(пентафторфенил)карбонат (3,00 экв., 5,0 мл, 9,32 ммоль), а затем N, N-диизопропилэтиламин (4,00 экв., 2,2 мл, 12,4

ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (3×100 мл), сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством FCC 100G Biotage Sfar HC-D 10-80% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением бесцветного твердого вещества трет-бутил (4S)-4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]-4-метилпентаноил]амино]пропаноил]амино]-5-оксо-5-[4-[(2,3,4,5,6-пентафторфенокси)карбонилосиметил]анилино]пентаноата (MP-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-PABC-OPFP), 2090 мг, 2,45 ммоль, выход 78,79%). ВУ=2,16 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расщ. для C₃₉H₄₅F₅N₅O₁₁ 854,30, найдено 854,60.

[01009] Соединение 2a (1,00 экв., 25,0 мг, 0,0639 ммоль) растворяли в ДМФ (0,5 мл) во флаконе емкостью 20 мл, снабженном мешалкой. К реакционной смеси добавляли MP-D-Leu-Ala-Glu(OtBu)-PABC-OPFP (1,20 экв., 65,4 мг, 0,0766 ммоль), а затем DIPEA (2,00 экв., 0,022 мл, 0,128 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, после чего наблюдали полное превращение посредством УВЭЖХ-МС. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт повторно растворяли в пропионитриле (0,1 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и к реакционной смеси добавляли H₃PO₄ (60,0 экв., 0,222 мл, 3,834 ммоль), растворенный в пропионитриле (0,1 мл). Полное снятие защиты с трет-бутилового эфира наблюдалось посредством УВЭЖХ-МС через 2 часа. Реакционную смесь добавляли в 5 мл перемешиваемой воды. Материал экстрагировали пропионитрилом 2x5 мл. Органический слой промывали 5 мл воды и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт повторно растворяли в ДМСО (1 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизовали с получением желтого твердого вещества (4S)-4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]-4-метилпентаноил]амино]пропаноил]амино]-5-[4-[[[(19S)-19-этил-19-гидрокси-7-метил-14,18-диоксо-17-окса-3,13-диазапентацикло[11.8.0.02,11.04,9.015,20]геникоза-1(21),2,4(9),5,7,10,15(20)-гептаен-10-ил]метилкарбамоилоксиметил]анилино]-5-оксопентановая кислота (36,93 мг, 0,0367 ммоль, выход 57,5%). ВУ=1,53 мин, общий метод УВЭЖХ. МС (m/z) [M+H]⁺ расщ. для C₅₁H₅₇N₈O₁₄ 1005,41, найдено 1005,44.

[01010] Соединение лекарственный препарат-линкер на основе камптотецина 4a-4g были синтезированы в соответствии с аналогичной методикой.

Таблица 22. Соединения лекарственный препарат-линкер на основе камптотецина.

Mal: малеимид.

№ соединения	L _B	A	W	Y	Камптотецин (N-связ.)
4a	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-	D-Leu-Ala-Glu-	PABC	Соединение 2a
4b	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-	D-Leu-Ala-Glu-	PABC	Соединение 2j

4c	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-	D-Leu-Ala- Glu-	PABC	Соединение 2h
4d	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-	D-Leu-Ala- Glu-	PABC	Соединение 2f
4e	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-	D-Leu-Ala- Glu-	PABC	Соединение 2b
4f	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-	D-Leu-Ala- Glu-	PABC	Соединение 2c
4g	Mal-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-	D-Leu-Ala- Glu-	PABC	Соединение 2d

Таблица 23. Характеристика соединений 4a-4g

№ соединения	Точная масса исходного соединения	Расчч. MC [M+H] ⁺ (m/z)	Наблюдаемая MC (m/z)	КТ
4a	1004,39	1005,41	1005,44	1,53
4b	1040,37	1041,38	1041,43	1,63
4c	1022,38	1023,39	1023,49	1,59
4d	1008,37	1009,38	1009,32	1,52
4e	1008,37	1009,38	1009,42	1,51
4f	1024,39	1025,35	1025,52	1,58
4g	1020,39	1021,40	1021,35	1,52

Пример 41: Способ конъюгации с камптотецином

[01011] Полностью или частично восстановленные ADC получали в 50% смеси полиэтиленгликоля (PG) IX и ФСБ. Половину части PG добавляли к восстановленному mAb, а половину PG добавляли в 1 мМ маточный раствор лекарственный препарат камптотецин - линкер в ДМСО. Смесь PG/лекарственный препарат-линкер добавляли к восстановленному mAb 25% частями. После завершения добавления соединения лекарственный препарат-линкер излишек соединения лекарственный препарат-линкер удаляли путем обработки активированным углем (от 1 мг угля до 1 мг mAb). Потом уголь удаляли путем фильтрации, а в полученному ADC проводили замену буфера, используя колонку NAP5 или PD10, на 1X ФСБ pH 7,4.

Пример 42: Оценка малых молекул in vitro

[01012] In vitro активность оценивали на нескольких линиях раковых клеток. Все линии клеток были подтверждали профилированием STR на IDEXX Bioresearch и культивировали в течение не более чем 2 месяцев после восстановления. Клетки, культивируемые в логарифмической фазе, высевали в течение 24 часов в 96-луночные планшеты, содержащие 150 µl RPMI 1640, дополненной 20% ФБС. Серийные разведения

конъюгатов антитело - лекарственный препарат в клеточной культуральной среде готовили в 4х рабочих концентрациях и добавляли по 50 мкл каждого разведения в 96-луночные планшеты. После добавления готовых реагентов клетки инкубировали с готовыми реагентами в течение 4 дней при 37 °С. Через 96 часов оценивали ингибирование роста с помощью CellTiterGlo® (Promega, Madison, WI) и измеряли люминесценцию на планшет-ридере. Значение IC₅₀, определенное в трех повторах, в данном документе означает концентрацию, которая приводит к 50% снижению клеточного роста по сравнению с необработанным контролем.

[01013] В следующих таблицах значения IC₅₀ для препаратов, не содержащих ADC и СРТ, указаны в концентрациях нг/мл и нмоль/л. Жизнеспособность клеток определяли по окрашиванию CellTiter-Glo после 96-часового воздействия препарата, не содержащего ADC или СРТ.

Таблица 24. Активность in vitro (значения IC₅₀) препаратов, не содержащих СРТ (нмоль/л), нацеленных на клетки карциномы почки (786-0), клетки меланомы (A2058), клетки рака поджелудочной железы (ВхРС3), клетки немелкоклеточного рака легкого (Calu1), клетки анапластической крупноклеточной лимфомы (DEL, DELBVR, Karpas299), клетки лимфомы Ходжкина (L540cy, Ls174T), клетки рака молочной железы (MDA-MB-231), клетки острого миелоидного лейкоза (MOLM-13) и клетки В-лимфоцитарного рака (SU-DHL4).

№ соединения	IC ₅₀ (нмоль/л)					
	786-0	A2058	ВхРС3	Calu1	DEL	DELBVR
AMDCPT	1,9	0,7	3,6	14,4	0,4	0,8
2an	1	0,5	1	1	0,2	0,2
2a	7	3	20	42	1	3
2b	27	8	58	76	4	5,7
2c	6	3	19	45	1,7	3,3
2d	5	2	12	43	1	1
2e	4,2	5	30,7	55,0	1	4
2f	6	2	9	40	1	1,2
2g	102	37	258	755	17,6	33,5
3a	52,3	16	135,2	388,5	10	14
2ao	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	937	> 1000
2h	3	1	8	16	0,5	0,8
2i	5	2	10	31	1	1
2j	3	2	9	23	1	1
2k	5	4	42	81	3,5	3,3
2l	15	4	35	42	3,3	2,1

2m	55	16,2	128	249	11,0	14
2n	1	0	3	21	0	0
2o	66	18	> 1000	409	10	16
2p	14	11	62	160	4	8
2q	4	4,8	50,8	78	1,0	1,0
2r	21	11	75	168	4,4	8,4
2s	3	1	7	22	1	1
2т	101	39	230	1000	18	33
2u	10	4	23	61	2	2
2v	33	19	165	247	9	14
3b	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
3c	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
2w	649	286	> 1000	> 1000	283	271
2x	18	5	34	27	4	5
2y	3	1	6	15	1	1
2z	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
2aa	265	130	> 1000	> 1000	82	87
2ab	6	3	12	22	2	3
3d	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	843	> 1000
2ac	9	3	16	68	2	3
2ae	17	5	23	65	5	5
2af	7	2	7	57	1	1
2ag	35	10	57	153	6	13

Таблица 24 (продолжение) Активность *in vitro* (значения IC₅₀) препаратов, не содержащих СРТ (нмоль/л), нацеленных на клетки карциномы почки (786-0), клетки меланомы (A2058), клетки рака поджелудочной железы (BxPC3), клетки немелкоклеточного рака легкого (Calu1), клетки анапластической крупноклеточной лимфомы (DEL, DELBVR, Karpas299), клетки лимфомы Ходжкина (L540cy, Ls174T), клетки рака молочной железы (MDA-MB-231), клетки острого миелоидного лейкоза (MOLM-13) и клетки В-лимфоцитарного рака (SU-DHL4).

№ соединения	IC ₅₀ (нмоль/л)					
	Karpas299	L540cy	Ls174T	MDAMB231	MOLM-13	SU-DHL-4
AMDCPT	1,8	1,0	1	1,4	4,3	1,0
2an	1	НО	6	1	4	1

2a	9	4	3,9	5	29	4
2b	18	6	14,0	17	19	13
2c	8	5	3,9	6	21	3
2d	7	2	3,7	4	25	4
2e	10,7	4,3	4,5	7,1	56	5,7
2f	6	3	3,9	4	11	4
2g	221	62	65,3	79	598	60
3a	59,4	18,2	37,1	38,5	58	16,4
2ao	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
2h	3	3	1,7	2	14	2
2i	5	2	3,4	4	13	4
2j	2	1	3	2	9	2
2k	14	4	11,9	8	58	4
2l	8	4	8,1	8	16	4
2m	57,2	17,8	17	35	60,7	22,4
2n	1	1	0,8	1	6	1
2o	37	20	19,3	37	349	18
2p	27	7	15,1	19	24	14
2q	2,6	4	5	5,4	17,3	1,5
2r	37	15	15,6	19	23	16
2s	2	2	3,7	2	18	2
2t	133	43	18	73	179	51
2u	7	5	5,3	6	48,3	4
2v	37	19	17	34	350	33,8
3b	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
3c	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
2w	> 1000	922	843,1	> 1000	> 1000	958
2x	11	6	16	91	19	7
2y	2	1	3	15	16	1
2z	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
2aa	380	> 1000	240	> 1000	> 1000	227
2ab	7	4	6	30	53	4
3d	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
2ac	8	4	7	51	17	4

2ae	14	6	НО	107	191	8
2af	6	3	НО	39	32	2
2ag	34	15	НО	177	63	16

НО=не определено.

Таблица 25. Активность *in vitro* (значения IC_{50}) ADC на основе камптотецина (DAR=8), содержащих антитела к Ag2 или cAC10, нацеленных на клетки карциномы почки (786-0), клетки меланомы (A2058), клетки рака поджелудочной железы (BxPC3), клетки немелкоклеточного рака легкого (Calu1), клетки анапластической крупноклеточной лимфомы (DEL, DELBVR, Karpas299), клетки лимфомы Ходжкина (L540cy, Ls174T), клетки рака молочной железы (MDA-MB-231), клетки острого миелоидного лейкоза (MOLM-13) и клетки В-лимфоцитарного рака (SU-DHL4).

ADC	IC_{50} (нг/мл)					
	786-O	A2058	BxPC3	Calu1	DEL	DELBVR
Ag2-Ex_4a	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
cAC10-Ex_4a	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
Ag2-Ex_4b	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	160	73
cAC10-Ex_4b	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
Ag2-Ex_4c	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	51	41
cAC10-Ex_4c	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	84	393,1
Ag2-Ex_4d	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	103	131
cAC10-Ex_4d	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	187	> 1000
Ag2-Ex_4e	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
cAC10-Ex_4e	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	199	217
Ag2-Ex_4f	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
cAC10-Ex_4f	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
Ag2-Ex_4g	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	179	176
cAC10-Ex_4g	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	266,0	383,3

Таблица 25 (продолжение) Активность *in vitro* (значения IC_{50}) ADC на основе камптотецина (DAR=8), содержащих антитела к Ag2 или cAC10, воздействующие на клетки карциномы почки (786-0), клетки меланомы (A2058), клетки рака поджелудочной железы (BxPC3), клетки немелкоклеточного рака легкого (Calu1), клетки анапластической крупноклеточной лимфомы (DEL, DELBVR, Karpas299), клетки лимфомы Ходжкина (L540cy, Ls174T), клетки рака молочной железы (MDA-MB-231), клетки острого миелоидного лейкоза (MOLM-13) и клетки В-лимфоцитарного рака (SU-DHL4).

ADC	IC_{50} (нг/мл)					
	Karpas299	L540cy	Ls174T	MDA-MB-231	MOLM-13	SU-DHL4

Ag2-Ex_4a	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
cAC10-Ex_4a	> 1000	165	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
Ag2-Ex_4b	> 1000	66	873,8	> 1000	> 1000	> 1000
cAC10-Ex_4b	> 1000	40,2	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
Ag2-Ex_4c	333	63	17,3	> 1000	682,0	> 1000
cAC10-Ex_4c	> 1000	59	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
Ag2-Ex_4d	> 1000	98	123	> 1000	277	> 1000
cAC10-Ex_4d	> 1000	35,4	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
Ag2-Ex_4e	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
cAC10-Ex_4e	> 1000	240	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
Ag2-Ex-4f	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
cAC10-Ex_4f	> 1000	191	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
Ag2-Ex_4g	> 1000	245	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
cAC10-Ex_4g	> 1000	166	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

Пример 43: Агрегация ADC

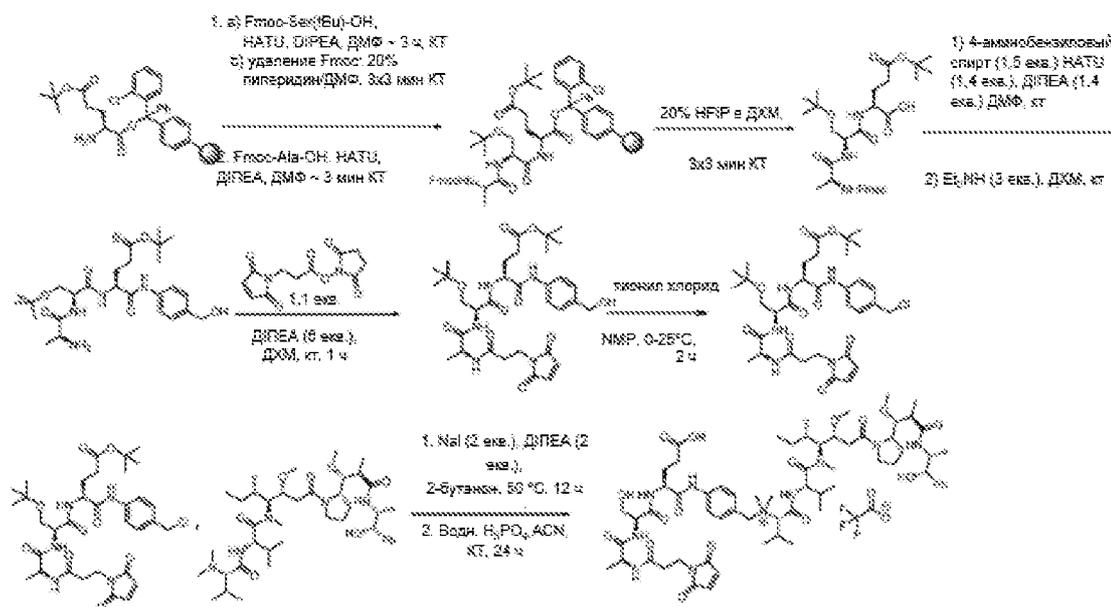
[01014] Уровни агрегации ADC определяли для соединений лекарственный препарат-линкер на основе камптотецина (DAR=8). Агрегацию ADC определяли посредством эксклюзионной хроматографии (ЭХ). Результаты приведены в таблице 20.

Таблица 26. Результаты агрегации ADC.

ADC	Описание	DAR	Конц. (мг/мл)	% ВМ
Ag2-Ex_4a	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-Ex_2a	8	1,06	3,91
cAC10-Ex_4a	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-Ex_2a	8	0,91	2,74
Ag2-Ex_4b	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-Ex_2j	8	1,08	4,20
cAC10-Ex_4b	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-Ex_2j	8	1,04	3,13
Ag2-Ex_4c	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-Ex_2h	8	0,98	4,83
cAC10-Ex_4c	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-Ex_2h	8	1,04	4,00
Ag2-Ex_4d	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-Ex_2f	8	1,00	6,79
cAC10-Ex_4d	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-Ex_2f	8	1,05	5,31
Ag2-Ex_4e	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-Ex_2b	6,5	0,77	4,59
Ag2-Ex-4f	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-Ex_2c	8	1,12	4,84
cAC10-Ex_4f	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-Ex_2c	8	0,97	3,40
Ag2-Ex_4g	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-Ex_2d	8	0,48	4,79
cAC10-Ex_4g	MP-D-Leu-Ala-Glu-PABC-Ex_2d	8	0,64	4,64

Пример 44: Четвертичные соли: mp-трипептид-АЕ и mc-VC-АЕ

[01015] Общая процедура синтеза линкеров на основе четвертичных солей аммония соединений 73-77 соответствует схеме ниже:



[01016] Для синтеза использовали коммерчески приобретенную смолу H-Glu(OtBu)-2-ClTrt с нагрузкой 0,76 ммоль/г. Смолу (1068 мг, 0,81 ммоль) набирали в фриттованный шприц и наполняли сухим ДМФ. В флакон добавляли NATU (3 экв.), Fmoc-Ser(tBu)-OH (3 экв.) и ДМФ, а потом ДИПЭА (6 экв.). Раствор перемешивали на вортексе в течение 1 мин и добавляли к смоле в шприце. Шприц встряхивали на вортексе. Реакцию мониторили путем отбора аликвоты смолы и расщепления 5% ТФУ в ДХМ. Образец анализировали посредством ЖХ-МС. После завершения смолу промывали ДМФ и удаляли Fmoc (3×3 мин) с помощью 20% пиперидина в ДМФ, а затем промывали 6 X ДМФ. На этом этапе половину смолы (0,4 ммоль) переносили далее. Для добавления следующей аминокислоты в флакон добавляли NATU (3 экв.), Fmoc-Ala-OH (3 экв.) и ДМФ, а потом ДИПЭА (6 экв.). Раствор перемешивали на вортексе в течение 1 мин и добавляли к смоле в шприце. Шприц встряхивали на вортексе. Реакцию мониторили путем отбора аликвоты смолы и расщепления 5% ТФУ в ДХМ. Образец анализировали посредством ЖХ-МС. После завершения смолу промывали ДМФ и ДХМ. Продукт расщепляли, используя 20% HFIP в ДХМ, три раза в течение 30 мин. После каждого 30-минутного цикла расщепленный материал добавляли в холодный эфир. Этот материал переносили далее без дополнительной очистки.

[01017] (5S,8S,11S)-11-(3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)-8-(трет-бутоксиметил)-1-(9H-флуорен-9-ил)-5-метил-3,6,9-триоксо-2-окса-4,7,10-триазадодекан-12-евую кислоту (0,4 ммоль, неочищенная), (4-аминофенил)метанол (1,5 экв.) и NATU (1,4 экв.) добавляли в 20 мл флакон, оснащенный магнитной мешалкой. В сосуд добавляли диметилформамид (ДМФ) (1,3 мл) и перемешивали до растворения твердых веществ. В реакционную смесь

одной частью добавляли ДИПЭА (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение двух часов. После завершения каплями добавляли воду (6 мл) в течение 30 минут. Суспензию перемешивали еще в течение 1 ч при кт. Суспензию фильтровали и промывали водой с получением твердого вещества. Твердое вещество перерастворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли в раствор диэтиламин (124 мкл, 3 экв.) и перемешивали при кт. После завершения реакции по данным ЖХ-МС реакционную смесь концентрировали на испарителе. Неочищенный материал растворяли в минимальном количестве ДМСО, а затем очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ЖХ на Teledyne ISCO ACCQPrep HP150, оснащенной C12 Phenomenex Synergi™ 4 мкм Max-RP 80 Å, ЖХ-колонкой 21 мм x250 мм, с элюированием 0,1% трифторуксусной кислотой в воде (растворитель А) и 0,1% трифторуксусной кислотой в ацетонитриле (растворитель В). трет-бутил (S)-4-((S)-2-((S)-2-аминопропанамидо)-3-(трет-бутоксипропанамидо)-5-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-5-оксопентаноат выделяли в виде твердого вещества (51,6 мг), аналитическая УВЭЖХ-МС: m/z (ES+) рассчитано 523,31 [M+1]⁺; найдено=523,6, 467,5 (группа -tBu), 411,4 (группы -2tBu).

[01018] N-сукцинимидил 3-малеимидопропионат (26,4 мг, 0,1 ммоль) разводили в ДМФ (0,3 мл) и добавляли в флакон, содержащий трет-бутил (S)-4-((S)-2-((S)-2-аминопропанамидо)-3-(трет-бутоксипропанамидо)-5-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-5-оксопентаноат (52 мг, 0,1 ммоль). Добавляли N, N-диизопропилэтиамин (173,3 мкл, 0,99 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере аргона в течение 1 часа. Реакционную смесь разводили в ДМСО и очищали посредством препаративной ЖХ с получением трет-бутил (S)-4-((S)-3-(трет-бутоксипропанамидо)-2-((S)-2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)-5-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-5-оксопентаноата/мр-Ala-Ser(tBu)-Glu(OtBu)-PAB-OH (31,6 мг, 47%). Аналитическая УВЭЖХ-МС: m/z (ЭР+) рассчитано 674,34 [M+1]⁺; найдено 674,6.

[01019] Раствор мр-Ala-Ser(tBu)-Glu(OtBu)-PAB-OH (31 мг, 0,046 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (NMP, 0,33 мл) охлаждали до 0 °С. Каплями добавляли раствор SOCl₂ (6,9 мкл, 0,09 ммоль) в NMP (10 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали ДХМ. Объединенный слой ДХМ сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. трет-бутил (S)-4-((S)-3-(трет-бутоксипропанамидо)-2-((S)-2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)-5-((4-(хлорметил)фенил)амино)-5-оксопентаноат/мр-Ala-Ser(tBu)-Glu(OtBu)-paba-Cl получали в виде твердого вещества (19,8 мг, выход 62%). Аналитическая УВЭЖХ-МС: m/z (ЭР+) рассчитано 692,31 [M+1]⁺; найдено 692,8.

[01020] Ауристин Е (12,4 мг, 0,017 ммоль) растворяли в 2-бутаноне (0,6 мл) и добавляли в флакон мр-Ala-Ser(tBu)-Glu(OtBu)-paba-Cl (17,5 мг, 0,025 ммоль), йодид натрия (5 мг, 0,034 ммоль) и ДИПЭА (6 мкл, 0,034 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°С в течение ночи. После реакции в течение ночи реакционный

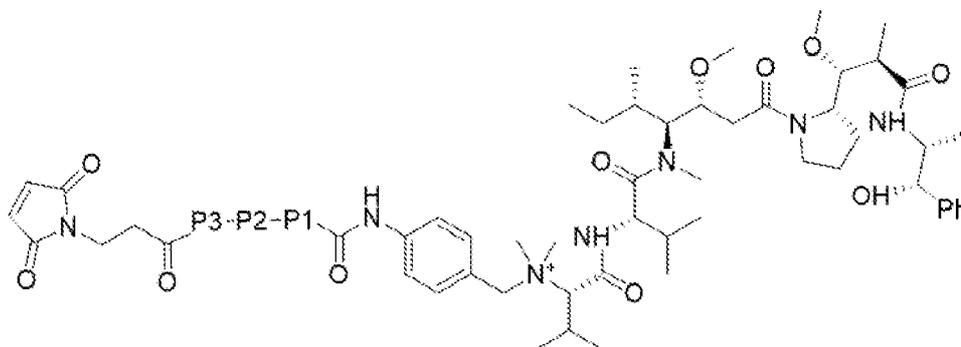
флакон концентрировали на испарителе, а неочищенный материал переносили далее на следующий этап.

[01021] В неочищенный материал добавляли 1:1 смесь водной фосфорной кислоты и ацетонитрила. Снятие защиты трет-бутильной группы было очень медленным. Реакционную смесь мониторили посредством ЖХ-МС. После завершения реакцию смесь разводили ацетонитрилом и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ЖХ на Teledyne ISCO ACCQPrep HP150, оснащенной C12 Phenomenex Synergi™ 4 мкм Max-RP 80 Å, ЖХ-колонкой 250 мм подходящего диаметра, с элюированием 0,1% трифторуксусной кислотой в воде (растворитель А) и 0,1% трифторуксусной кислотой в ацетонитриле (растворитель В). Продукт получали в виде белого твердого вещества (10 мг, выход 42,5%). Аналитическая УВЭЖХ-МС: m/z (ЭР+) рассчитано 1276,5 [M]⁺; найдено 1276,54.

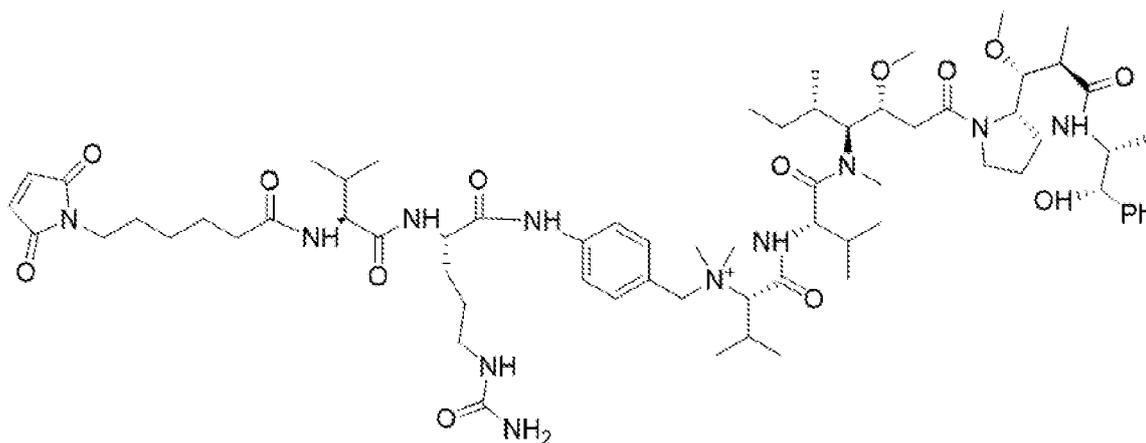
Таблица 27. Данные УВЭЖХ-МС для выбранных соединений лекарственный препарат-линкер на основе ММАЕ с четвертичными солями

№ соединения	Трипептид* Последовательность	Молекулярная Формула	МС расщ. (M) ⁺	МС найдено	Время удержания (мин)	Метод
73	Ser-Ser-Pro	C ₆₅ H ₉₉ N ₁₀ O ₁₅	1260,5	1260,4	1,50	Е
74	D-Leu-Ala-Glu	C ₆₈ H ₁₀₄ N ₉ O ₁₆	1303,6	1303,5	1,70	Е
75	Ala-Ser-Glu	C ₆₅ H ₉₉ N ₁₀ O ₁₆	1276,5	1276,54	1,43	Е
76	Ala-Ser-Pro	C ₆₅ H ₉₉ N ₁₀ O ₁₄	1244,5	1244,38	1,53	Е
77	Val-Cit	C ₆₈ H ₁₀₈ N ₁₁ O ₁₃	1287,7	1287,3	1,71	Е

[01022] Соединения 73-76:



[01023] Соединение 77:



Пример 45: Оценка малых молекул *in vitro*

[1024] *In vitro* активность оценивали на нескольких линиях раковых клеток. Все линии клеток были подтверждены профилированием STR на IDEXX Bioresearch и культивировали в течение не более чем 2 месяцев после восстановления. Клетки, культивируемые в логарифмической фазе, высевали в течение 24 часов в 96-луночные планшеты, содержащие 150 μ l RPMI 1640, дополненной 20% ФБС. Серийные разведения конъюгатов антитело - лекарственный препарат в клеточной культуральной среде готовили в 4х рабочих концентрациях и добавляли по 50 μ л каждого разведения в 96-луночные планшеты. После добавления готовых реагентов клетки инкубировали с готовыми реагентами в течение 4 дней при 37 $^{\circ}$ C. Через 96 часов оценивали ингибирование роста с помощью CellTiterGlo[®] (Promega, Madison, WI) и измеряли люминесценцию на планшет-ридере. Значение IC₅₀, определенное в трех повторях, в данном документе означает концентрацию, которая приводит к 50% снижению клеточного роста по сравнению с необработанным контролем.

[1025] В следующих таблицах значения IC₅₀ для лекарственных препаратов, не содержащих камптотецина, приведены в концентрациях в нг/мл и нмоль/л, соответственно, причем значения в скобках представляют собой процент клеток, оставшихся при самой высокой протестированной концентрации (1 μ M для соединения, не содержащего камптотецина, если не указано иное) относительно необработанных клеток. Жизнеспособность клеток определяли по окрашиванию CellTiter-Glo после 96 ч воздействия ADC. NO=не определено.

Таблица 28. Активность *in vitro* (значения IC₅₀) препаратов, не содержащих СРТ (нмоль/л), нацеленных на клетки карциномы почки (786-0), клетки меланомы (A2058), клетки рака поджелудочной железы (BxPC3), клетки немелкоклеточного рака легкого (Calu1), клетки анапластической крупноклеточной лимфомы (DEL, DELBVR, Karpas299), клетки лимфомы Ходжкина (L540cy, Ls174T), клетки рака молочной железы (MDA-MB-231), клетки острого миелоидного лейкоза (MOLM-13) и клетки В-лимфоцитарного рака (SU-DHL4).

Препарат	IC ₅₀ 786-0	IC ₅₀ A2058	IC ₅₀ BxPC3	IC ₅₀ Calu1	IC ₅₀ DEL	IC ₅₀ DELBVR

2n	5	3	3	18	1	1
2ad	9	HO	22	HO	1	1
2ah	108	HO	199	HO	12	11
2ai	64	HO	57	HO	6	5
2aj	2	HO	3	HO	0,3	0,3
2ak	57	HO	88	HO	6	6
2al	4	HO	7	HO	1	1
2am	2	HO	4	HO	0,3	0,3
2ap	8	HO	14	HO	1	1
13a	6	HO	5	HO	0,3	1
12a	1	HO	2	HO	0,2	0,2
13	139	HO	94	HO	8	21
12	13	HO	12	HO	1	1
13b	27	HO	21	HO	1	4
2aq	11	18	27	1	2	3
10	54	33	64	95	7	15
14	4	2	6	9	0,6	1
5b	69	17	128	54	17	15
2ar	26	7	43	26	7	5
2as	3	3	5	4	1	1
2at	50	20	84	37	11	8
2au	4	3	6	7	1	1
2av	22	4	34	25	5	4
5c	1	5	8	4	0,3	
5a	56	16	154	389	7	10
5	16	7	40	129	4	4
2aw	58	18	149	269	15	15
11	8	3	12	69	1	2
11a	15	5	23	131	2	4
6	5	5	8	17	1	3
6a	6	5	8	21	2	3
33	10	6	11	36	2	2
33a	34	18	50	120	7	12
6b	23	15	18	32	5	5

6c	4	5	5	15	1	2
6d	23	13	15	43	3	12
6g	6	4	7	25	1	1
6f	97	17	46	294	9	8
12b	12	НО	11	НО	0	1
6e	29	11	65	155	4	4
6h	36	20	100	155	6	7
6i	5	2	10	26	1	1

Таблица 28 (продолжение) Активность *in vitro* (значения IC_{50}) препаратов, не содержащих СРТ (нмоль/л), нацеленных на клетки карциномы почки (786-0), клетки меланомы (A2058), клетки рака поджелудочной железы (ВхРС3), клетки немелкоклеточного рака легкого (Calu1), клетки анапластической крупноклеточной лимфомы (DEL, DELBVR, Karpas299), клетки лимфомы Ходжкина (L540cy, Ls174T), клетки рака молочной железы (MDA-MB-231), клетки острого миелоидного лейкоза (MOLM-13) и клетки В-лимфоцитарного рака (SU-DHL4).

Препарат	IC_{50} Karpas299	IC_{50} L540cy	IC_{50} Ls174T	IC_{50} MDAMB2 31	IC_{50} MOLM-13	IC_{50} SU- DHL-4
2n	5	2	4	8	29	1
2ad	7	4	17	15	5	4
2ah	65	54	152	149	125	29
2ai	47	47	64	79	34	13
2aj	2	1	5	5	1	1
2ak	40	22	50	147	129	11
2al	4	2	11	9	2	1
2am	2	1	5	5	2	1
2ap	5	2	4	13	5	2
13a	1	1	44	5	2	1
12a	1	0,4	7	2	1	0,4
13	126	45	195	177	88	18
12	24	5	19	27	5	1
13b	11	6	58	30	23	2
2aq	7	4	12	12	39	5
10	57	51	33	59	149	15
14	4	2	3	5	22	1

5b	46	10	45	36	> 1000	27
2ar	29	4	14	14	258	13
2as	3	1	2	1	51	2
2at	38	4	30	21	264	23
2au	5	1	2	1	40	2
2av	26	5	11	9	236	8
5c	1	0,8	6	2	2	0,5
5a	28	20	> 1 K	350	73	12
5	10	9	> 1 K	218	258	7
2aw	36	25	> 1 K	456	199	22
11	14	4	> 1 K	41	108	4
11a	13	6	> 1 K	100	14	3
6	4	4	21	7	4	2
6a	5	4	12	7	4	2
33	8	4	14	18	85	4
33a	28	21	18	36	258	14
6b	14	13	85	35	9	9
6c	3	3	18	7	4	2
6d	12	11	31	21	6	4
6g	4	4	14	12	6	2
6f	59	23	> 1 K	139	51	19
12b	8	4	22	28	3	1
6e	31	18	17	57	17	7
6h	28	19	48	102	31	14
6i	4	3	10	11	2	2

Таблица 29. Активность *in vitro* (значения IC₅₀) препаратов, не содержащих СРТ (нмоль/л), нацеленных на клетки карциномы почки (786-0), клетки меланомы (A2058), клетки рака поджелудочной железы (BxPC3), клетки немелкоклеточного рака легкого (Calu1), клетки анапластической крупноклеточной лимфомы (DEL, DELBVR, Karpas299), клетки лимфомы Ходжкина (L540cy, Ls174T), клетки рака молочной железы (MDA-MB-231), клетки острого миелоидного лейкоза (MOLM-13) и клетки В-лимфоцитарного рака (SU-DHL4).

Препарат	IC ₅₀ 786-0	IC ₅₀ A2058	IC ₅₀ BxPC3	IC ₅₀ Calu1	IC ₅₀ DEL	IC ₅₀ DELBVR
7w	15	НО	13	НО	2	2

7n	66	НО	47	НО	5	6
7i	118	НО	57	НО	9	17
7h	44	НО	43	НО	5	6
7aa	131	НО	66	НО	17	19
7z	123	НО	127	НО	17	16
8f	267	НО	166	НО	14	30
8e	104	НО	62	НО	7	10
8d	15	НО	14	НО	2	2
8c	27	НО	14	НО	3	4
8b	102	НО	51	НО	8	13
8a	11	НО	15	НО	1	2
8	113	НО	52	НО	8	16

Таблица 29 (продолжение) Активность *in vitro* (значения IC₅₀) препаратов, не содержащих СРТ (нмоль/л), нацеленных на клетки карциномы почки (786-0), клетки меланомы (A2058), клетки рака поджелудочной железы (ВхРС3), клетки немелкоклеточного рака легкого (Calu1), клетки анапластической крупноклеточной лимфомы (DEL, DELBVR, Karpas299), клетки лимфомы Ходжкина (L540cy, Ls174T), клетки рака молочной железы (MDA-MB-231), клетки острого миелоидного лейкоза (MOLM-13) и клетки В-лимфоцитарного рака (SU-DHL4).

Препарат	IC ₅₀ Karpas299	IC ₅₀ L540cy	IC ₅₀ Ls174T	IC ₅₀ MDAMB2 31	IC ₅₀ MOLM-13	IC ₅₀ SU- DHL-4
7w	8	6	16	26	26	6
7n	57	23	39	96	137	21
7i	84	48	110	183	183	32
7h	57	23	40	67	93	21
7aa	63	51	188	228	69	19
7z	150	48	79	306	143	39
8f	110	84	236	207	32	32
8e	72	36	109	102	89	25
8d	9	6	19	25	37	6
8c	28	14	32	57	69	7
8b	62	56	111	260	91	17
8a	8	5	48	22	3	4
8	54	44	131	125	47	15

Таблица последовательностей

SEQ ID NO	Описание	Последовательность
1	cAC10 CDR-H1	DYYIT
2	cAC10 CDR-H2	WIYPGSGNTKYNEKFKG
3	cAC10 CDR-H3	YGNYWFAY
4	cAC10 CDR-L1	KASQSVDFDGD SYMN
5	cAC10 CDR-L2	AASNLES
6	cAC10 CDR-L3	QQSNEDPWT
7	cAC10 VH	QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFTDYYITWVK QKPGQGLEWIGWIYPGSGNTKY NEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSSLTSED TAVYFCAN YGNYWFAYWGQGTQVTVSA
8	cAC10 VL	DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCKASQSVDFDGD SYMN WYQQKPGQP PKVLIYAASNLES GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDP WTFGGGTKLEIK
9	cAC10 HC	QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFTDYYITWVK QKPGQGLEWIGWIYPGSGNTKY NEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSSLTSED TAVYFCAN YGNYWFAYWGQGTQVTVSAAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
10	cAC10 HC v2	QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFTDYYITWVK QKPGQGLEWIGWIYPGSGNTKY

		<p>NEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSSLTSEDTA VYFCAN YGN YWFAYWGQGTQVTVSAAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>
11	cAC10 LC	<p>DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCKASQSVDFDGD SYMN WYQQKPGQPPK VLIYAASNLES GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDP WTFGGGTKLEIKR TVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>
12	h1F6 VH	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTNYGMNW VRQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTY ADAFKGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTA VYYCA RDYGDYGM DYWGQGT TTVTVSS</p>
13	h1F6 VL	<p>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSFMH WYQQKPGQPPKLLIY LASNLES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQHSREV PWTFGQGTKVEIK</p>
14	h1F6 HC	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTNYGMNW VRQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTY ADAFKGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTA VYYCA RDYGDYGM DYWGQGT TTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL</p>

		YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDEL KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
15	h1F6 LC	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSFMH WYQQKPGQPPKLLIYLASNLES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQHSREV PWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
16	TROP2 CDR-H1	NYGMN
17	TROP2 CDR-H2	WINTYTGEPTYTDDFKG
18	TROP2 CDR-H3	GGFGSSYWFYFDV
19	TROP2 CDR-L1	KASQDVSIAVA
20	TROP2 CDR-L2	SASYRYT
21	TROP2 CDR-L3	QQHYITPLT
22	TROP2 VH	QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNYGMNW VKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPT YTDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCA RGGFGSSYWFYFDVWGQGS LVTVSS
23	TROP2 VL	DIQLTQSPSSLSASVGD RVSITCKASQDVSI AVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASYRYTGVP DRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQHYITPLTF GAGTKVEIK
24	TROP2 CDR-H1	TAGMQ
25	TROP2 CDR-H2	WINTHSGVPKYAEDFKG
26	TROP2 CDR-H3	SGFGSSYWFYFDV
27	TROP2 CDR-L1	KASQDVSTAVA

28	TROP2 CDR-L2	SASYRYT
29	TROP2 CDR-L3	QQHYITPLT
30	TROP2 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTAGMQW VRQAPGQGLEWMGWINTHSGVPKYAEDFKGRVTISAD TSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYYCARSFGSSYWFYFDV WGQGTLLTVSS
31	TROP2 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSPRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFAVYYCQQHYITPLTFGQGTKLEIK
32	MICA CDR-H1	SQNIY
33	MICA CDR-H2	YIEPYNVVPMPYNPKFKG
34	MICA CDR-H3	SGSSNFDY
35	MICA CDR-L1	SASSISSHYLH
36	MICA CDR-L2	RTSNLAS
37	MICA CDR-L3	QQGSSLPLT
38	MICA VH	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTSQNIYWV RQAPGQGLEWIGYIEPYNVVPMPYNPKFKGRATLTVDK STSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGSSNFDYWGQGTLL TVSS
39	MICA VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSISSHYLHWYQQ KPGKSPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISL QPEDFATYYCQQGSSLPLTFGQGTKVEIK
40	MICA CDR-H1	NYAMH
41	MICA CDR-H2	LIWYDGSNKFYGDVSKG
42	MICA CDR-H3	EGSGHY
43	MICA CDR-L1	RASQGISSALA
44	MICA CDR-L2	DASSLES
45	MICA CDR-L3	QQFNSYPIT
46	MICA VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMHWV RQAPGEGLEWVALIWYDGSNKFYGDVSKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLSAEDTAVYYCAREGSGHYWGQGTLL TVSS
47	MICA VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQK PGKVPKSLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ

		PEDFATYYCQQFNSYPITFGQGTRLEIK
48	MICA CDR-H1	NYAMS
49	MICA CDR-H2	YISPGGDYIYYADSVKG
50	MICA CDR-H3	DRRHYGSYAMDY
51	MICA CDR-L1	RSSKSLHLSNLNTYLY
52	MICA CDR-L2	RMSNLAS
53	MICA CDR-L3	MQHLEYPFT
54	MICA VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWIR QAPGKGLEWVSYISPGGDYIYYADSVKGRFTISRDNK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTDRRHYGSYAMDYWG QGTLVTVSS
55	MICA VL	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSKSLHLSNLNTYLY WFLQKPGQSPQILYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTL KISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGPGTKLEIK
56	MICA CDR-H1	TYAFH
57	MICA CDR-H2	GIVPIFGTLKYAQKFQD
58	MICA CDR-H3	AIQLEGRPFDH
59	MICA CDR-L1	RASQGITSYLA
60	MICA CDR-L2	AASALQS
61	MICA CDR-L3	QQVNRGAIT
62	MICA VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVRVSCRASGGSSTTYAFHWV RQAPGQGLEWMGGIVPIFGTLKYAQKFQDRVTLTADK STGTAYMELNSLRLLDDTAVYYCARAIQLEGRPFDHWG QGTQVTVSA
63	MICA VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGITSYLAWYQQK PGKAPKLLIYAASALQSGVPSRFRSGRSGTEFTLTISLQ PEDFATYYCQQVNRGAITFGHGTRLDIK
64	CD24 CDR-H1	TYAFH
65	CD24 CDR-H2	GIVPIFGTLKYAQKFQD
66	CD24 CDR-H3	AIQLEGRPFDH
67	CD24 CDR-L1	RASQGITSYLA
68	CD24 CDR-L2	AASALQS
69	CD24 CDR-L3	QQVNRGAIT
70	CD24 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVRVSCRASGGSSTTYAFHWV

		RQAPGQGLEWMGGIVPIFGTLKYAQKFQDRVTLTADK STGTAYMELNSRLDDTAVYYCARAIQLEGRPFHDHWG QGTQVTVSA
71	CD24 VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGITSYLAWYQQK PGKAPKLLIYAASALQSGVPS RFSGRGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQVNRGAAITF GHGTRLDIK
72	ITGav CDR-H1	RYTMH
73	ITGav CDR-H2	VISFDGSNKYYVDSVKG
74	ITGav CDR-H3	EARGSYAFDI
75	ITGav CDR-L1	RASQSVSSYLA
76	ITGav CDR-L2	DASNRAT
77	ITGav CDR-L3	QQRSNWPPFT
78	ITGav VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRRLSCAASGFTFSRYTMHWV RQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYVDSVKGRFTISRDN ENTLYLQVNILRAEDTAVYYCAREARGSYAFDIWGQG TMVTVSS
79	ITGav VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISL PEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIK
80	ITGav CDR-H1	SFWMH
81	ITGav CDR-H2	YINPRSGYTEYNEIFRD
82	ITGav CDR-H3	FLGRGAMDY
83	ITGav CDR-L1	RASQDISNYLA
84	ITGav CDR-L2	YTSKIHS
85	ITGav CDR-L3	QQGNTFPYT
86	ITGav VH	QVQLQQSGGELAKPGASVKVSCASGYTFSSFWMH VRQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEYNEIFRDKATMTTDT STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASFLGRGAMDYWGQG TTVTVSS
87	ITGav VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYYTSKIHSVPSRFSGSGSGTDYTFITISL QPEDIATYYCQQGNTFPYTFGQGTKVEIK
88	gpA33 CDR-H1	TSSYYWG

89	gpA33 CDR-H2	TIYYNGSTYYSPSLKS
90	gpA33 CDR-H3	QGYDIKINIDV
91	gpA33 CDR-L1	RASQSVSSYLA
92	gpA33 CDR-L2	VASNRAT
93	gpA33 CDR-L3	QQRSNWPLT
94	gpA33 VH	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTSSYYWGWI RQPPGKGLEWIGTIYYNGSTYYSPSLKSRVVISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTSVYYCARQGYDIKINIDVWGQGT VTVSS
95	gpA33 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYVASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSE PEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK
96	IL1Rap CDR-H1	SSWMN
97	IL1Rap CDR-H2	RIYPGDGNTHYAQKFQG
98	IL1Rap CDR-H3	GYLDPMDY
99	IL1Rap CDR-L1	QASQGINNYLN
100	IL1Rap CDR-L2	YTSLGHA
101	IL1Rap CDR-L3	QQYSILPWT
102	IL1Rap VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFTSSWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGDGNTHYAQKFQGRVTLTA DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCGEGYLDPMDYWG QGTLVTVSS
103	IL1Rap VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQGINNYLNWYQQ KPGKAPKLLIHYTSLGHAGVPSRFSGSGSGTDYTLTIS LEPEDVATYYCQQYSILPWTFGGGTKVEIK
104	EpCAM CDR-H1	SYGMH
105	EpCAM CDR-H2	VISYDGSNKYYADSVKG
106	EpCAM CDR-H3	DMG
107	EpCAM CDR-L1	RTSQSISSYLN
108	EpCAM CDR-L2	WASTRES
109	EpCAM CDR-L3	QQSYDIPYT
110	EpCAM VH	EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDVAVYYCAKDMGWGSGWRPY

		YYYGMDVWGQGTTVTVSS
111	EpCAM VL	ELQMTQSPSSLASVGDRTITCRTSQSISSYLNWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQ PEDSATYYCQQSYDIPYTFGQGTKLEIK
112	EpCAM CDR-H1	NYWMS
113	EpCAM CDR-H2	NIKQDGSEKFYADSVKG
114	EpCAM CDR-H3	VGPSWEQDY
115	EpCAM CDR-L1	TGSSSNIGSYYGVDH
116	EpCAM CDR-L2	SDTNRPS
117	EpCAM CDR-L3	QSYDKGFGHRV
118	EpCAM VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMSWV RQAPGKGLEWVANIKQDGSEKFYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGPSWEQDYWGQ GTLVTVSA
119	EpCAM VL	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSYYGVDHWY QQLPGTAPKLLIYSDTNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIT GLQAEDEADYYCQSYD
120	EpCAM CDR-H1	SYAIS
121	EpCAM CDR-H2	GIPIFGTANYAQKFQG
122	EpCAM CDR-H3	GLLWNY
123	EpCAM CDR-L1	RASQSVSSNLA
124	EpCAM CDR-L2	GASTTAS
125	EpCAM CDR-L3	QQYNNWPPAYT
126	EpCAM VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGLLWNYWGQGLV TVSS
127	EpCAM VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLIYGASTTASGIPARFSASGSGTDFTLTISLQ SEDFAVYYCQQYNNWPPAYTFGQGTKLEIK
128	EpCAM CDR-H1	NYGMN
129	EpCAM CDR-H2	WINTYTGEPTYGEDFKG
130	EpCAM CDR-H3	FGNYVDY
131	EpCAM CDR-L1	RSSKNLLHSNGITYLY

132	EpCAM CDR-L2	QMSNLAS
133	EpCAM CDR-L3	AQNLEIPRT
134	EpCAM VH	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNW VRQAPGQGLEWMGWINTYTGTEPTYGEDFKGRFAFSLD TSASTAYMELSSLRSEDTA VYFCARFGNYVDYWGQGS LVTVSS
135	EpCAM VL	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSKNLLHSNGITYLY WYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCAQNLEIPRTFGQGTKVEIK
136	EpCAM CDR-H1	KYGMN
137	EpCAM CDR-H2	WINTYTEPTYGDDDFKG
138	EpCAM CDR-H3	FGSAVDY
139	EpCAM CDR-L1	RSSKSLLSNGITYLY
140	EpCAM CDR-L2	QMSNRAS
141	EpCAM CDR-L3	AQNLELPRT
142	EpCAM VH	QIQLVQSGPEVKKPGESVKISCKASGYTFTKYGMNWV KQAPGQGLKWMGWINTYTEPTYGDDDFKGRFTFTLDT STSTAYLEISSLRSEDATYFCARFGSAVDYWGQGLV TVSS
143	EpCAM VL	DIVMTQSALSNPVTLGESGSISCRSSKSLLSNGITYLY WYLQKPGQSPQLLIYQMSNRASGVPDRFSSSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPRTFGQGTKLEMKR
144	EpCAM CDR-H1	DYSMH
145	EpCAM CDR-H2	WINTETGEPTYADDFKG
146	EpCAM CDR-H3	TAVY
147	EpCAM CDR-L1	RASQEISVSL
148	EpCAM CDR-L2	ATSTLDS
149	EpCAM CDR-L3	LQYASYPWT
150	EpCAM VH	QVKLQESGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHWV KQAPGKGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGRFAFSLD SASTAYLQINNLKNEEDTATYFCARTAVYWGQGTTVT SS
151	EpCAM VL	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISVSLSWLQQE PDGTIKRLIYATSTLDSGVPKRFSGSRSGSDYSLTISLES

		EDFVDYYCLQYASYPWTFGGGKLEIKR
152	CD352 CDR-H1	NYGMN
153	CD352 CDR-H2	WINTYSGEPRYADDFKG
154	CD352 CDR-H3	DYGRWYFDV
155	CD352 CDR-L1	RASSSVSHMH
156	CD352 CDR-L2	ATSNLAS
157	CD352 CDR-L3	QQWSSTPRT
158	CD352 VH	QIQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWW RQAPGQDLKWMGWINTYSGEPRYADDFKGRFVFSLD KSVNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDYGRWYFDVWG QGTTVTVSS
159	CD352 VL	QIVLSQSPATLSLSPGERATMSCRASSSVSHMHWYQQK PGQAPRPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCQQWSSTPRTFGGGTKVEIKR
160	CS1 CDR-H1	RYWMS
161	CS1 CDR-H2	EINPDSSTINYAPSLKD
162	CS1 CDR-H3	PDGNYWYFDV
163	CS1 CDR-L1	KASQDVGIAVA
164	CS1 CDR-L2	WASTRHT
165	CS1 CDR-L3	QQYSSYPYT
166	CS1 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMSWV RQAPGKGLEWIGEINPDSSTINYAPSLKDKFIISRDNK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPDGNYWYFDVWGQ GTLVTVSS
167	CS1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDVGIAVAWYQQ KPGKVPKLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLISS LQPEDVATYYCQQYSSYPYTFGQGTKVEIKR
168	CD38 CDR-H1	SFAMS
169	CD38 CDR-H2	AISGSGGGTYADSVKG
170	CD38 CDR-H3	DKILWFGEPVFDY
171	CD38 CDR-L1	RASQSVSSYLA
172	CD38 CDR-L2	DASNRAT
173	CD38 CDR-L3	QQRSNWPPT
174	CD38 VH	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVR

		QAPGKGLEWVSAISGSGGGTYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDYWG QGTLVTVSS
175	CD38 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASNRAATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSE PEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKR
176	CD25 CDR-H1	SYRMH
177	CD25 CDR-H2	YINPSTGYTEYNQKFKD
178	CD25 CDR-H3	GGGVFDY
179	CD25 CDR-L1	SASSISYMH
180	CD25 CDR-L2	TTSNLAS
181	CD25 CDR-L3	HQRSTYPLT
182	CD25 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYRMHW VRQAPGGGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKDKATITADE STNTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGGVFDYWGQGTL VTVSS
183	CD25 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCSASSISYMHYQQKP GKAPKLLIYTTSNLASGVPARFSGSGSGTEFTLTISLQP DDFATYYCHQRSTYPLTFGQGTKVEVK
184	ADAM9 CDR-H1	SYWM
185	ADAM9 CDR-H2	EIIPINGHTNYNEKFKS
186	ADAM9 CDR-H3	GGYYYYGSRDYFDY
187	ADAM9 CDR-L1	KASQSVDYDGDSYMN
188	ADAM9 CDR-L2	AASDLES
189	ADAM9 CDR-L3	QQSHEDPFT
190	ADAM9 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHW VKQRPGGLEWIGEIIPINGHTNYNEKFKSKATLTLDKS SSTAYMQLSSLASEDSAVYYCARGGGYYYYGSRDYFDY WGQGTTLTVSS
191	ADAM9 VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMN WYQQIPGQPPKLLIYAASDLESGIPARFSGSGSGTDFTL NIHPVEEEDAATYYCQQSHEDPPTFGGGTKLEIK
192	ADAM9 CDR-H1	SYWM

193	ADAM9 CDR-H2	EIPIFGHTNYNEKFKS
194	ADAM9 CDR-H3	GGYYYYPRQGFLDY
195	ADAM9 CDR-L1	KASQSVDYDSGDSYMN
196	ADAM9 CDR-L2	AASDLES
197	ADAM9 CDR-L3	QQSHEDPFT
198	ADAM9 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMHWV RQAPGKGLEWVGEIPIFGHTNYNEKFKSRFTISLDNSK NTLYLQMGLSRAEDTAVYYCARGGYYYYPRQGFLDY WGQGTTVTVSS
199	ADAM9 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSVDYSGDSYMN WYQQKPGQPPKLLIYAASDLESGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFATYYCQQSHEDPFTFGQGTKLEIK
200	CD59 CDR-H1	YGMN
201	CD59 CDR-H2	YISSSSSTIYADSVKG
202	CD59 CDR-H3	GPGMDV
203	CD59 CDR-L1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
204	CD59 CDR-L2	WASTRES
205	CD59 CDR-L3	QQYYSTPQLT
206	CD59 VH	QVQLQQSGGGVVQPGRSLGLSCAASFTFSSYGMNWVR QAPGKGLEWVSYISSSSSTIYADSVKGRFTISRDNKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPMDVWGQGTTVTVS
207	CD59 VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYL AWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDF TPAISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPQLTFGGGTKVDIK
208	CD19 CDR-H1	TSGMGVG
209	CD19 CDR-H2	HIWWDDDKRYNPALKS
210	CD19 CDR-H3	MELWSYFFDY
211	CD19 CDR-L1	SASSSVSYM
212	CD19 CDR-L2	DTSKLAS
213	CD19 CDR-L3	FQGSVYPFT
214	CD19 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISTSGMGVGV IRQHPGKGLEWIGHIWWDDDKRYNPALKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMELWSYFFDYWGQ GTLVTVSS

215	CD19 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWYQQKP GQAPRLLIYDTSKLAGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPE DVAVYYCFQGSVYPFTFGQGTKLEIKR
216	CD70 CDR-H1	NYGMN
217	CD70 CDR-H2	WINTYTGEPTYADAFKG
218	CD70 CDR-H3	DYGDYGM DY
219	CD70 CDR-L1	RASKSVSTSGYSFMH
220	CD70 CDR-L2	LASNLES
221	CD70 CDR-L3	QHSREVPWT
222	CD70 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNW VRQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADAFKGRVTMTR DTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCARDYGDYGM DYW GQGTTVTVSS
223	CD70 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSFMH WYQQKPGQPPLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCQHSREVPWTFGQGTKVEIK
224	B7H4 CDR-H1	SGYSWH
225	B7H4 CDR-H2	YIHSSGSTNYNPSLKS
226	B7H4 CDR-H3	YDDYFEY
227	B7H4 CDR-L1	KASQNVGFNVA
228	B7H4 CDR-L2	SASYRYS
229	B7H4 CDR-L3	QQYNWYPFT
230	B7H4 VH	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWI RQFPNGLEWMGYIHSSGSTNYNPSLKSRSISRDTSKN QFFLKLSSVTAADTAVYYCAGYDDYFEYWGQGTTVT VSS
231	B7H4 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVGFNVAWYQ QKPGKSPKALIYSASYRYSRVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFAEYFCQQYNWYPFTFGQGTKLEIK
232	CD138 CDR-H1	NYWIE
233	CD138 CDR-H2	EILPGTGRTIYNEKFKG
234	CD138 CDR-H3	RDYYGNFYAMDY
235	CD138 CDR-L1	SASQGINNYLN
236	CD138 CDR-L2	YTSTLQS

237	CD138 CDR-L3	QQYSKLPRT
238	CD138 VH	QVQLQQSGSELMMPGASVKISCKATGYTFSNYWIEWV KQRPGHGLEWIGEILPGTGRTIY NEKFKGKATFTADISSNTVQMQLSSLTSEDSAVYYCAR RDYYGNFYAMDYWGQGTSVTVSS
239	CD138 VL	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCSASQGINNYLNWYQQ KPDGTVELLIYYTSTLQSGVP SRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIGTYYCQQYSKLPRTFG GGTKLEIK
240	CD166 CDR-H1	TYGMGVG
241	CD166 CDR-H2	NIWVSEDKHYSPLKS
242	CD166 CDR-H3	IDYGNDYAFTY
243	CD166 CDR-L1	RSSKSLHNSNGITYLY
244	CD166 CDR-L2	QMSNLAS
245	CD166 CDR-L3	AQNLELPYT
246	CD166 VH	QITLKESGPTLVKPTQTLTLCTFSGFSLSTYGMGVGWI RQPPGKALEWLANIWWSEDKHYSPLKSRLTITKDTSK NQVVLITNVDPVDTATYYCVQIDYGNDYAFTYWGQG TLVTVSS
247	CD166 VL	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSKSLHNSNGITYLYW YLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGKLEIK
248	CD51 CDR-H1	RYTMH
249	CD51 CDR-H2	VISFDGSNKYYVDSVKG
250	CD51 CDR-H3	EARGSYAFDI
251	CD51 CDR-L1	RASQSVSSYLA
252	CD51 CDR-L2	DASNRAT
253	CD51 CDR-L3	QQRSNWPPFT
254	CD51 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRRLSCAASGFTFSRYTMHWV RQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYVDSVKGRTISRDN ENTLYLQVNILRAEDTAVYYCAREARGSYAFDIWGQG TMVTVSS
255	CD51 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISLLE

		PEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIK
256	CD56 CDR-H1	SFGMH
257	CD56 CDR-H2	YISSGSFTIYYADSVKG
258	CD56 CDR-H3	MRKGYAMDY
259	CD56 CDR-L1	RSSQIIIHSDGNTYLE
260	CD56 CDR-L2	KVSNRFS
261	CD56 CDR-L3	FQGSHVPHT
262	CD56 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSEFGMHVW RQAPGKGLEWVAYISSGSFTIYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRKGYAMDYWGQG TLVTVSS
263	CD56 VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQIIIHSDGNTYLEW FQQRPGQSPRRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCFQGSHPHTFGQGTKVEIK
264	CD74 CDR-H1	NYGVN
265	CD74 CDR-H2	WINPNTGEPTFDDDFKG
266	CD74 CDR-H3	SRGKNEAWFAY
267	CD74 CDR-L1	RSSQSLVHRNGNTYLH
268	CD74 CDR-L2	TVSNRFS
269	CD74 CDR-L3	SQSSHVPPT
270	CD74 VH	QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGVNWI KQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFDDDFKGRFAFSLDT SVSTAYLQISSLKADDTAVYFCSRSRGKNEAWFAYWG QGTLVTVSS
271	CD74 VL	DIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTYLH WFQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYFCSQSSHVPPTFGAGTRLEIK
272	CEACAM5 CDR-H1	TYWMS
273	CEACAM5 CDR-H2	EIHPSSTINYAPSLKD
274	CEACAM5 CDR-H3	LYFGFPWFAY
275	CEACAM5 CDR-	KASQDVGTSVA

	L1	
276	CEACAM5 CDR-L2	WTSTRHT
277	CEACAM5 CDR-L3	QQYSLYRS
278	CEACAM5 VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFDFTTYWMSWV RQAPGKGLEWIGEIHPSSTINYAPSLKDRFTISRDNK NTLFLQMDSLRPEDTGVYFCASLYFGFPWFAYWGQGT PVTVSS
279	CEACAM5 VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTSVAWYQQ KPGKAPKLLIYWTSTRHTGVPSRFSGSGSGTDFFTISL QPEDIATYYCQQYSLYRSFGQGTKVEIK
280	CanAg CDR-H1	YYGMN
281	CanAg CDR-H2	WIDTTTGEPTYAQKFQG
282	CanAg CDR-H3	RGPYNWYFDV
283	CanAg CDR-L1	RSSKSLLSHNGNTYLY
284	CanAg CDR-L2	RMSNLVS
285	CanAg CDR-L3	LQHLEYPFT
286	CanAg VH	QVQLVQSGAEVKKPGETVKISCKASDYTFTYYGMNW VKQAPGQGLKWMGWIDTTTGEPTYAQKFQGRIAFSLE TSASTAYLQIKSLKSEDTATYFCARRGPYNWYFDVWG QGTTVTVSS
287	CanAg VL	DIVMTQSPLSVPVTPGEPVSISCRSSKSLLSHNGNTYLY WFLQRPGQSPQLLIYRMSNLVSGVPDRFSGSGSGTAFT LRISRVEAEDVGVYYCLQHLEYPFTFGPGTKLELK
288	DLL-3 CDR-H1	NYGMN
289	DLL-3 CDR-H2	WINTYTGEPTYADDFKG
290	DLL-3 CDR-H3	IGDSSPSDY
291	DLL-3 CDR-L1	KASQSVSNDVV
292	DLL-3 CDR-L2	YASNRYT
293	DLL-3 CDR-L3	QQDYTSPWT
294	DLL-3 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYGMNW VRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTY ADDFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCA

		RIGDSSPSDYWGQGLVTVSS
295	DLL-3 VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVSNDVVWYQQ KPGQAPRLLIYYASNRYTGIPA RFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQDYTSPWTFG QGTKLEIK
296	DPEP-3 CDR-H1	SYWIE
297	DPEP-3 CDR-H2	EILPGSGNTYYNERFKD
298	DPEP-3 CDR-H3	RAAAYYSNPEWFAY
299	DPEP-3 CDR-L1	TASSSVNSFY LH
300	DPEP-3 CDR-L2	STSNLAS
301	DPEP-3 CDR-L3	HQYHRSPYT
302	DPEP-3 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYWIEWV RQAPGQGLEWMGEILPGSGNTYYNERFKDRVTITADES TSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRAAAYYSNPEWFAY WGQGLVTVSS
303	DPEP-3 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVNSFY LHWYQQ KGPLAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCHQYHRSPYTFGQGTKLEIK
304	EGFR CDR-H1	SYWMQ
305	EGFR CDR-H2	TIYPGDGDTTYTQKFQG
306	EGFR CDR-H3	YDAPGYAMDY
307	EGFR CDR-L1	RASQDINNYLA
308	EGFR CDR-L2	YTSTLHP
309	EGFR CDR-L3	LQYDNLLYT
310	EGFR VH	QVQLVQSGAEVAKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMQW VKQRPQGLECIGTIYPGDGDTTYTQKFQGKATLTADK SSSTAYMQLSSLRSEDSAVYYCARYDAPGYAMDYWG QGTLVTVSS
311	EGFR VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINNYLAWYQH KPGKGPKLLIHYTSTLHPGIPSRFSGSGSGRDYSFSISSLE PEDIATYYCLQYDNLLYTFGQGTKLEIK
312	EGFR CDR-H1	RDFAWN
313	EGFR CDR-H2	YISYNGNTRYQPSLKS
314	EGFR CDR-H3	ASRGFPY

315	EGFR CDR-L1	HSSQDINSNIG
316	EGFR CDR-L2	HGTNLDD
317	EGFR CDR-L3	VQYAQFPWT
318	EGFR VH	EVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGYSISRDFAWNWI RQPPGKGLEWMGYISYNGNTRYQPSLKSRTISRDTSK NQFFLKLNSVTAADTATYYCVTASRGFPYWGQGLVT VSS
319	EGFR VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQKK PGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGKLEIK
320	EGFR CDR-H1	RDFAWN
321	EGFR CDR-H2	YISYNGNTRYQPSLKS
322	EGFR CDR-H3	ASRGFPY
323	EGFR CDR-L1	HSSQDINSNIG
324	EGFR CDR-L2	HGTNLDD
325	EGFR CDR-L3	VQYAQFPWT
326	EGFR VH	EVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGYSISRDFAWNWI RQPPGKGLEWMGYISYNGNTRYQPSLKSRTISRDTSK NQFFLKLNSVTAADTATYYCVTASRGFPYWGQGLVT VSS
327	EGFR VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQKK PGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGKLEIK
328	EGFR CDR-H1	NYGVH
329	EGFR CDR-H2	VIWSSGNTDYNTPTFS
330	EGFR CDR-H3	ALYYDYEFAY
331	EGFR CDR-L1	RASQSIGTNIH
332	EGFR CDR-L2	YASESIS
333	EGFR CDR-L3	QQNNNWPTT
334	EGFR VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSTCTVSGFSLTNYGVHWVR QSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPTFSRLSINKDNSKS QVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLT LVTVSA
335	EGFR VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQRT

		NGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLINSVESE DIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELK
336	FRa CDR-H1	GYFMN
337	FRa CDR-H2	RIHPYDGDTFYNQKFQG
338	FRa CDR-H3	YDGSRAMDY
339	FRa CDR-L1	KASQSVSFAGTSLMH
340	FRa CDR-L2	RASNLEA
341	FRa CDR-L3	QQSREYPYT
342	FRa VH	QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFMNWV KQSPGQSLEWIGRIHPYDGDTFY NQKFQGGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCT RYDGSRAMDYWGQGTTVTVSS
343	FRa VL	DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHW YHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFTL TISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGKLEIK
344	FRa CDR-H1	GYGLS
345	FRa CDR-H2	MISSGGSYTYADSVKG
346	FRa CDR-H3	HGDDPAWFAY
347	FRa CDR-L1	SVSSSISSNNLH
348	FRa CDR-L2	GTSNLAS
349	FRa CDR-L3	QQWSSYPMYT
350	FRa VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVR QAPGKGLEWVAMISSGGSYTY ADSVKGRFAISRDNKNTLFLQMDSLRLPEDTGVYFCAR HGDDPAWFAYWGQGTPTVTVSS
351	FRa VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISSNNLHWYQQ KPGKAPKRWIYGTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTFYSS LQPEDIAATYYCQQWSSYPMYTFGQGTKVEIK
352	MUC-1 CDR-H1	NYWMN
353	MUC-1 CDR-H2	EIRLKSNNYTTTHYAESVKG
354	MUC-1 CDR-H3	HYYFDY
355	MUC-1 CDR-L1	RSSKSLLSNGITYFF
356	MUC-1 CDR-L2	QMSNLAS
357	MUC-1 CDR-L3	AQNLELPPT

358	MUC-1 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCVASGFPPFSNYWMNW VRQAPGKGLEWVGEIRLKSNNYTTHYAESVKGRFTISR DDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHYYFDYWGGQ TLVTVSS
359	MUC-1 VL	DIVMTQSPLSNPVTTPGEPASISCRSSKLLHSNGITYFFW YLQKPGQSPQLLIYQMSNLAGVDPDRFSGSGSGTDFTL RISRVEAEDVGVYYCAQNLLELPPTFGQGTKVEIK
360	Mesothelin CDR-H1	SYWIG
361	Mesothelin CDR-H2	IIDPGDSRTRYSPSFQG
362	Mesothelin CDR-H3	GQLYGGTYMDG
363	Mesothelin CDR-L1	TGTSSDIGGYNSVS
364	Mesothelin CDR-L2	GVNNRPS
365	Mesothelin CDR-L3	SSYDIESATPV
366	Mesothelin VH	QVELVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVR QAPGKGLEWMGIIDPGDSRTRYSPSFQGQVTISADKSI TAYLQWSSLKASDTAMYICARGQLYGGTYMDGWGQ GTLVTVSS
367	Mesothelin VL	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNSVSWYQQ HPGKAPKLMYGVNNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYICSSYDIESAT PVFGGGTKLTVL
368	ROR-1 CDR-H1	AYNIH
369	ROR-1 CDR-H2	SFDPYDGGSSYNQKFKD
370	ROR-1 CDR-H3	GWYYFDY
371	ROR-1 CDR-L1	RASKSISKYLA
372	ROR-1 CDR-L2	SGSTLQS
373	ROR-1 CDR-L3	QQHDESPYT
374	ROR-1 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYAFTAYNIHWVR QAPGQGLEWMGSFDPYDGGSSYNQKFKDRLTISKDTS KNQVVLMTNMDPVDATYYCARGWYYFDYWGHT LTVTVSS

375	ROR-1 VL	DIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISCRASKSISKYLAWYQQK PGQAPRLLIYSGSTLQSGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIES EDAAYYFCQQHDESPYTFGEGTKVEIK
376	B7H4 CDR-H1	GSIKSGSYYWG
377	B7H4 CDR-H2	NIYYSGSTYYNPSLRS
378	B7H4 CDR-H3	AREGSYPNQFDP
379	B7H4 CDR-L1	RASQSVSSNLA
380	B7H4 CDR-L2	GASTRAT
381	B7H4 CDR-L3	QQYHSFPFT
382	B7H4 VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIKSGSYYWGW IRQPPGKGLEWIGNIYYSGSTY YNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA REGSYPNQFDPWGQGTTLTVSS
383	B7H4 VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFG GGTKVEIK
384	B7-H3 CDR-H1	SFGMH
385	B7-H3 CDR-H2	YISSDSSAIYY
386	B7-H3 CDR-H3	GRENIYYGSRLD
387	B7-H3 CDR-L1	KASQNVD
388	B7-H3 CDR-L2	SASYRYSGVPD
389	B7-H3 CDR-L3	QQYNNYPFTFGS
390	B7-H3 VH	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSSFGMHWV RQAPEKGLEWVAYISSDSSAIYY ADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYYCGR GRENIYYGSRLDYWGQGTTLTVSS
391	B7-H3 VL	DIAMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWY QQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPD RFTGSGSGTDFTLTINNVQSEDLAEYFCQQYNNYPFTF GSGTKLEIK
392	B7-H3 CDR-H1	SYWMQWVRQA
393	B7-H3 CDR-H2	TIYPGDGDTRY
394	B7-H3 CDR-H3	RGIPRLWYFDVM

395	B7-H3 CDR-L1	ITCRASQDIS
396	B7-H3 CDR-L2	YTSRLHSGVPS
397	B7-H3 CDR-L3	QQGNTLPPFTGG
398	B7-H3 VH	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSSFGMHWV RQAPEKGLEWVAYISSDSSAIYY ADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYYCGR GRENIIYGSRLDYWGQGTTLTVSS
399	B7-H3 VL	DIAMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWY QQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPD RFTGSGSGTDFTLTINNVQSEDLAEYFCQQYNNYPFTF GSGTKLEIK
400	B7-H3 CDR-H1	SYGMSWVRQA
401	B7-H3 CDR-H2	INSGGSNTYY
402	B7-H3 CDR-H3	HDGGAMDYW
403	B7-H3 CDR-L1	ITCRASESIYSYLA
404	B7-H3 CDR-L2	NTKTLPE
405	B7-H3 CDR-L3	HHYGTPPWTFG
406	B7-H3 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWV RQAPGKGLEWVATINSGGSNTYY PDSLKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RHDGGAMDYWGQGTTVTVSS
407	B7-H3 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESIYSYLAWYQQK PGKAPKLLVYNTKTLPEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFATYYCQHHYGTPPWTFGQGTRLEIK
408	B7-H3 CDR-H1	SFGMHWVRQA
409	B7-H3 CDR-H2	ISSGSGTIYYADTVKGRFTI
410	B7-H3 CDR-H3	HGYRYEGFDYWG
411	B7-H3 CDR-L1	ITCKASQNVDTNVA
412	B7-H3 CDR-L2	SASYRYSGVPS
413	B7-H3 CDR-L3	QQYNNYPFTFGQ
414	B7-H3 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHWV RQAPGKGLEWVAYISSGSGTIY YADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARHGYRYEGFDYWGQGTTVTVSS

415	B7-H3 VL	DIQMTQSPSFLSASVGDRVITITCKASQNVDTNVAWYQ QKPGKAPKALIYSASYRYSVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFAEYFCQQYNNYPFTFGQGKLEIK
416	B7-H3 CDR-H1	NYVMH
417	B7-H3 CDR-H2	YINPYNDDVKYNEKFKG
418	B7-H3 CDR-H3	WGYYGSPLYYFDY
419	B7-H3 CDR-L1	RASSRLIYMH
420	B7-H3 CDR-L2	ATSNLAS
421	B7-H3 CDR-L3	QQWNSNPPT
422	B7-H3 VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCASGYTFTNYVMHW VKQKPGQGLEWIGYINPYNDDVKYNEKFKGKATQTSD KSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARWGYYGSPLYYFD YWGQGTTLVSS
423	B7-H3 VL	QIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSRLIYMHYQQKP GSSPKPWIYATSNLASGVPAR FSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWNSNPPTFG TGTKLELK
424	B7-H3 CDR-H1	NYVMH
425	B7-H3 CDR-H2	YINPYNDDVKYNEKFKG
426	B7-H3 CDR-H3	WGYYGSPLYYFDY
427	B7-H3 CDR-L1	RASSRLIYMH
428	B7-H3 CDR-L2	ATSNLAS
429	B7-H3 CDR-L3	QQWNSNPPT
430	B7-H3 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTNYVMHW VRQAPGQGLEWMGYINPYNDDVKYNE KFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARWG YYGSPLYYFDYWGQGTLVTVSS
431	B7-H3 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSRLIYMHYQQKP GQAPRPLIYATSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPE DFAVYYCQQWNSNPPTFGQGKVEIK
432	B7-H3 CDR-H1	GYSFTSYTIH
433	B7-H3 CDR-H2	YINPNSRNTDYAQKFQG
434	B7-H3 CDR-H3	YSGSTPYWYFDV
435	B7-H3 CDR-L1	RASSSVSYMN

436	B7-H3 CDR-L2	ATSNLAS
437	B7-H3 CDR-L3	QQWSSNPLT
438	B7-H3 VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTSYTIHWVR QAPGQGLEWMGYINPNSRNTDYAQKFQGRVTLTADKS TSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARYSGSTPYWYFDVWG QGTTVTVSS
439	B7-H3 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVGFNVAWYQ QKPGKSPKALIYSASYRYSYGVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFAEYFCQQYNWYPFTFGQGTKLEIK
440	B7-H3 CDR-H1	GYTFSSYWMH
441	B7-H3 CDR-H2	LIHPDSGSTNYNEMFKN
442	B7-H3 CDR-H3	GGRLYFD
443	B7-H3 CDR-L1	RSSQSLVHSNGDTYLR
444	B7-H3 CDR-L2	KVSNRFS
445	B7-H3 CDR-L3	SQSTHVPYT
446	B7-H3 VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSYWMHW VRQAPGQGLEWIGLIHPDSGSTNYNEMFKNRATLTVD RSTSTAYVELSSLRSEDVAVYFCAGGGRLYFDYWGQG TTVTVSS
447	B7-H3 VL	DVVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLVHSNGDTYLR WYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSQVPDRFSGSGSGTDF LKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTFGGGKVEIK
448	B7-H3 CDR-H1	GYTFSSYWMH
449	B7-H3 CDR-H2	LIHPESGSTNYNEMFKN
450	B7-H3 CDR-H3	GGRLYFDY
451	B7-H3 CDR-L1	RSSQSLVHSNQDTYLR
452	B7-H3 CDR-L2	KVSNRFS
453	B7-H3 CDR-L3	SQSTHVPYT
454	B7-H3 VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSYWMHW VRQAPGQGLEWIGLIHPESGSTNY NEMFKNRATLTVD RSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCA GGRLYFDYWGQGTTVTVSS
455	B7-H3 VL	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLVHSNQDTYLR WYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS

		SGVPDRFSGSGSGTDFTLKKISRVEAEDVGVYYCSQST HVPYTFGGGKVEIK
456	B7-H3 CDR-H1	TGYSITSGYSWH
457	B7-H3 CDR-H2	YIHSSGSTNYNPSLKS
458	B7-H3 CDR-H3	YDDYFEY
459	B7-H3 CDR-L1	KASQNVGFNVAW
460	B7-H3 CDR-L2	SASYRYS
461	B7-H3 CDR-L3	QQYNWYPFT
462	B7-H3 VH	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWI RQFPNGLEWMGYIHSSGSTNY NPSLKSRLSISRDTSKNQFFLKLSSVTAADTAVYYCAGY DDYFEYWGQGTTVTVSS
463	B7-H3 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVGGFNVAWY QQKPGKSPKALIYSASYRYSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAEYFCQQYNWYPFT FGQGTKLEIK
464	B7-H3 CDR-H1	NYDIN
465	B7-H3 CDR-H2	WIGWIFPGDDSTQYNEKFKG
466	B7-H3 CDR-H3	QTTGTWFAY
467	B7-H3 CDR-L1	RASQISDYLY
468	B7-H3 CDR-L2	YASQIS
469	B7-H3 CDR-L3	CQNGHSFPL
470	B7-H3 VH	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTNYDINWV RQRPGQGLEWIGWIFPGDDSTQY NEKFKGKATLTTDTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCAR QTTGTWFAYWGQGLVTVSS
471	B7-H3 VL	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCRASQISDYLYWYQQ KSHESPRLLIKYASQISGIPA RFSGSGSGSEFTLTINSVEPEDVGVYYCQNGHSFPLTFG QGTKLELK
472	B7-H3 VH	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIIPILGIAN YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCA RGGSGSYHMDVWGKGTTVTVSS

473	B7-H3 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASNRATGIP ARFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPRI TFGQGRLEIK
474	B7-H3 CDR-H1	IYNVH
475	B7-H3 CDR-H2	TIFPGNGDTSYNQKFKD
476	B7-H3 CDR-H3	WDDGNVGFSAH
477	B7-H3 CDR-L1	RASENINNYLT
478	B7-H3 CDR-L2	HAKTLAE
479	B7-H3 CDR-L3	QHHYGTPPT
480	B7-H3 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTIYNVHWI KQTPGQGLEWMGTIFPGNGDTSY NQKFKDKATLTTDKSSKTA YMQLNSLTSEDSAVYYCA RWDDGNVGFSAHWGQGLVTVSA
481	B7-H3 VL	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENINNYLWTFQKK QGKSPQLLVYHAKTLAEGVPS RFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYCQHHYGTPPTFG GGTKLEIK
482	B7-H3 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTIYNVHWV RQAPGQGLEWMGTIFPGNGDTS YNQKFKDKVTMTTDTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYC ARWDDGNVGFSAHWGQGLVTVSS
483	B7-H3 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENINNYLWTFQKK QGKSPQLLIYHAKTLAEGVP SRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQHHYGTPPTF GGGTKVEIK
484	B7-H3 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTIYNVHWI RQAPGQGLEWMGTIFPGNGDTSY NQKFKDRATLTTDKSTKTA YMELRSLRSDDTAVYYCA RWDDGNVGFSAHWGQGLVTVSS
485	B7-H3 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENINNYLWTFQKK PGKAPKLLVYHAKTLAEGVPS RFSGSGSGTQFTLITSSLQPEDFATYYCQHHYGTPPTFG QGTKLEIK

486	HER3 H	<p>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWI RQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYN PSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD KWTWYFDLWGRGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK</p>
487	HER3 L	<p>DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNYL AWYQQNPGQPPELLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDF TLTISSLQAEDVAVYYCQYYSTPRTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>
488	HER3 H	<p>EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMAWV RQAPGKGLEWVSSISSGGWTLY ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCT RGLKMATIFDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVNHDKPSNTKVDKTVE RKCCVECPPCPAPPVAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV VSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>

489	HER3 L	<p>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNVVSWYQ QHPGKAPKLIIEVVSQRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG LQTEDEADYYCCSYAGSSIFVIFGGGKVTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFYPGA VTVAWKA DGSPVKVGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAEC</p>
490	HER3 H	<p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAINSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
491	HER3 L	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQ KPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQYSSFPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>
492	HER3 H	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRSSYISWV RQAPGQGLEWMGWYIYAGTGPSYNQKLQGRVTMTTD TSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHRDYYSNSLTYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV</p>

		DKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
493	HER3 L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSGNQKNY LTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISSLQAEDVAVYYCQSDYSYPYTFGQGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
494	PTK7 CDR-H1	TSNMGVG
495	PTK7 CDR-H2	HIWWDDDKYYSPSLKS
496	PTK7 CDR-H3	SNYGYAWFAY
497	PTK7 CDR-L1	KASQDIYPYLN
498	PTK7 CDR-L2	RTNRLLD
499	PTK7 CDR-L3	LQYDEFPLT
500	PTK7 VH	QITLKESGPTLVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSNMGVGI RQPPGKALEWLAHIWWDDDKYYSPSLKSRLTITKDTS KNQVVLMTNMDPVDATYYCVRSNYGYAWFAYWG QGTLVTVSS
501	PTK7 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDIYPYLNWFQQ KPGKAPKTLIYRTNRLLDGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDEFPLTFGA GTKLEIK
502	PTK7 CDR-H1	DYAVH
503	PTK7 CDR-H2	VISTYNDYTYNNQDFKG
504	PTK7 CDR-H3	GNSYFYALDY
505	PTK7 CDR-L1	RASESVDSYGKSFMH
506	PTK7 CDR-L2	RASNLES
507	PTK7 CDR-L3	QQSNEDPWT
508	PTK7 VH	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYAVHW VRQAPGKRLEWIGVISTYNDYTY NNQDFKGRVTMTRDTSASTAYMELSRRLRSEDVAVYYC ARGNSYFYALDYWGQGTSVTVSS
509	PTK7 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDSYGKSFMH YQQKPGQAPRLLIYRASNLES GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNEDP

		WTFGGGTKLEIK
510	PTK7 CDR-H1	RYWMS
511	PTK7 CDR-H2	DLNPDSSAINYVDSVKG
512	PTK7 CDR-H3	ITTLVPYTMDF
513	PTK7 CDR-L1	ITNTDIDDDMN
514	PTK7 CDR-L2	EGNGLRP
515	PTK7 CDR-L3	LQSDNLPLT
516	PTK7 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMSWV RQAPGKGLEWIGDLNPDSSAINY VDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCT LITTLVPYTMDFWGQGTSVTVSS
517	PTK7 VL	ETTLTQSPAFMASATPGDKVNISCITNTDIDDDMNWYQQ KPGEAAILLISEGNGLRPGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIE SEDAAYYFCLQSDNLPLTFGSGTKLEIK
518	LIV1 CDR-H1	DYYMH
519	LIV1 CDR-H2	WIDPENGDTTEYGPKFQG
520	LIV1 CDR-H3	HNAHYGTWFAY
521	LIV1 CDR-L1	RSSQSLHSSGNTYLE
522	LIV1 CDR-L2	KISTRFS
523	LIV1 CDR-L3	FQGSHVPYT
524	LIV1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGLTIEDYYMHW VRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTTEY GPKFQGRVTMTRDTSINTAYMELSRRLSDDTAVYYCA VHNAHYGTWFAYWGQGLVTVSS
525	LIV1 VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLHSSGNTYLE WYQQRPGQSPRPLIYKISTRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGGGTKVEIK
526	avb6 CDR-H1	DYNVN
527	avb6 CDR-H2	VINPKYGTTRYNQKFKG
528	avb6 CDR-H3	GLNAWDY
529	avb6 CDR-L1	GASENIYGALN
530	avb6 CDR-L2	GATNLED
531	avb6 CDR-L3	QNVLTTPYT
532	avb6 VH	QFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTDYNVNW

		VRQAPGQGLEWIGVINPKYGTTRY NQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCT RGLNAWDYWGQGTLVTVSS
533	avb6 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCGASENIYGALNWFYQQ KPGKAPKLLIYGATNLEDGVPS RFSGSGSGRDYFTFTISLQPEDVATYYCQNVLTTPYTFG QGTELEIK
534	avb6 CDR-H1	GYFMN
535	avb6 CDR-H2	LINPYNGDSFYNQKFKG
536	avb6 CDR-H3	GLRRDFDY
537	avb6 CDR-L1	KSSQSLLDSDGKTYLN
538	avb6 CDR-L2	LVSELD
539	avb6 CDR-L3	WQGFHFRPT
540	avb6 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSGYFMNW VRQAPGQGLEWMGLINPYNGDSFY NQKFKGRVTMTRQTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCV RGLRRDFDYWGQGTLVTVSS
541	avb6 VL	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLN WLFQRPQGSPRRLIYLVSELD SGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGFH FRPTFGGGTELEIK
542	CD48 CDR-H1	DFGMN
543	CD48 CDR-H2	WINTFTGEPYGNVFKG
544	CD48 CDR-H3	RHGNGNVFDS
545	CD48 CDR-L1	RASQSIGSNIH
546	CD48 CDR-L2	YTSESIS
547	CD48 CDR-L3	QQSNSWPLT
548	CD48 VH	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDFGMNW VRQAPGQGLEWMGWINTFTGEPYGNVFKGRFVFSLD TSVSTAYLQISSLKAEDVAVYYCARRHGNGNVFDSWG QGTLVTVSS
549	CD48 VL	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCRASQSIGSNIHWFYQQK PDQSPKLLIKYTSESISGVPSRFSGSGGTDFLTINSLEA EDAATYYCQQSNSWPLTFGGGTEKVEIKR

550	PD-L1 CDR-H1	TAAIS
551	PD-L1 CDR-H2	GIPIFGKAHYAQKFQG
552	PD-L1 CDR-H3	KFHFVSGSPFGMDV
553	PD-L1 CDR-L1	RASQSVSSYLA
554	PD-L1 CDR-L2	DASNRAT
555	PD-L1 CDR-L3	QQRSNWPT
556	PD-L1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKTSGDTFSTAAISWVR QAPGQGLEWMGGIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSED TAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVW GQGTTVTVSS
557	PD-L1 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQK PGQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQ GTKVEIK
558	IGF-1R CDR-H1	SYAIS
559	IGF-1R CDR-H2	GIPIFGTANYAQKFQG
560	IGF-1R CDR-H3	APLRFLEWSTQDHYYYYYMDV
561	IGF-1R CDR-L1	QGDSLRSYYAT
562	IGF-1R CDR-L2	GENKRPS
563	IGF-1R CDR-L3	KSRDGSGQHLV
564	IGF-1R VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSY AISWVR QAPGQGLEWMGGIPIFGTANY AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR APLRFLEWSTQDHYYYYYMDVW GKGTTVTVSS
565	IGF-1R VL	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYATWYQQ KPGQAPILVIYGENKRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCKSRDGSGQHLV FGGGTKLTVL
566	CDR-H1 клаудина-18.2	SYWIN
567	CDR-H2 клаудина-18.2	NIYPSDSYTNYNQKFKD
568	CDR-H3 клаудина-18.2	SWRGNSFDY

569	CDR-L1 клаудина-18.2	KSSQSLNLSGNQKNYLT
570	CDR-L2 клаудина-18.2	WASTRES
571	CDR-L3 клаудина-18.2	QNDYSYPFT
572	VH клаудина-18.2	QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWINWV KQRPGQGLEWIGNIYPSDSYTN YNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYC TRSWRGNISFDYWGQGTTTLTVSS
573	VL клаудина-18.2	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNY LTWYQQKPGQPPKLLIYWASTR ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDY SYPFTFGSGTKLEIK
574	CDR-H1 клаудина-18.2	NYGMN
575	CDR-H2 клаудина-18.2	WINTNTGEPTYAEEFKG
576	CDR-H3 клаудина-18.2	LGFGNAMDY
577	CDR-L1 клаудина-18.2	KSSQSLNLSGNQKNYLT
578	CDR-L2 клаудина-18.2	WASTRES
579	CDR-L3 клаудина-18.2	QNDYSYPLT
580	VH клаудина-18.2	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWW KQAPGKGLKWMGWINTNTGEPTY AEEFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLSKEDTATYFCARL GFGNAMDYWGQGTSTVTVSS
581	VL клаудина-18.2	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNY LTWYQQKPGQPPKLLIYWASTR ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDY SYPLTFGAGTKLELK

582	CDR-H1 нектина-4	SYNMN
583	CDR-H2 нектина-4	YISSSSSTIYYADSVKG
584	CDR-H3 нектина-4	AYYYGMDV
585	CDR-L1 нектина-4	RASQGISGWLA
586	CDR-L2 нектина-4	AASTLQS
587	CDR-L3 нектина-4	QQANSFPPT
588	VH нектина-4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYMNWV RQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYY ADSVKGRFTISRDNKNSLSLQMNLSLRDEDTAVYYCA RAYYYGMDVWGQGTTVTVSS
589	VL нектина-4	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWYQQ KPGKAPKFLIYAASLQSGVPS RFGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQANSFPPTFG GGTKVEIK
590	SLTRK6 CDR-H1	SYGMH
591	SLTRK6 CDR-H2	VIWYDGSNQYYADSVKG
592	SLTRK6 CDR-H3	GLTSGRYGMDV
593	SLTRK6 CDR-L1	RSSQSLLLSHGFFNYLD
594	SLTRK6 CDR-L2	LGSSRAS
595	SLTRK6 CDR-L3	MQPLQIPWT
596	SLTRK6 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAVIWYDGSNQYY ADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMHSRAEDTAVYYCA RGLTSGRYGMDVWGQGTTVTVSS
597	SLTRK6 VL	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLLSHGFFNYLD WYLQKPGQSPQLLIYLGSSRASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGLYYCMQPLQIPWTFGQGTKVEIK
598	CD228 CDR-H1	SGYWN
599	CD228 CDR-H2	YISDSGITYYNPSLKS
600	CD228 CDR-H3	RTLATYYAMDY
601	CD228 CDR-L1	RASQSLVHSDGNTYLH
602	CD228 CDR-L2	RVSNRFS
603	CD228 CDR-L3	SQSTHVPPT
604	CD228 VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSITSGYWNWIR

		QPPGKGLE YIGYISDSGITYYN PSLKS RVTISRDT SKNQYSLKLSSVTAADTAVYYCARR TLATYYAMDYWGQGTLVTVSS
605	CD228 VL	DFVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASQSLVHSDGNTYLH WYQQRPGQSPRLLIYRVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDF LKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPPTFGQGTKLEIKR
606	CD142 (TF) CDR-H1	NYAMS
607	CD142 (TF) CDR-H2	SISGSGDYTYTDSVKG
608	CD142 (TF) CDR-H3	SPWGYYLDS
609	CD142 (TF) CDR-L1	RASQGISSRLA
610	CD142 (TF) CDR-L2	AASSLQS
611	CD142 (TF) CDR-L3	QQYNSYPYT
612	CD142 (TF) VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGDYTY YTDSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSPWGYYLDSWGQGTLVTVSS
613	CD142 (TF) VL	DIQMTQSPPSL SASAGDRVTITCRASQGISSRLAWYQQK PEKAPKSLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFG QGTKLEIK
614	ST _n CDR-H1	DHAIH
615	ST _n CDR-H2	YFSPGNDDIKYNEKFRG
616	ST _n CDR-H3	SLSTPY
617	ST _n CDR-L1	KSSQSLLNRGNHKNYLT
618	ST _n CDR-L2	WASTRES
619	ST _n CDR-L3	QNDYTYPYT
620	ST _n VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAIIHWV RQAPGQGLEWMGYFSPGNDDIKY

		NEKFRGRVTMTADKSSSTAYMELRSLRSDDTAVYFCK RSLSTPYWGQGLVTVSS
621	STn VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLRGNHKNY LTWYQQKPGQPPKLLIYWAST RESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQND YTPYTFGQGTKVEIK
622	CD20 CDR-H1	SYNMH
623	CD20 CDR-H2	AIYPGNGDTSYNQKFKG
624	CD20 CDR-H3	STYYGGDWYFNV
625	CD20 CDR-L1	RASSSVSYIH
626	CD20 CDR-L2	ATSNLAS
627	CD20 CDR-L3	QQWTSNPPT
628	CD20 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCASGYTFTSYNMHW VKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSY NQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCA RSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA
629	CD20 VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKP GSSPKPWIYATSNLASGVPVR FSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFG GGTKLEIK
630	HER2 CDR-H1	DTYIH
631	HER2 CDR-H2	RIYPTNGYTRYADSVKG
632	HER2 CDR-H3	WGGDGFYAMDY
633	HER2 CDR-L1	RASQDVNTAVA
634	HER2 CDR-L2	SASFLYS
635	HER2 CDR-L3	QQHYTTPPT
636	HER2 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVR QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCS RWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSS
637	HER2 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQ QKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFGSRSRGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFG QGTKVEIK

638	CD79b CDR-H1	SYWIE
639	CD79b CDR-H2	EILPGGGDTNYNEIFKG
640	CD79b CDR-H3	RVPIRLDY
641	CD79b CDR-L1	KASQSVDYEGDSFLN
642	CD79b CDR-L2	AASNLES
643	CD79b CDR-L3	QQSNEDPLT
644	CD79b VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSSYWIEWVR QAPGKGLEWIGEILPGGGDTNYNEIFKGRATFSADTSK NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCTRRVPPIRLDYWGQGLV TVSS
645	CD79b VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVDYEGDSFLNW YQQKPGKAPKLLIYAASNLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNEDP LTFGQGTKVEIK
646	NaPi2B CDR-H1	DFAMS
647	NaPi2B CDR-H2	TIGRVAFHTYYPDSMKG
648	NaPi2B CDR-H3	HRGFDVGHFDF
649	NaPi2B CDR-L1	RSSETLVHSSGNTYLE
650	NaPi2B CDR-L2	RVSNRFS
651	NaPi2B CDR-L3	FQGSFNPLT
652	NaPi2B VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFAMSWV RQAPGKGLEWVATIGRVAFHTYY PDSMKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RHRGFDVGHFDFWGQGLVTVSS
653	NaPi2B VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSETLVHSSGNTYLE WYQQKPGKAPKLLIYRVSNRF SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSFNP LTFGQGTKVEIK
654	Muc16 CDR-H1	NDYAWN
655	Muc16 CDR-H2	YISYSGYTTYNPSLKS
656	Muc16 CDR-H3	WTSGLDY
657	Muc16 CDR-L1	KASDLIHNWLA
658	Muc16 CDR-L2	GATSLET
659	Muc16 CDR-L3	QQYWTTPFT

660	Muc16 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSITNDYAWN VRQAPGKGLEWVGYISYSGYTTY NPSLKS RFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR WTSGLDYWGQGLTVTVSS
661	Muc16 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASDLIHNWLAWYQQ KPGKAPKLLIYGATSLETGVPSRFSGSGSGTDFLTISL QPEDFATYYCQQYWTTPFTFGQGTKVEIK
662	STEAP1 CDR-H1	SDYAWN
663	STEAP1 CDR-H2	YISNSGSTSYPNSLKS
664	STEAP1 CDR-H3	ERNYDYDDYYYAMDY
665	STEAP1 CDR-L1	KSSQSLLYRSNQKNYLA
666	STEAP1 CDR-L2	WASTRES
667	STEAP1 CDR-L3	QQYYNYPRT
668	STEAP1 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAWN VRQAPGKGLEWVGYISNSGSTSYPNSLKS RFTISRDTSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERNYDYDDYYYAM DYWGQGLTVTVSS
669	STEAP1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYRSNQKNYL AWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDF TLTISLQPEDFATYYCQQYYNYPRTFGQGTKVEIK
670	BCMA CDR-H1	NYWMH
671	BCMA CDR-H2	ATYRGHSDTYYNQKFKG
672	BCMA CDR-H3	GAIYDGYDVLN
673	BCMA CDR-L1	SASQDISNYLN
674	BCMA CDR-L2	YTSNLHS
675	BCMA CDR-L3	QQYRKL PWT
676	BCMA VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSNYWMHW VRQAPGQGLEWMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGAIYDGYDVLN NWGQGLTVTVSS
677	BCMA VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYYTSNLHSGVPSRFSGSGSGTDFLTISL QPEDFATYYCQQYRKL PWTFGQGTKLEIK
678	c-Met CDR-H1	AYTMH

679	c-Met CDR-H2	WIKPNNGLANYAQKFQG
680	c-Met CDR-H3	SEITTEFDY
681	c-Met CDR-L1	KSSESVDSYANSFLH
682	c-Met CDR-L2	RASTRES
683	c-Met CDR-L3	QQSKEDPLT
684	c-Met VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHW VRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLAN YAQKFQGRVTMTRDTSISTA YMELSRLRSDDTAVYYC ARSEITTEFDYWGQGTLVTVSS
685	c-Met VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLH WYQQKPGQPPKLLIYRASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQSKE DPLTFGGGTKVEIK
686	EGFR CDR-H1	SDFAWN
687	EGFR CDR-H2	YISYSGNTRYQPSLKS
688	EGFR CDR-H3	AGRFPY
689	EGFR CDR-L1	HSSQDINSNIG
690	EGFR CDR-L2	HGTNLDD
691	EGFR CDR-L3	VQYAQFPWT
692	EGFR VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSISSDFAWNWI RQPPGKGLEWMGYISYSGNTRY QPSLKSRTISRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTA GRGFPYWGQGTLVTVSS
693	EGFR VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQKK PGKSFKGLIYHGTNLDDGVPS RFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCVQYAQFPWTF GGGTKLEIK
694	SLAMF7 CDR-H1	DYYMA
695	SLAMF7 CDR-H2	SINYDGSSTYYVDSVKG
696	SLAMF7 CDR-H3	DRGYYFDY
697	SLAMF7 CDR-L1	RSSQSLVHSNGNTYLH
698	SLAMF7 CDR-L2	KVSNRFS
699	SLAMF7 CDR-L3	SQSTHVPPFT
700	SLAMF7 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMAWV

		RQAPGKGLEWVASINYDGSSTY YVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDRGYFDYWGQGTTVTVSS
701	SLAMF7 VL	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNR SGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHV PPFTFGGGTKVEIK
702	SLITRK6 CDR-H1	SYGMH
703	SLITRK6 CDR-H2	VIWYDGSNQYYADSVKG
704	SLITRK6 CDR-H3	GLTSGRYGMDV
705	SLITRK6 CDR-L1	RSSQSLLLSHGFNYLD
706	SLITRK6 CDR-L2	LGSSRAS
707	SLITRK6 CDR-L3	MQPLQIPWT
708	SLITRK6 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAVIWYDGSNQYY ADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCA RGLTSGRYGMDVWGQGTTVTVSS
709	SLITRK6 VL	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQSLLLSHGFNYLD WYLQKPGQSPQLLIYLGSSRA SGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQPLQI PWTFGQGTKVEIK
710	C4.4a CDR-H1	NAWMS
711	C4.4a CDR-H2	YISSSGSTIYYADSVKG
712	C4.4a CDR-H3	EGLWAFDY
713	C4.4a CDR-L1	TGSSSNIGAGYVVH
714	C4.4a CDR-L2	DNNKRPS
715	C4.4a CDR-L3	AAWDDRLNGPV
716	C4.4a VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWV RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYY ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA REGLWAFDYWGQGLTVTVSS
717	C4.4a VL	ESVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYVVHWY QQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDRLN

		GPVFGGGTKLTVL
718	GCC CDR-H1	GYYSWS
719	GCC CDR-H2	EINHRGNTNDNPSLKS
720	GCC CDR-H3	ERGYTYGNFDH
721	GCC CDR-L1	RASQSVSRNLA
722	GCC CDR-L2	GASTRAT
723	GCC CDR-L3	QQYKTWPRT
724	GCC VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVFGGSFSGYYWSWI RQPPGKGLEWIGEINHRGNTNDN PSLKSRTVISVDTSKNQFALKLSSVTAADTAVYYCARE RGYTYGNFDHWGQGTLTVSS
725	GCC VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSRNLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIP ARFSGSGSGTEFTLTIGSLQSEDFAVYYCQQYKTWPRT FGQGTNVEIK
726	Ax1 CDR-H1	SYAMN
727	Ax1 CDR-H2	TTSGSGASTYYADSVKG
728	Ax1 CDR-H3	IWIAFDI
729	Ax1 CDR-L1	RASQSVSSSYLA
730	Ax1 CDR-L2	GASSRAT
731	Ax1 CDR-L3	QQYGSSPYT
732	Ax1 VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMNWV RQAPGKGLEWVSTTSGSGASTYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KIWIAFDI WGQGTMTVSS
733	Ax1 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPYTF GQGTKLEIK
734	gpNMB CDR-H1	SFNYYWS
735	gpNMB CDR-H2	YIYYSGSTYSNPSLKS
736	gpNMB CDR-H3	GYNWNYFDY
737	gpNMB CDR-L1	RASQSV DNNLV
738	gpNMB CDR-L2	GASTRAT

739	gpNMB CDR-L3	QQYNNWPPWT
740	gpNMB VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLTCTVSGGSISSEFNYYWSWI RHHPGKGLEWIGYIYYSGSTY SNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLTLSSVTAADTAVYYCAR GYNWNYFDYWGQGTLVTVSS
741	gpNMB VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVDNNLVWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNNWPPWT FGQGTKVEIK
742	Рецептор пролактина CDR- H1	TYWMH
743	Рецептор пролактина CDR- H2	EIDPSDSYSNQNQKFKD
744	Рецептор пролактина CDR- H3	NGGLGPAWFSY
745	Рецептор пролактина CDR- L1	KASQYVGTAVA
746	Рецептор пролактина CDR- L2	SASNRYT
747	Рецептор пролактина CDR- L3	QQYSSYPWT
748	Рецептор пролактина VH	EVQLVQSGAEVKKKPGSSVKVSCKASGYTFTTYWMHW VRQAPGQGLEWIGEIDPSDSYSNY NQKFKDRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCA RNGGLGPAWFSYWGQGTLVTVSS
749	Рецептор пролактина VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQYVGTAVAWYQ QKPGKSPKLLIYSASNRYTGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQYSSYPWTFG

		GGTKVEIK
750	FGFR2 CDR-H1	SYAMS
751	FGFR2 CDR-H2	AISGSGTSTYYADSVKG
752	FGFR2 CDR-H3	VRYNWNHGDWFDP
753	FGFR2 CDR-L1	SGSSSNIGNNYVS
754	FGFR2 CDR-L2	ENYNRPA
755	FGFR2 CDR-L3	SSWDDSLNYWV
756	FGFR2 VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGSGTSTYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRYNWNHGDWFDP WGQGTLVTVSS
757	FGFR2 VL	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPKLLIYENYNRPAGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCSSWDDSLNY WVFGGGTKLTVL
758	CDCP1 CDR-H1	SYGMS
759	CDCP1 CDR-H2	TISSGGSYKYYVDSVKG
760	CDCP1 CDR-H3	HPDYDGVWFAY
761	CDCP1 CDR-L1	SVSSSVFYVH
762	CDCP1 CDR-L2	DTSKLAS
763	CDCP1 CDR-L3	QQWNSNPPT
764	CDCP1 VH	EVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFN SYGMSWV RQAPGKGLEWVATISSGGSYKYY VDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RHPDYDGVWFAYWGQGTLVTVSS
765	CDCP1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVFYVHWYQQK PGKAPKLLIYDTSKLASSGVPS RFSGSGSGTDFTF TISSLQPEDIATYYCQQWNSNPPTFG GGTKVEIK
766	CDCP1 CDR-H1	SYGMS
767	CDCP1 CDR-H2	TISSGGSYTYYPDSVKG
768	CDCP1 CDR-H3	HPDYDGVWFAY
769	CDCP1 CDR-L1	SVSSSVFYVH
770	CDCP1 CDR-L2	DTSKLAS

771	CDCP1 CDR-L3	QQWNSNPPT
772	CDCP1 VH	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFNSYGMSWV RQTPDKRLEWVATISSGGSYTTY PDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCA RHPDYDGVWFAYWGQGLTVSA
773	CDCP1 VL	QIVLTQSPAIMASPGEKVTMTCSVSSSVFYVHWYQQKS GTSPKRWIYDTSKSLASGVPARF SGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWNSNPPTFGG GTKLEIK
774	CDCP1 CDR-H1	SYMH
775	CDCP1 CDR-H2	IINPSGGSTSYAQKFQG
776	CDCP1 CDR-H3	DGVLRYFDWLLDY
777	CDCP1 CDR-L1	RASQSVGSYLA
778	CDCP1 CDR-L2	DASNRAT
779	CDCP1 CDR-L3	QQRANVFT
780	CDCP1 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMH VRQAPQGQLEWMGIINPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCA RDGVLRYFDWLLDYMDVWGK TTVTVSS
781	CDCP1 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGSYLA RPGQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRANVFTFGQ GTKVEIK
782	CDCP1 CDR-H1	SYMH
783	CDCP1 CDR-H2	IINPSGGSTSYAQKFQG
784	CDCP1 CDR-H3	DAELRHFDHLLDYHYYMDV
785	CDCP1 CDR-L1	RASQSVGSYLA
786	CDCP1 CDR-L2	DASNRAT
787	CDCP1 CDR-L3	QQRAQEFT
788	CDCP1 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMH VRQAPQGQLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRD TSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARD AELRHFDHLLDYHYYMDVWGQGT TTVTVSS

789	CDCP1 VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASN RATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQRAQEFTFGQ GTKVEIK
790	ASCT2 VH	QVQLVQSGSELKKPGAPVKVSCKASGYTFSTFGMSWV RQAPGQGLKWMGWIHTYAGVPIYGDDFKGRFVFSLDL SVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCARRSDNYRYFFDYWG QGTTVTVSS
791	ASCT2 VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDIRNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYFCQQGHTLPPTFGQGTKLEIK
792	ASCT2 VH	QIQLVQSGPELKKPGAPVKISCKASGYTFTTFGMSWVK QAPGQGLKWMGWIHTYAGVPIYGDDFKGRFVFSLDL VSTAYLQISSVKAEDTATYFCARRSDNYRYFFDYWGQ GTTLTVSS
793	ASCT2 VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDIRNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGHTLPPTFG QGTKLEIK
794	ASCT2 CDR-H1	NY YMA
795	ASCT2 CDR-H2	SITKGGGNTYYRDSVKG
796	ASCT2 CDR-H3	QVTIAAVSTSYFDS
797	ASCT2 CDR-L1	KTNQKVDYYGNSYVY
798	ASCT2 CDR-L2	LASN LAS
799	ASCT2 CDR-L3	QQSRNLPYT
800	ASCT2 VH	EVQLVESGGGLVQSGRSIRLSCAASGFSFSNY YMAWV RQAPSKGLEWVASITKGGGNTYYRDSVKGRFTFSRDN AKSTLYLQMDSLRSEDATYYCARQVTIAAVSTSYFDS WGQGVMTVSS
801	ASCT2 VL	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCKTNQKVDYYGNSYVY WYQQKPGQQP KLLIYLASN LASGIPARFSGRSGTDFL LTIDPVEADDTATYYCQQSRNLPYTFGAGTKLELK
802	CD123 CDR-H1	DYYMK
803	CD123 CDR-H2	DIIPSN GATFYNQKFKG

804	CD123 CDR-H3	SHLLRASWFAY
805	CD123 CDR-L1	KSSQSLLNSGNQKNYLT
806	CD123 CDR-L2	WASTRES
807	CD123 CDR-L3	QNDYSYPYT
808	CD123 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTDYMKW VKQAPGQGLEWIGDIIPSNGATFYNQKFKGKATLTVDR SISTAYMHLNRLRSDDTAVYYCTRSHLLRASWFAYWG QGTLVTVSS
809	CD123 VL	DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNY LTWYLQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKLEIK
810	GPC3 CDR-H1	DYEMH
811	GPC3 CDR-H2	WIGGIDPETGGTAYNQKFKG
812	GPC3 CDR-H3	YYSFAY
813	GPC3 CDR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLQ
814	GPC3 CDR-L2	KVSNRFS
815	GPC3 CDR-L3	FQVSHVPYT
816	GPC3 VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTDYEMHWV QQAPGKGLEWMGGIDPETGGTAYNQKFKGRVTLTAD KSTDTAYMELSSLRSEDVAVYYCGRYYSFAYWGQGL VTVSS
817	GPC3 VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVHSNANTYLQ WFQQRPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGQGTKLEIK
818	B6A CDR-H1	DYNVN
819	B6A CDR-H2	VINPKYGTTTRYNQKFKG
820	B6A CDR-H3	GLNAWDY
821	B6A CDR-L1	GASENIYGALN
822	B6A CDR-L2	GATNLED
823	B6A CDR-L3	QNVLTTPYT
824	B6A VH	QFQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTDYNVNW VRQAPGQGLEWIGVINPKYGTTTRYNQKFKGRATLTVDR KSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGLNAWDYWGQGL TLVTVSS

825	B6A VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCGASENIYGALNHWYQQ KPGKAPKLLIYGATNLEDGVPSRFSGSGSGRDTFTISS LQPEDIATYYCQNVLTTPYTFGQGTKLEIK
826	B6A CDR-H1	GYFMN
827	B6A CDR-H2	LINPYNGDSFYNQKFKG
828	B6A CDR-H3	GLRRDFDY
829	B6A CDR-L1	KSSQSLLDSDGKTYLN
830	B6A CDR-L2	LVSELD
831	B6A CDR-L3	WQGTHFPRT
832	B6A VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFSGYFMNW VRQAPGQGLEWMGLINPYNGDSFYNQKFKGRVTMTR QTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCVRGLRRDFDYWGQ GTLVTVSS
833	B6A VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLN WLFQRPQGSPRRLIYLVSELDGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPRTFGGGTKLEIK
834	PD-L1 CDR-H1	TAAIS
835	PD-L1 CDR-H2	GIPIFGKAHYAQKFQG
836	PD-L1 CDR-H3	KFHFVSGSPFGMDV
837	PD-L1 CDR-L1	RASQSVSSYLA
838	PD-L1 CDR-L2	DASNRAT
839	PD-L1 CDR-L3	QQRSNWPT
840	PD-L1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGDTFSTAAISWVR QAPGQGLEWMGGIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDVAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVW GQGTTVTVSS
841	PD-L1 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAHWYQQK PGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLE PEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK
842	TIGIT CDR-H1	GTFSSYAS
843	TIGIT CDR-H2	SIPIFGTANYAQKFQG
844	TIGIT CDR-H3	ARGPSEVGAILGYVWFDP
845	TIGIT CDR-L1	RSSQSLLHSNGYNYLD
846	TIGIT CDR-L2	LGSNRAS

847	TIGIT CDR-L3	MQARRIPIT
848	TIGIT VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGSIPIFGTANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDNAVYYCARGPSEVGAILGYVWFDP WGQGTLVTVSS
849	TIGIT VL	DIVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLSNGYNYLD WYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCMQARRIPITFGGGTKVEIK
850	STN CDR-H1	GYTFTDHAIHWV
851	STN CDR-H2	FSPGNDDIKY
852	STN CDR-H3	KRSLSTPY
853	STN CDR-L1	QSLNLRGNHKNY
854	STN CDR-L2	WASTRES
855	STN CDR-L3	QNDYTYPYT
856	STN VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAIHWV RQAPGQGLEWMGYFSPGNDDIKYNEKFRGRVTMTAD KSSSTAYMELRSLRSDDTAVYFCKRSLSTPYWGQGLV TVSS
857	STN VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLRGNHKNY LTWYQQKPGQPPLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD FTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYTYPYTFGQGTKVEIK
858	CD33 CDR-H1	NYDIN
859	CD33 CDR-H2	WIYPGDGSTKYNEKFKA
860	CD33 CDR-H3	GYEDAMDY
861	CD33 CDR-L1	KASQDINSYLS
862	CD33 CDR-L2	RANRLVD
863	CD33 CDR-L3	LQYDEFPLT
864	CD33 VH	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYDINWVRQA PGQGLEWIGW IYPGDGSTKY NEKFKAKATL TADTSTSTAY MELRSLRSD TAVYYCASGY EDAMDYWGQG TTVTSS
865	CD33 VL	DIQMTQSPS SLSASVGDRVT INCKASQDINSYLSWFQQKPGKAPKTL IYRANRLVDGVPS RFSGSGSGQDYTLT

		ISSLQPEDFATYYCLQYDEFPLTFGGGKVE
866	NTBA CDR-H1	NYGMN
867	NTBA CDR-H2	WINTYSGEPRYADDFKG
868	NTBA CDR-H3	DYGRWYFDV
869	NTBA CDR-L1	RASSSVSHMH
870	NTBA CDR-L2	ATSNLAS
871	NTBA CDR-L3	QQWSSTPRT
872	NTBA VH	QIQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNYGMNWW RQAPGQDLKWMGWINTYSGEPRYADDFKGRFVFSLD KSVNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDYGRWYFDVWG QGTTVTVSS
873	NTBA VL	QIVLSQSPATLSLSPGERATMSCRASSSVSHMHWYQQK PGQAPRPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCQQWSSTPRTFGGGTKVEIK
874	BCMA CDR-H1	DYYIH
875	BCMA CDR-H2	YINPNSGYTNYAQKFQG
876	BCMA CDR-H3	YMWERTGFFDF
877	BCMA CDR-L1	LASEDISDDLA
878	BCMA CDR-L2	TTSSLQS
879	BCMA CDR-L3	QQTYKFPPT
880	BCMA VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYIHWV RQAPGQGLEWIGYINPNSGYTNYAQKFQGRATMTADK SINTAYVELSRLRSDDTAVYFCTRYMWERTGFFDFW GQGTMTVTVSS
881	BCMA VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCLASEDISDDLAWYQQ KPGKAPKVLVYTTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCQQTYKFPPTFGGGTKVEIK
882	TF CDR-H1	GFTFSNYA
883	TF CDR-H2	ISGSGDYT
884	TF CDR-H3	ARSPWGYLDS
885	TF CDR-L1	QGISSR
886	TF CDR-L2	AAS
887	TF CDR-L3	QQYNSYPYT
888	TF VH	EVQLLES GGGLVQP GGSRLR LSCAASGFTFSNYAMSWV

		RQAPGKGLEWVSSISGSGDYTTYTDSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYLDSWGQG TLVTVSS
889	TF VL	DIQMTQSPPSLASAGDRVITTCRASQGISSLAWYQQK PEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQ PEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат, представленного формулой 1:



или его фармацевтически приемлемой соли, где

L представляет собой лигандное звено;

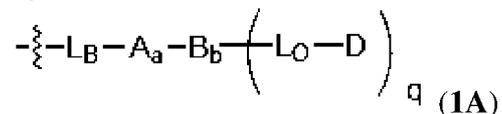
LU представляет собой линкерное звено;

D' представляет от 1 до 4 лекарственных звеньев (D) в каждом фрагменте лекарственный препарат-линкер по формуле -LU-D'; и

нижний индекс p является числом от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8, или равен около 4 или около 8,

при этом лигандное звено получено из антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела, причем антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела способны к селективному связыванию с антигеном опухолевой ткани для последующего высвобождения лекарственного(-ых) звена(звеньев) в виде свободного лекарственного препарата,

при этом фрагмент лекарственный препарат-линкер по формуле -LU-D' в каждом из соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции имеет структуру по формуле 1A:



или его соль,

где волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к L;

D представляет собой лекарственное звено, при этом лекарственное звено представляет собой камптотецин;

L_B представляет собой фрагмент, ковалентно связывающий лиганд;

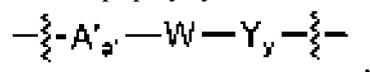
A представляет собой первое необязательное звено растяжения;

нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно;

B представляет собой необязательное звено разветвления;

нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B, соответственно;

L_O представляет собой вторичный линкерный фрагмент, при этом вторичный линкер имеет формулу:



где волнистая линия, смежная с Y, указывает место ковалентного присоединения L_O к лекарственному звену, а волнистая линия, смежная с A' указывает место ковалентного присоединения L_O к остатку фрагмента лекарственный препарат-линкер;

A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, которое при наличии в отсутствие B становится подзвеном A,

нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно,

W представляет собой пептидное расщепляемое звено, при этом пептидное расщепляемое звено содержит трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом:

первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной или представляет собой серин;

вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина или представляет собой глицин, серин или пролин; и

третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина или представляет собой пролин,

при этом первая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует любой из P1, P2 или P3, вторая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует одной из двух оставшихся аминокислот P1, P2 или P3, а третья из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует последней оставшейся из аминокислот P1, P2 или P3,

при условии, что -P3-P2-P1- не представляет собой -Glu-Val-Cit- или -Asp-Val-Cit-; каждый Y при наличии представляет собой самоуничтожающееся спейсерное звено;

нижний индекс u равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 Y, соответственно; и

нижний индекс q представляет собой целое число от 1 до 4,

при условии, что нижний индекс q равен 1, когда нижний индекс b равен 0, и нижний индекс q равен 2, 3 или 4, когда нижний индекс b равен 1; и

при этом соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат композиции имеют структуру по формуле 1, в которой нижний индекс p заменен нижним индексом p', где нижний индекс p' представляет собой целое число от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8, или равен 4 или 8.

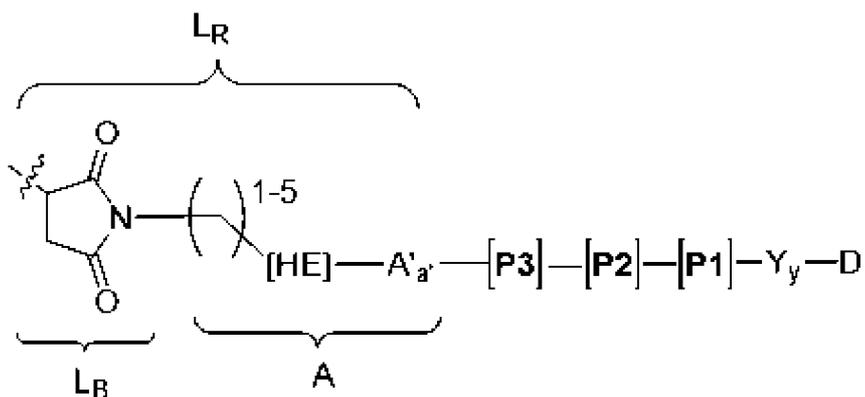
2. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 1, где

первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной;

вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина; и

третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина,

3. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 1 или п. 2, причем соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер по формуле 1H:



(формула 1H)

или его фармацевтически приемлемых солей, которая необязательно имеет незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, и при этом

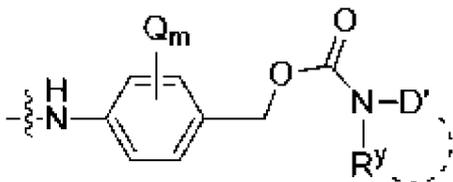
HE представляет собой усиливающее гидролиз звено;

A' представляет собой, при наличии, подзвено указанного первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно; и

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к атому серы лигандного звена.

4. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 3, где HE представляет собой -C(=O).

5. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-4, где -Yy-D имеет структуру:



где -N(R^y)D' представляет собой D, где D' представляет собой остаток D;

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к P1;

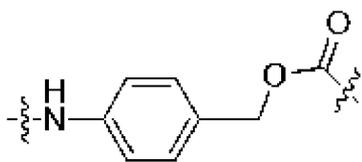
пунктирная линия указывает на необязательную циклизацию R^y с D';

R^y представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил в отсутствие циклизации с D' или необязательно замещенный C₁-C₆ алкилен при циклизации с D';

каждый Q при наличии независимо выбран из группы, состоящей из -C₁-C₈ алкила, -O-(C₁-C₈ алкила), галогена, нитро и циано; и

нижний индекс m равен 0, 1 или 2.

6. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-4, где Yy- имеет структуру:



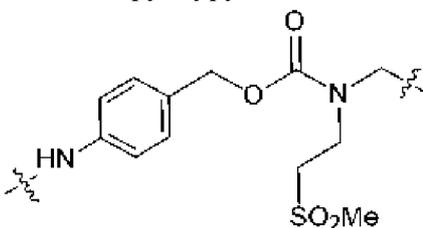
где волнистая линия, смежная с карбонильным атомом углерода, указывает место ковалентного присоединения к атому кислорода, азота или серы D с образованием карбонатной, карбаматной или тиокарбаматной функциональной группы, общей для D и Y, или к вторичному атому азота с образованием карбамата, который является общим для D и Y, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с остатком карбоновой кислоты P1.

7. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-4, где Y_у- имеет структуру:



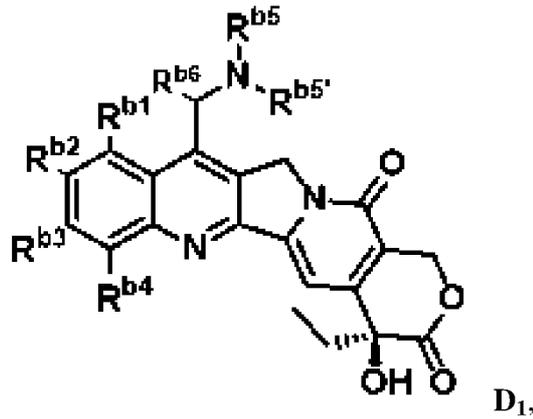
где волнистая линия, смежная с атомом углерода метилена, указывает место ковалентного присоединения к третичному амину D, так что -Y_у- присоединен к D посредством кватернизированного атома азота, который является частью D, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с карбоновой кислотой P1.

8. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-4, где Y_у- имеет структуру:



где волнистая линия, смежная с атомом углерода метилен-карбаматного фрагмента, указывает место ковалентного присоединения к атому кислорода D с образованием метилен-алокси-карбаматного фрагмента, который является общим для D и Y, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с карбоновой кислотой P1.

9. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-8,



где D имеет формулу

или его соль, где

R^{b1} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, C_6 - C_{12} арила, 5-12-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_6 - C_{12} арил)- C_2 - C_8 алкенил-, C_1 - C_8 гидроксилалкил, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ - C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 аминоалкил- $C(O)$ - C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_8 алкил- NR^a - $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $OC(O)$ -, C_1 - C_6 арил- $C(O)$ -, C_1 - C_6 арил- O - $C(O)$ - NR^a -, C_1 - C_6 арил- NR^a - $C(O)$ - O -, $-COOR^a$, $-OR^a$, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$, каждый необязательно замещен $-OR^a$, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$; или

R^{b1} объединен с R^{b2} , R^{b5} или R^{b6} и промежуточными атомами с образованием 5-, 6- или 7-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_8 алкила, C_2 - C_8 алкинила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_1 - C_8 гидроксилалкила, C_1 - C_8 алкил- $S(O)_2$ -, C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ - C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 аминоалкил- $C(O)$ - C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_8 алкил- NR^a - $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $OC(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- NR^a - $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ - NR^a -, C_1 - C_8 алкил- NR^a - $C(O)O$ -, C_1 - C_8 алкил- $OC(O)$ - NR^a -, C_1 - C_6 арил- $C(O)$ -, C_1 - C_6 арил- O - $C(O)$ - NR^a -, C_1 - C_6 арил- NR^a - $C(O)$ - O -, $-COOR^a$, $-OR^a$, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$, каждый необязательно замещен $-OR^a$, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$; или

R^{b2} объединен с R^{b1} или R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$;

R^{b4} выбран из группы, состоящей из H или галогена;

каждый из R^{b5} и $R^{b5'}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксилалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксилалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксилалкил)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 гидроксилалкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 аминоалкил- $C(O)$ -, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкил, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -N-(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_8

алкил-, C₁-C₄ алкил-SO₂-C₁-C₈ алкил-, NH₂-SO₂-C₁-C₈ алкил-, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ гидроксиалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C₁-C₈ гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкил- или R^{b5} и R^{b5'} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH-C₁-C₄ алкила, -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₆ алкокси-C(O)-NH-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил- и C₁-C₈ аминоалкила; или

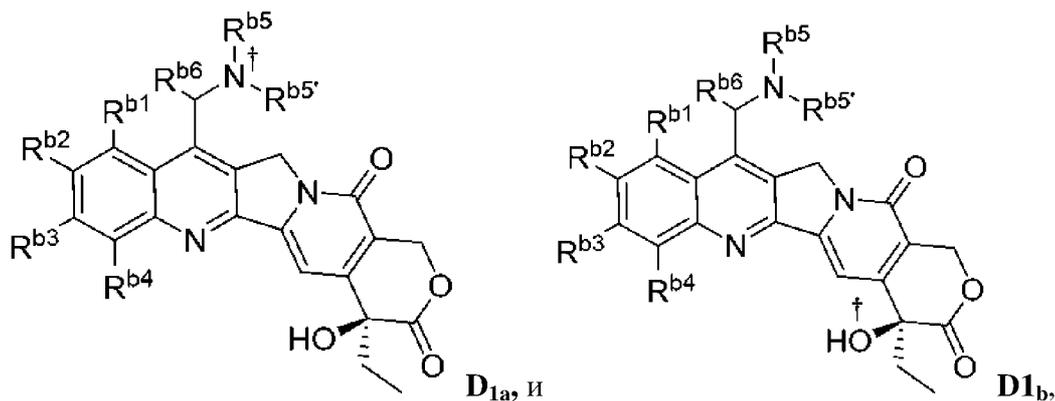
R^{b5'} представляет собой H, а R^{b5} объединен с R^{b1} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; где циклоалкильная, карбоцикловая, гетероциклоалкильная, гетероцикловая, фенильная и гетероарильная части R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, R^{b5} и R^{b5'} замещены от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂;

R^{b6} представляет собой H или вместе с R^{b1} промежуточными атомами образуют карбоцикло или гетероцикло; и

каждый из R^a и R^{a'} независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ алкил-S(O)₂-, C₁-C₆ алкил-C(O)-, C₁-C₆ аминоалкил-C(O)- и C₁-C₆ гидроксиалкил-C(O)-,

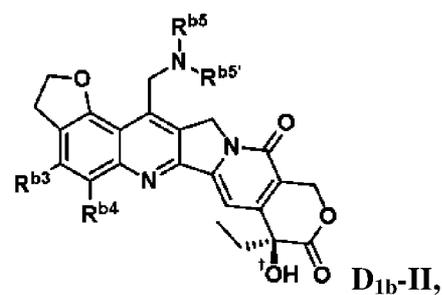
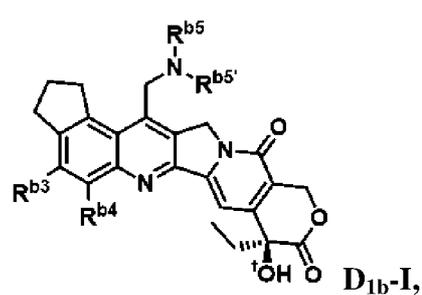
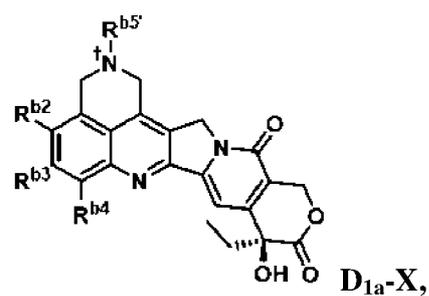
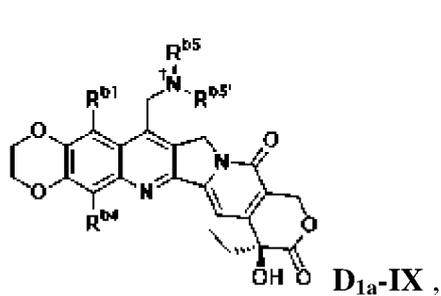
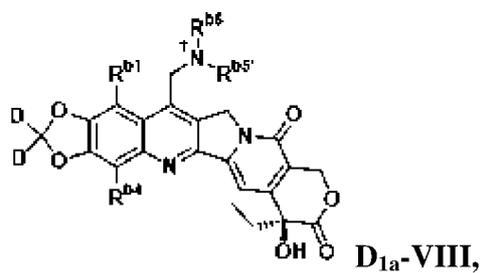
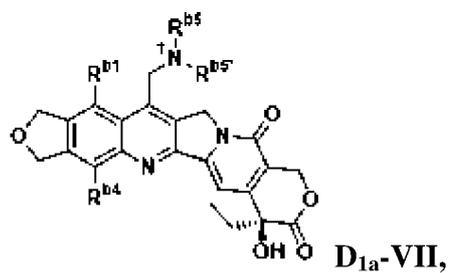
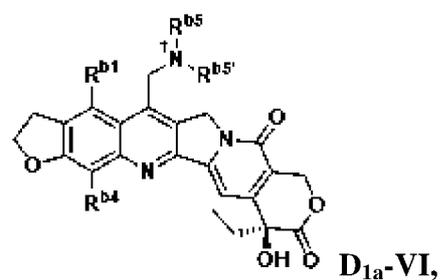
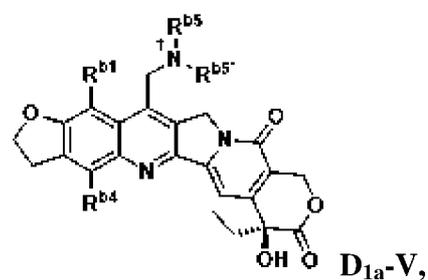
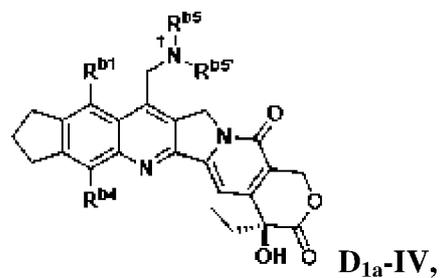
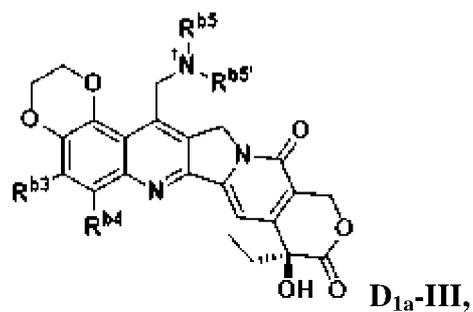
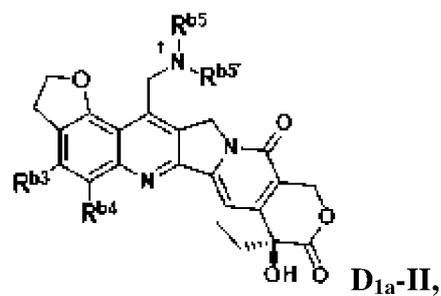
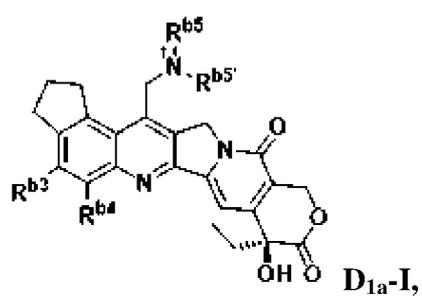
где D ковалентно присоединен к Q через любое подходящее место присоединения на D, необязательно, при этом атом водорода гидроксила, тиола, первичного амина или вторичного амина D замещен связью с Q или третичный амин D кватернизирован с образованием связи с Q.

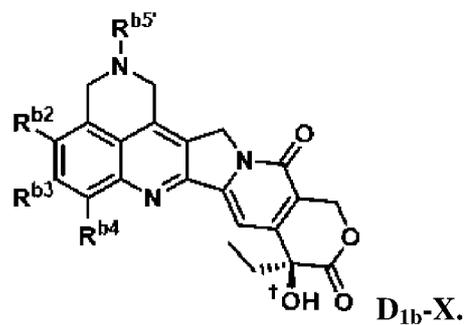
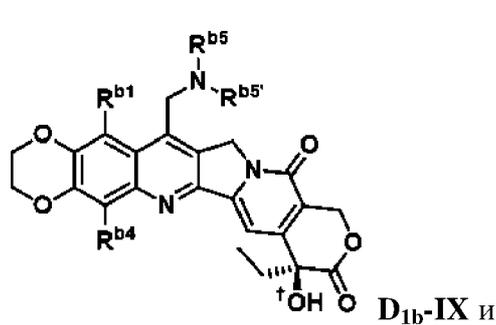
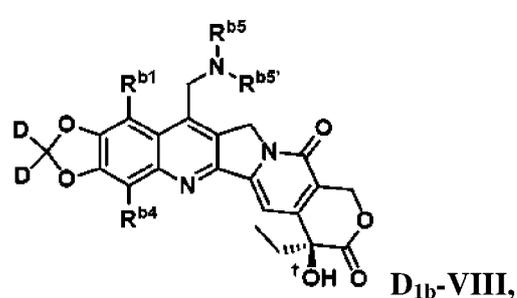
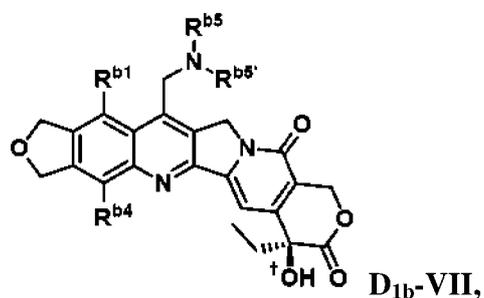
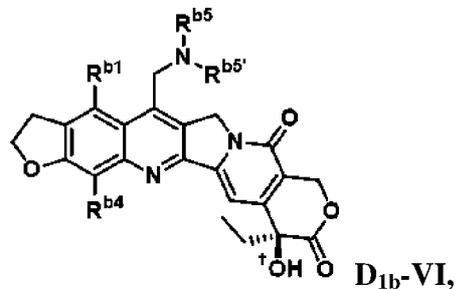
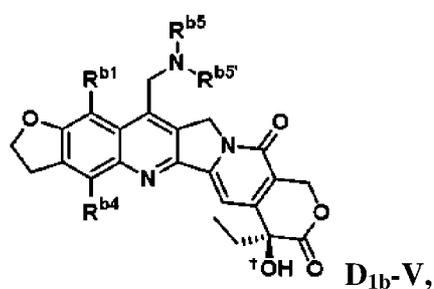
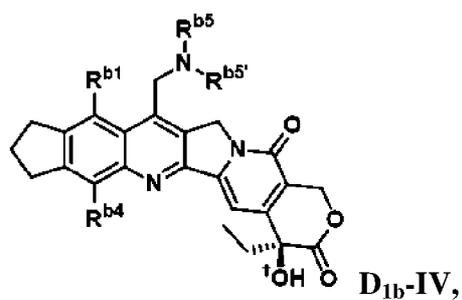
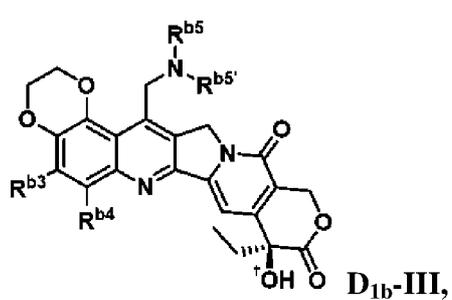
10. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 9, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



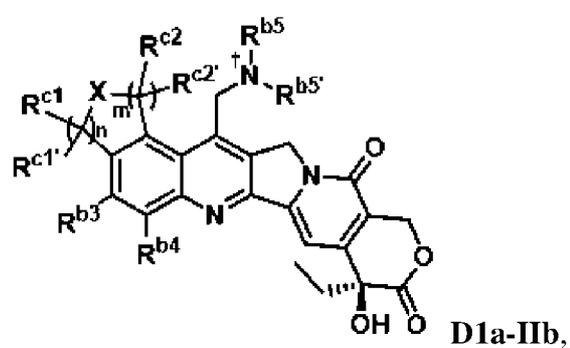
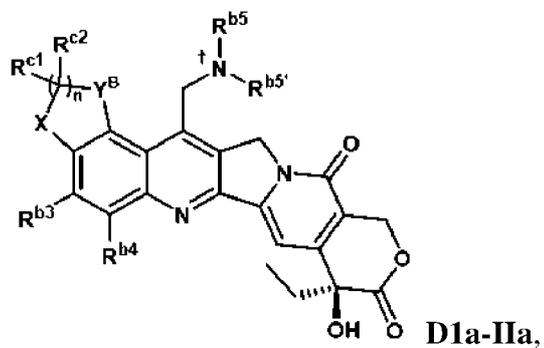
или его соли, где символ кинжала указывает на место ковалентного присоединения D к вторичному линкеру фрагмента лекарственный препарат-линкер.

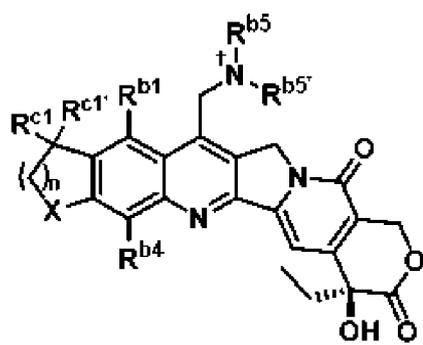
11. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 10, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



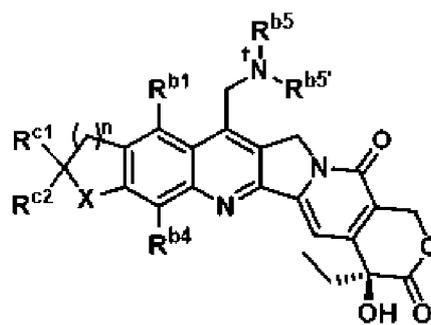


12. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 10, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из

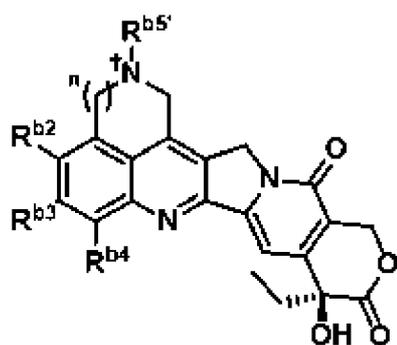




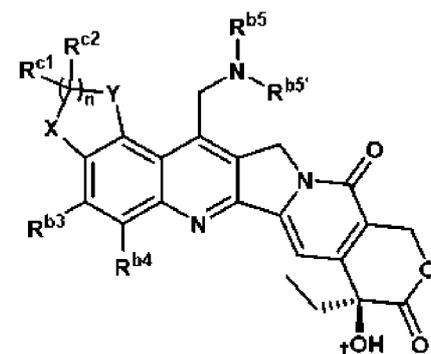
D1a-IVa,



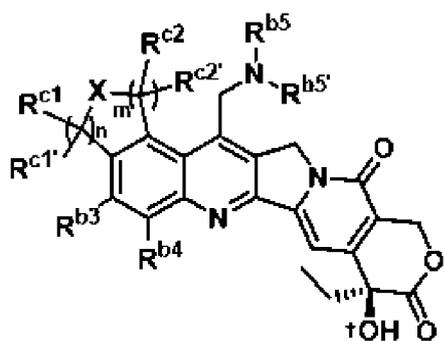
D1a-IVb



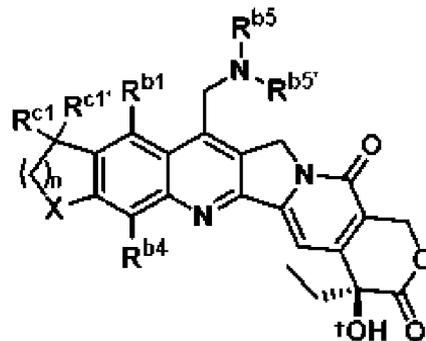
D1a-Xa,



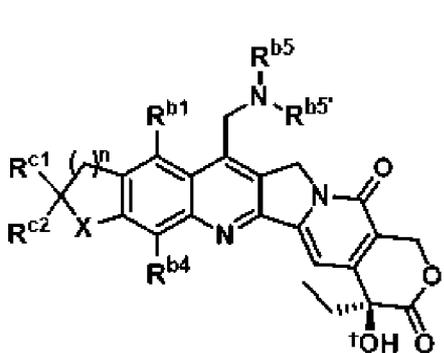
D1b-IIa,



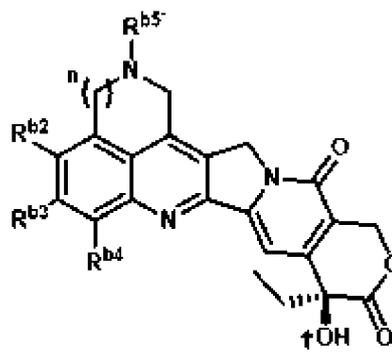
D1b-IIIb,



D1b-IVa,



D1b-IVb и



D1b-Xa,

где

каждый из X и Y^B независимо представляет собой O, S, S(O)₂, CR^xR^{x'} или NR^x;

каждый из R^x и R^{x'} независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ аминоалкил-C(O)-, C₁-C₆ алкил-C(O)-, C₁-C₆ гидроксилалкил-C(O)-, C₁-C₆ алкил-NH-C(O)- или C₁-C₆ алкил-S(O)₂-; и

каждый из m и n равен 1 или 2;

каждый из R^{c1}, R^{c1'}, R^{c2} и R^{c2'} независимо

(i) выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила,

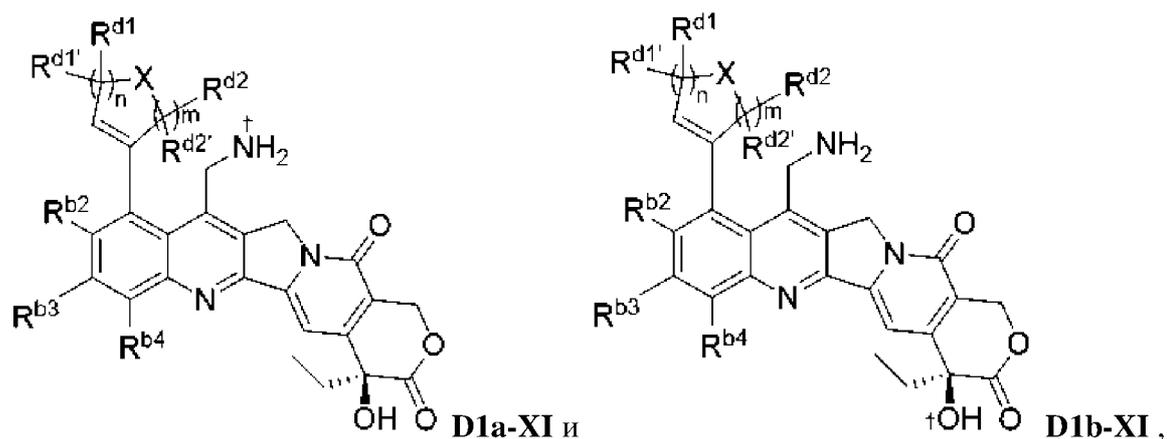
C_1-C_6 гидроксиалкила, C_1-C_6 аминоалкила, $-OR^a$, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$, C_1-C_6 алкил- $C(O)-$, C_1-C_6 алкил- $NR^a-C(O)-$ и C_1-C_6 алкил- $S(O)_2-$; или

(ii) вместе с R^{b1} и промежуточными атомами образуют 5- или 6-членный карбоцикло или гетероцикло; или

(iii) вместе с $R^{x'}$ и промежуточными атомами образуют 3- или 6-членный карбоцикло или гетероцикло; и

если присутствуют m и n , то в сумме $m+n$ равно 2 или 3.

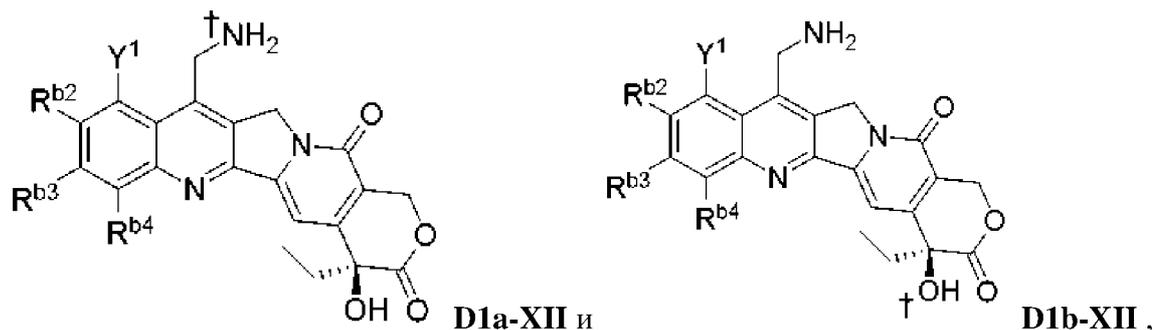
13. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 10, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



где

каждый из R^{d1} , $R^{d1'}$, R^{d2} и $R^{d2'}$, независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$, C_1-C_6 алкил- $C(O)-$, C_1-C_6 алкил- $NR^a-C(O)-$ и C_1-C_6 алкил- $S(O)_2-$.

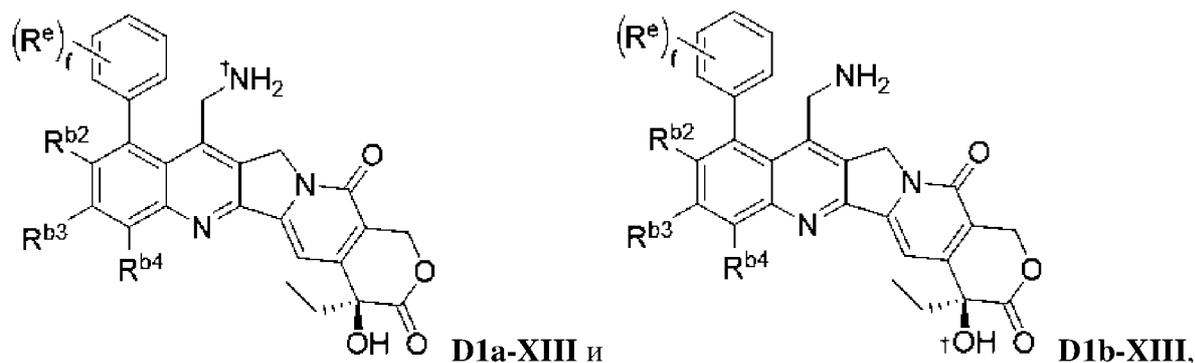
14. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 10, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



где

Y^1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 гидроксиалкилом, C_1-C_6 аминоалкилом или C_1-C_6 алкил- $S(O)_2-$.

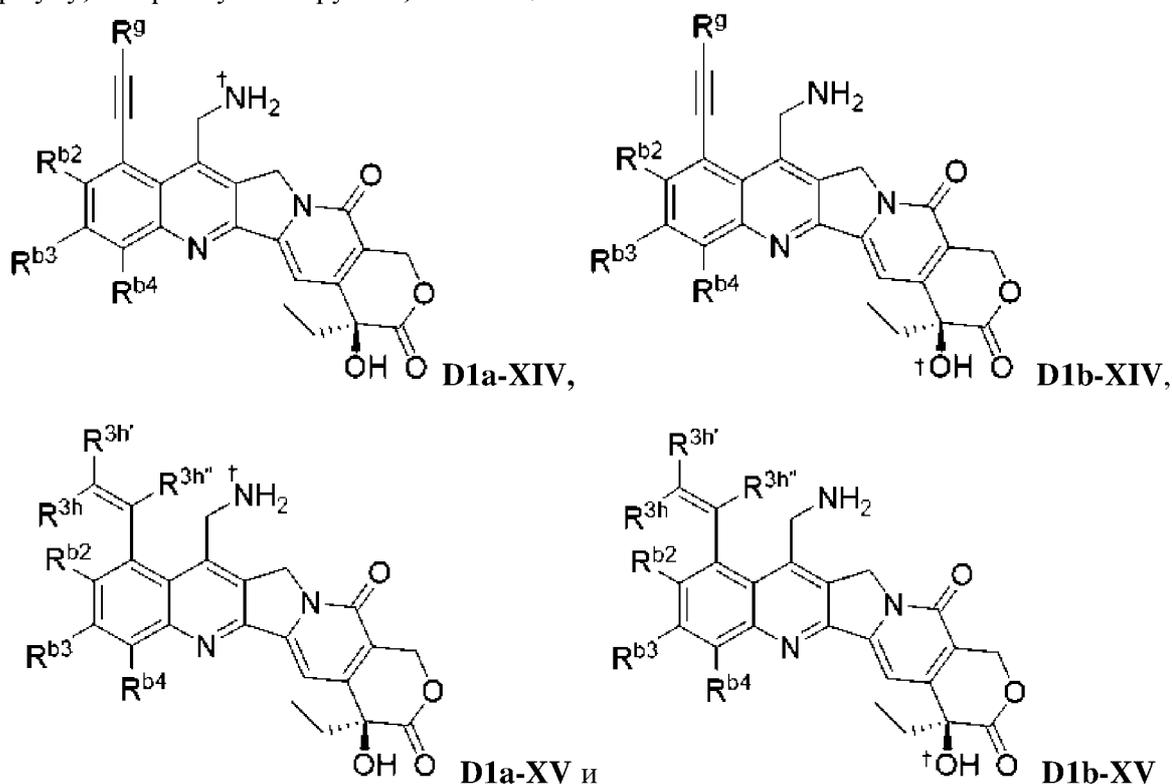
15. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 10, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



где

каждый из R^e независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 гидроксилалкила, C_1-C_6 алкил- $S(O)_2-$ и C_1-C_6 алкил- $NR^a-C(O)-$; и f равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

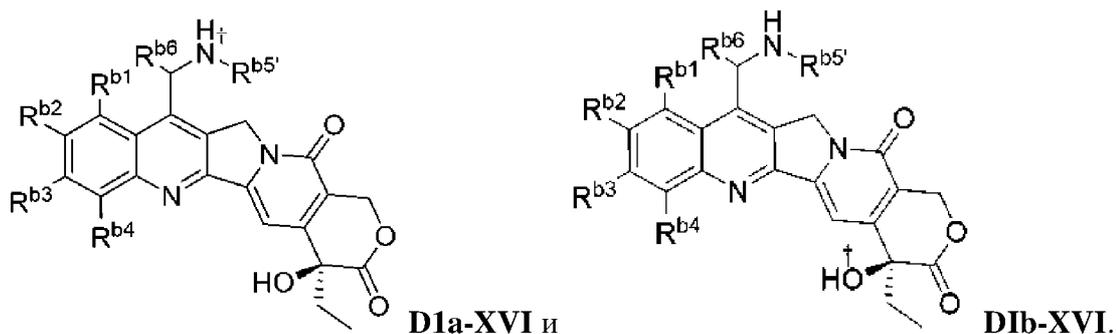
16. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 10, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



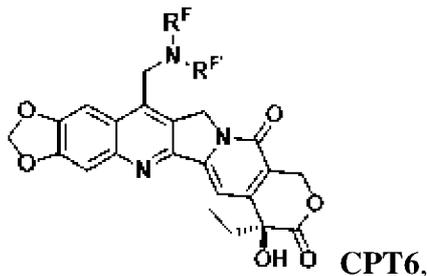
где

R^g представляет собой H, C_1-C_6 алкил или 3-8-членный гетероцикл, и каждый из R^{3h} , $R^{3h'}$ и $R^{3h''}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гидроксилалкила, C_1-C_6 аминоалкила, $-C(O)-C_1-C_6$ алкила, $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила, $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила, $-C_6-C_{10}$ арил- C_1-C_6 алкила и $-C_6-C_{10}$ арил- C_1-C_6 алкокси; каждый независимо замещен C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, $-OR^a$, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$.

17. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 10, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



18. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-8, где D включает структуру камптотецина.



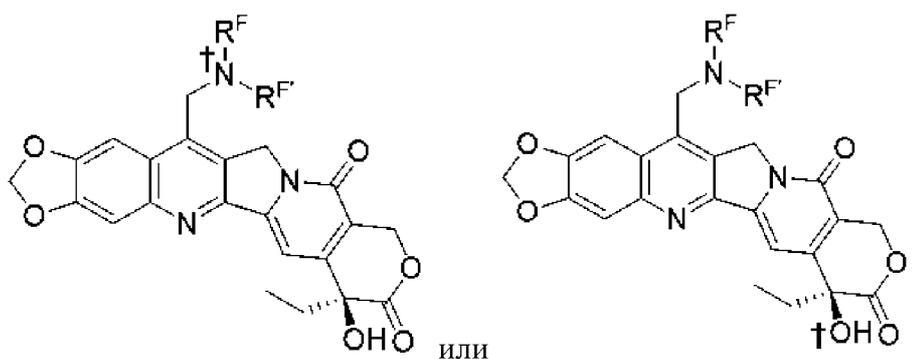
или его фармацевтически приемлемую соль,

где каждый из R^F и $R^{F'}$ выбран из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксильного алкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксильного алкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксильного алкил)- C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_8 алкил-C(O)-, C_1 - C_8 гидроксильного алкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкил, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-N-(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_4 алкил-SO₂- C_1 - C_8 алкил, NH₂-SO₂- C_1 - C_8 алкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 гидроксильного алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкила, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C_1 - C_8 гидроксильного алкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, или

R^F и $R^{F'}$ вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH- C_1 - C_4 алкила, -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-NH-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил- и C_1 - C_8 аминоалкила; и

где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная части R^F и $R^{F'}$ замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C_1 - C_4 алкил)₂.

19. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 18, где D имеет формулу



где символ кинжала представляет точку присоединения D к вторичному линкеру фрагмента лекарственный препарат-линкер.

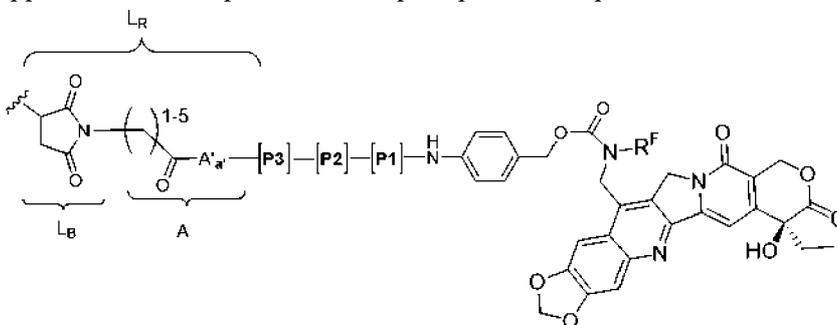
20. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 18 или п. 19, где R^F выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - N -(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_4 алкил- SO_2 - C_1 - C_8 алкила, NH_2 - SO_2 - C_1 - C_8 алкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 гидроксиалкил-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -(C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкила, фенил- $C(O)$ -, фенил- SO_2 - и C_1 - C_8 гидроксиалкил- C_3 - C_{10} гетероциклоалкила.

21. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 18-20, где R^F представляет собой -H.

22. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 18-21, где R^F представляет собой метил.

23. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 18 или п. 19, где R^F и $R^{F'}$ вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ -NH-, C_1 - C_6 алкокси- $C(O)$ - C_1 - C_8 аминоалкил- и C_1 - C_8 аминоалкила.

24. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 1 или п. 2, в которой нижний индекс q равен 1, а соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер:



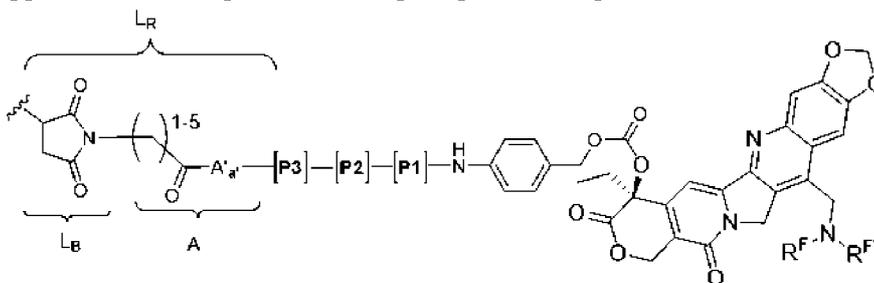
или его фармацевтически приемлемой соли, которая необязательно имеет незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких

соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, и при этом:

нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует; и

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к атому серы лигандного звена.

25. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 1 или п. 2, в которой нижний индекс q равен 1, а соединения конъюгата лиганд-лекарственный препарат в композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат преимущественно имеют фрагменты лекарственный препарат-линкер:



или его фармацевтически приемлемой соли, которая необязательно имеет незначительное количество соединений конъюгата лиганд-лекарственный препарат, в которых один или более фрагментов лекарственный препарат-линкер в каждом из таких соединений имеют сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, и при этом:

нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует; и

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к атому серы лигандного звена.

26. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где пептидное расщепляемое звено представляет собой трипептид, имеющий последовательность $-P3-P2-P1-$, где каждый из $P1$, $P2$ и $P3$ представляет собой аминокислоту, при этом:

аминокислота $P3$ трипептида находится в D -аминокислотной конфигурации;

одна из аминокислот $P2$ и $P1$ имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью ниже чем у лейцина; и

другая из аминокислот $P2$ и $P1$ является отрицательно заряженной.

27. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где аминокислота $P3$ представляет собой D -Leu или D -Ala.

28. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где одна из аминокислот $P2$ и $P1$ имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а другая из аминокислот $P2$ и $P1$ является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH.

29. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где аминокислота $P2$ имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а аминокислота $P1$ является

отрицательно заряженной при плазменном физиологическом рН.

30. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где -P2-P1- представляет собой -Ala-Glu- или -Ala-Asp-.

31. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где -P3-P2-P1- представляет собой -D-Leu-Ala-Asp-, -D-Leu-Ala-Glu-, -D-Ala-Ala-Asp- или -D-Ala-Ala-Glu-.

32. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala, аминокислота P2 представляет собой Ala, Glu или Asp, а аминокислота P1 представляет собой Ala, Glu или Asp.

33. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-32, где L представляет собой лигандное звено антитела интактного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

34. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 33, в которой интактное антитело представляет собой интактное химерное, гуманизированное или человеческое антитело.

35. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат п. 33, в которой интактное антитело или его фрагмент способны селективно связываться с антигеном раковой клетки.

36. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 33, в которой интактное антитело или его фрагмент способны селективно связываться с антигеном иммунной клетки.

37. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 33 или п. 34, в которой интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать CD30.

38. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по варианту п. 37, в которой интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 и 6, соответственно.

39. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 37 или по п. 38 отличающаяся тем, что интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

40. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из вариантов пп. 37-39, в которой интактное антитело представляет собой сAC10.

41. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 23 или п. 24, в которой интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать LIV1,

необязательно, где интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 где аминокислотные последовательности SEQ

ID NO: 518, 519, 520, 521, 522 и 523,

необязательно при этом интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 524, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 525,

необязательно при этом интактное антитело представляет собой ладиратузумаб.

42. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 33 или п. 34, в которой интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать TROP2,

необязательно при этом интактное антитело представляет собой сацитумаб или датопотамаб.

43. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 33 или п. 34, в которой интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать ALPP.

44. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 33 или п. 34, в которой интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать IL1RAP,

необязательно, где интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 где аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 96, 97, 98, 99, 100 и 101,

необязательно при этом интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103,

необязательно при этом интактное антитело представляет собой ниданилимаб.

45. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по п. 33 или п. 34, в которой интактное антитело или его фрагмент способны селективно связывать ASCT2,

необязательно, где интактное антитело или его фрагмент содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 где аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 794, 795, 796, 797, 798 и 799,

необязательно при этом интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 801, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 802,

необязательно при этом интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 790, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 791,

необязательно при этом интактное антитело или его фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 792, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 793.

46. Композиция конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-45,

где нижний индекс p находится в диапазоне от около 2 до около 12, или от около 2 до около 10, или от около 2 до около 8, или нижний индекс p равен около 2, около 4 или около 8.

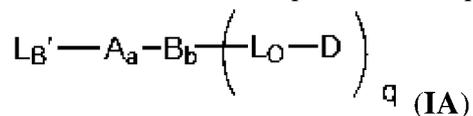
47. Фармацевтически приемлемый состав, причем состав содержит эффективное количество композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-46 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

48. Фармацевтически приемлемый состав по п. 47, в котором по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой жидкий носитель, который обеспечивает жидкий состав, причем жидкий состав пригоден для лиофилизации или введения нуждающемуся в этом субъекту.

49. Фармацевтически приемлемый состав по п. 47, причем состав представляет собой лиофилизированное твердое вещество или жидкий состав по п. 47, при этом по меньшей мере один эксципиент твердого состава представляет собой лиопротектор.

50. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества композиции конъюгата лиганд-лекарственный препарат по любому из пп. 1-46 или фармацевтически приемлемого состава по любому из пп. 47-49.

51. Соединение лекарственный препарат-линкер по формуле **IA**:



или его соль, где

D представляет собой лекарственное звено, при этом лекарственное звено представляет собой камптотецин;

L_B' представляет собой фрагмент-предшественник, ковалентно связывающий лиганд;

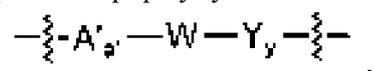
A представляет собой первое необязательное звено растяжения;

нижний индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A , соответственно;

B представляет собой необязательное звено разветвления;

нижний индекс b равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие B , соответственно;

L_O представляет собой вторичный линкерный фрагмент, при этом вторичный линкер имеет формулу:



где волнистая линия, смежная с Y , указывает место ковалентного присоединения L_O к лекарственному звену, а волнистая линия, смежная с A' указывает место ковалентного присоединения L_O к остатку соединения лекарственный препарат-линкер;

A' представляет собой второе необязательное звено растяжения, которое при

наличии в отсутствие В становится подзвеном А;

нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A' , соответственно,

W представляет собой пептидное расщепляемое звено, при этом пептидное расщепляемое звено содержит трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом:

первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной или представляет собой серин;

вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина или представляет собой глицин, серин или пролин; и

третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина или представляет собой пролин,

при этом первая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует любой из P1, P2 или P3, вторая из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует одной из двух оставшихся аминокислот P1, P2 или P3, а третья из аминокислот P1, P2 или P3 соответствует последней оставшейся из аминокислот P1, P2 или P3,

при условии, что -P3-P2-P1- не представляет собой -Glu-Val-Cit- или -Asp-Val-Cit-; каждый Y при наличии представляет собой самоуничтожающееся спейсерное звено;

нижний индекс u равен 0, 1 или 2, что указывает на отсутствие или присутствие 1 или 2 Y, соответственно; и

нижний индекс q представляет собой целое число от 1 до 4, и

при условии, что нижний индекс q равен 1, когда нижний индекс b равен 0, и нижний индекс q равен 2, 3 или 4, когда нижний индекс b равен 1.

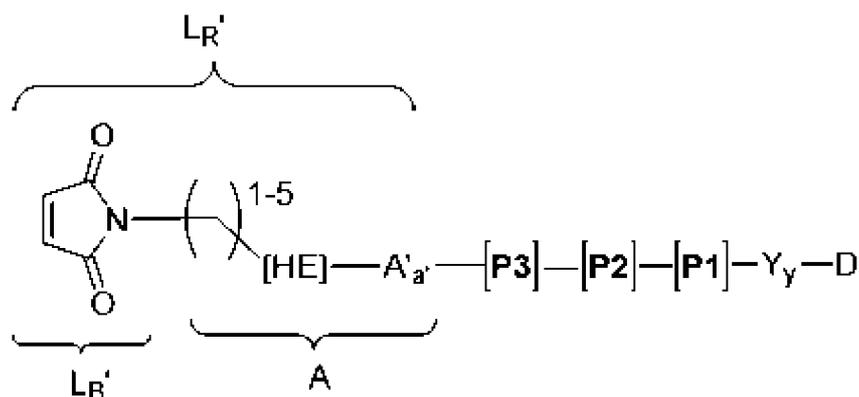
52. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 51, где

первая из аминокислот P1, P2 или P3 является отрицательно заряженной;

вторая из аминокислот P1, P2 или P3 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у лейцина; и

третья из аминокислот P1, P2 или P3 имеет гидрофобность ниже чем у лейцина,

53. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 51 или п. 52, причем соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру по формуле III:



(формула II)

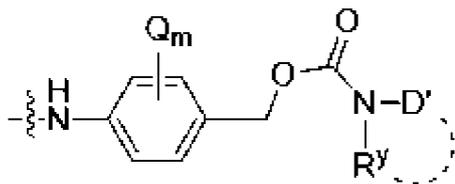
или его соль, где:

HE представляет собой усиливающее гидролиз звено; и

A' представляет собой, при наличии, подзвено указанного первого звена растяжения (A); нижний индекс a' равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A', соответственно.

54. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 53, где HE представляет собой -C(=O).

55. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. 51-54, где -Y_y-D имеет структуру:



где -N(R^y)D' представляет собой D, где D' представляет собой остаток D;

волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к P1;

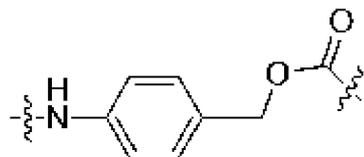
пунктирная линия указывает на необязательную циклизацию R^y с D';

R^y представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил в отсутствие циклизации с D' или необязательно замещенный C₁-C₆ алкилен при циклизации с D';

каждый Q независимо выбран из группы, состоящей из -C₁-C₈ алкила, -O-(C₁-C₈ алкила), галогена, нитро и циано; и

нижний индекс m равен 0, 1 или 2.

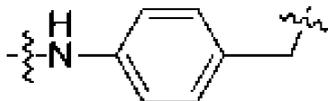
56. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. 51-55, где Y_y имеет структуру:



где волнистая линия, смежная с карбонильным атомом углерода, указывает место ковалентного присоединения к атому кислорода, азота или серы D с образованием карбонатной, карбаматной или тиокарбаматной функциональной группы, общей для D и Y, или к вторичному атому азота с образованием карбамата, который является общим для

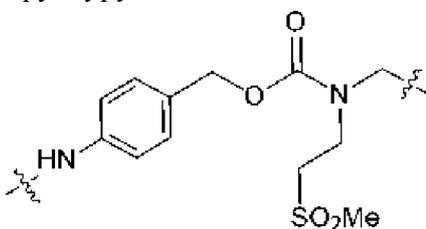
D и Y, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с остатком карбоновой кислоты P1.

57. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. 51-55, где Y_y имеет структуру:



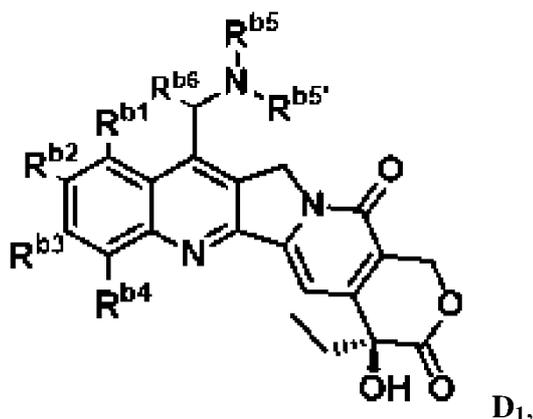
где волнистая линия, смежная с атомом углерода метилена, указывает место ковалентного присоединения к третичному амину D, так что -Y_y присоединен к D посредством кватернизованного атома азота, который является частью D, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с карбоновой кислотой P1.

58. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. 51-55, где Y_y имеет структуру:



где волнистая линия, смежная с атомом углерода метилен-карбаматного фрагмента, указывает место ковалентного присоединения к атому кислорода D с образованием метилен-алкокси-карбаматного фрагмента, который является общим для D и Y, а волнистая линия, смежная с атомом азота, указывает место ковалентного присоединения как амидную связь с остатком карбоновой кислоты P1.

59. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. 51-58, где D имеет формулу



или его соль, где

R^{b1} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ галогеналкила, C₂-C₈ алкенила, C₂-C₈ алкинила, C₆-C₁₂ арила, 5-12-членного гетероарила, C₃-C₁₀ циклоалкила, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₆-C₁₂ арил)-C₂-C₈ алкенил-, C₁-C₈

гидроксиалкил, C₁-C₈ алкил-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₈ аминоалкил-C(O)-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₈ алкил-NR^a-C(O)-, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈ алкил-OC(O)-, C₁-C₆ арил-C(O)-, C₁-C₆ арил-O-C(O)-NR^a-, C₁-C₆ арил-NR^a-C(O)-O-, -COOR^a, -OR^a, -NR^aR^{a'} и -SR^a; каждый необязательно замещен -OR^a, -NR^aR^{a'} и -SR^a; или

R^{b1} объединен с R^{b2}, R^{b5} или R^{b6} и промежуточными атомами с образованием 5-, 6- или 7-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₈ алкила, C₂-C₈ алкинила, C₁-C₈ галогеналкила, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ алкил-S(O)₂-, C₁-C₈ аминоалкила, C₁-C₈ алкил-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₈ аминоалкил-C(O)-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₈ алкил-NR^a-C(O)-, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈ алкил-OC(O)-, C₁-C₈ алкил-NR^a-C(O)-, C₁-C₈ алкил-C(O)-NR^a-, C₁-C₈ алкил-NR^a-C(O)O-, C₁-C₈ алкил-OC(O)-NR^a-, C₁-C₆ арил-C(O)-, C₁-C₆ арил-O-C(O)-NR^a-, C₁-C₆ арил-NR^a-C(O)-O-, -COOR^a, -OR^a, -NR^aR^{a'} и -SR^a; каждый необязательно замещен -OR^a, -NR^aR^{a'} и -SR^a; или

R^{b2} объединен с R^{b1} или R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₁-C₆ галогеналкила, -OR^a, -NR^aR^{a'} и -SR^a;

R^{b4} выбран из группы, состоящей из H или галогена;

каждый из R^{b5} и R^{b5'} независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, N, N-(C₁-C₄ гидроксиалкил)(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, N, N-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, N-(C₁-C₄ гидроксиалкил)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈ гидроксиалкил-C(O)-, C₁-C₈ аминоалкил-C(O)-, C₃-C₁₀ циклоалкила, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкил, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил-C₁-C₄ алкил-, гетероарила и гетероарил-C₁-C₄ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-N-(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₄ алкил-SO₂-C₁-C₈ алкил-, NH₂-SO₂-C₁-C₈ алкил-, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ гидроксиалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C₁-C₈ гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкил- или R^{b5} и R^{b5'} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH-C₁-C₄ алкила, -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₆ алкокси-C(O)-NH-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил- и C₁-C₈ аминоалкила; или

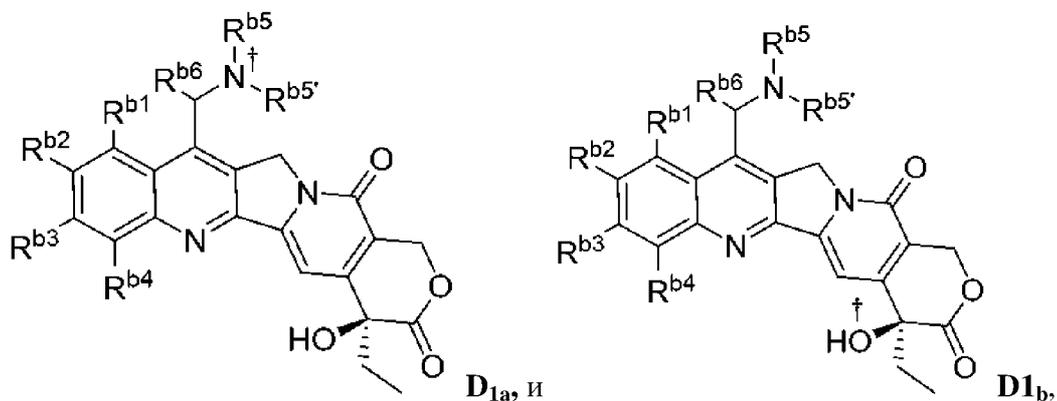
R^{b5'} представляет собой H, а R^{b5} объединен с R^{b1} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; где циклоалкильная, карбоцикловая, гетероциклоалкильная, гетероцикловая, фенильная и гетероарильная части R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, R^{b5} и R^{b5'} замещены от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂;

R^{b6} представляет собой H или вместе с R^{b1} промежуточными атомами образуют карбоцикло или гетероцикло; и

каждый из R^a и R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкил- $S(O)_2$ -, C_1 - C_6 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_6 аминоалкил- $C(O)$ - и C_1 - C_6 гидроксилалкил- $C(O)$ -,

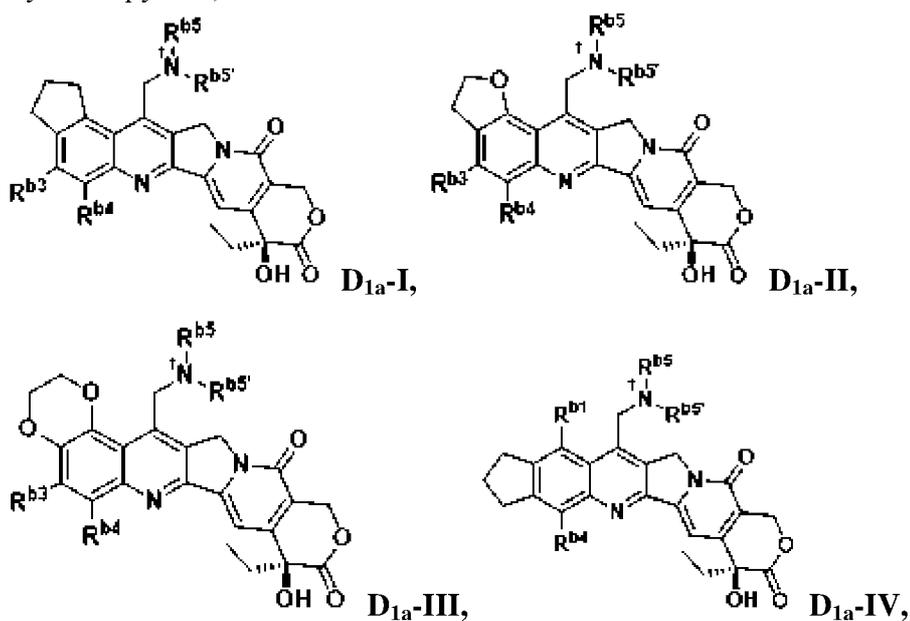
где D ковалентно присоединен к Q через любое подходящее место присоединения на D, необязательно, при этом атом водорода гидроксила, тиола, первичного амина или вторичного амина D замещен связью с Q или третичный амин D кватернизирован с образованием связи с Q.

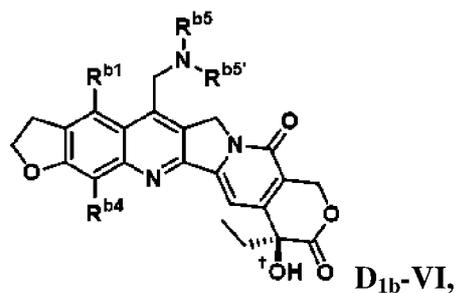
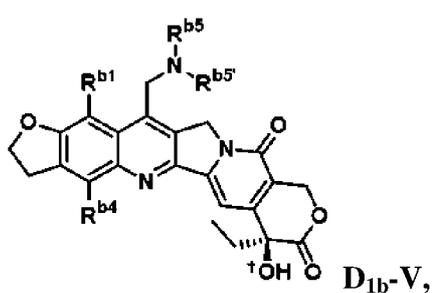
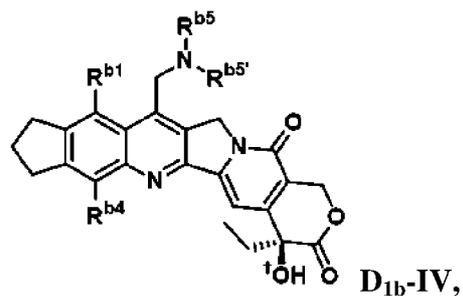
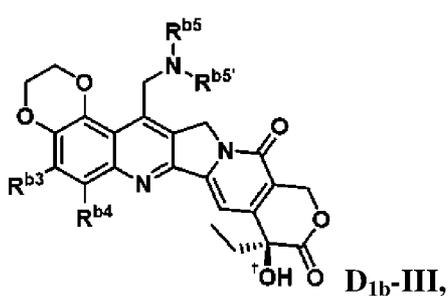
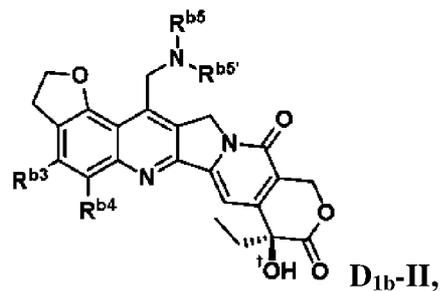
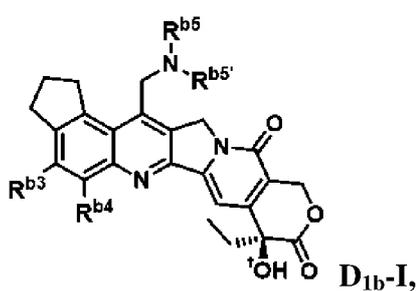
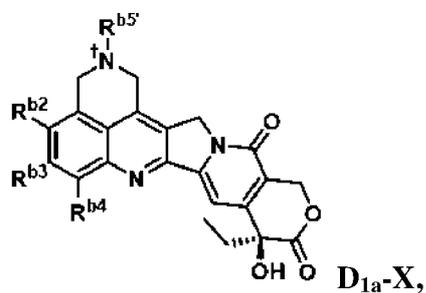
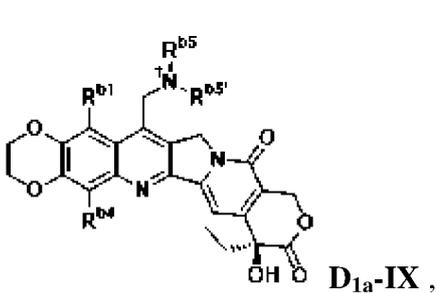
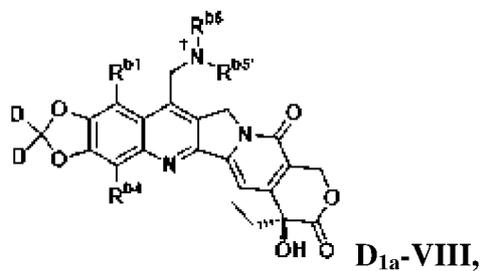
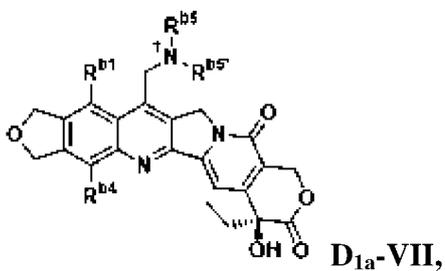
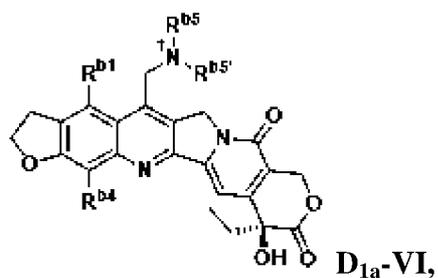
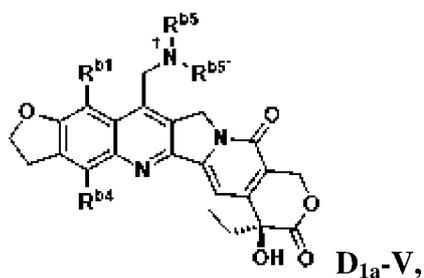
60. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 59, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из

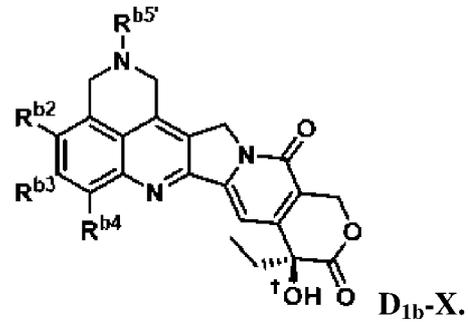
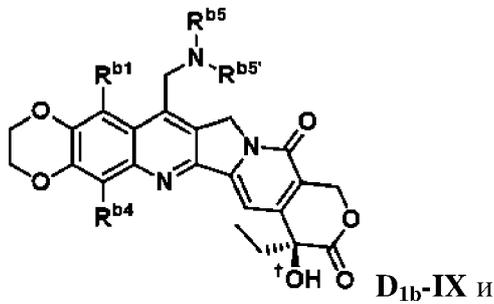
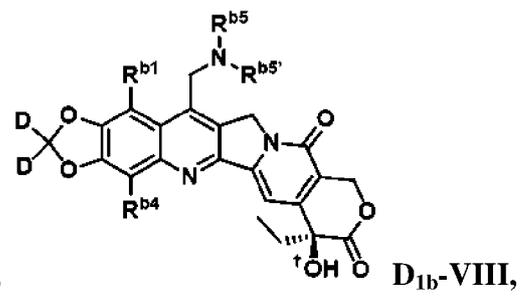
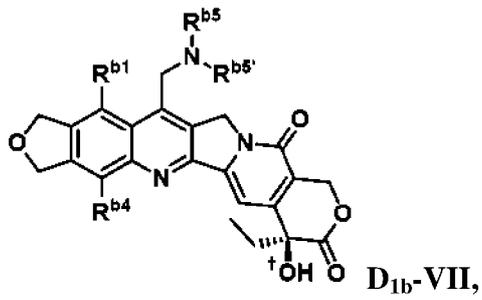


или его соли, где символ кинжала указывает на место ковалентного присоединения D к вторичному линкеру фрагмента лекарственный препарат-линкер.

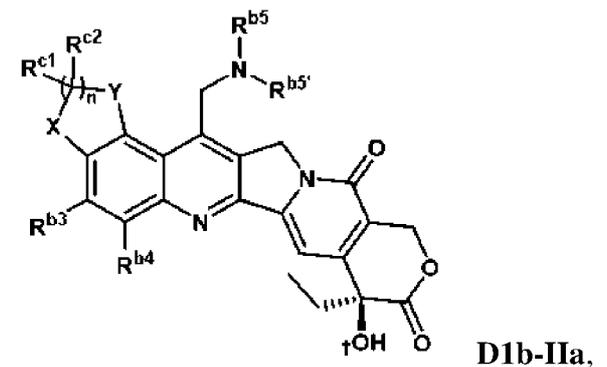
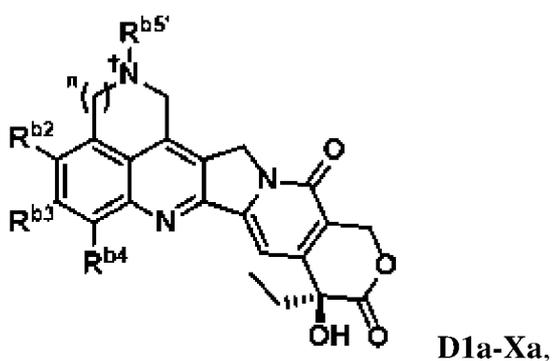
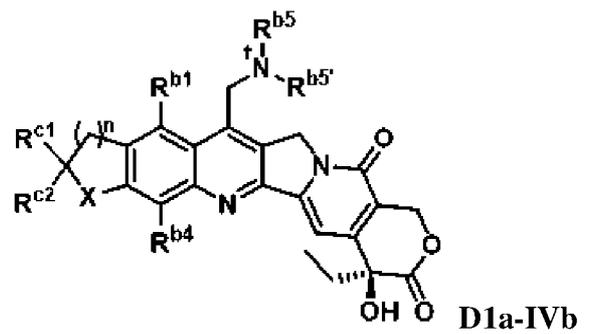
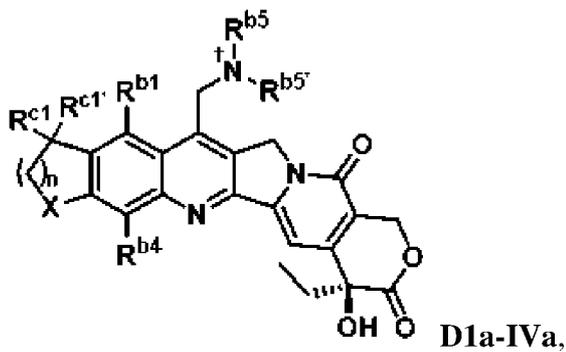
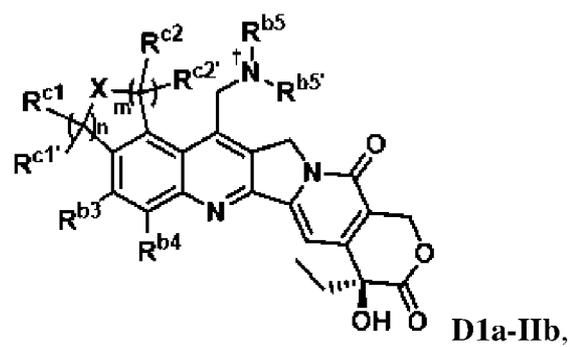
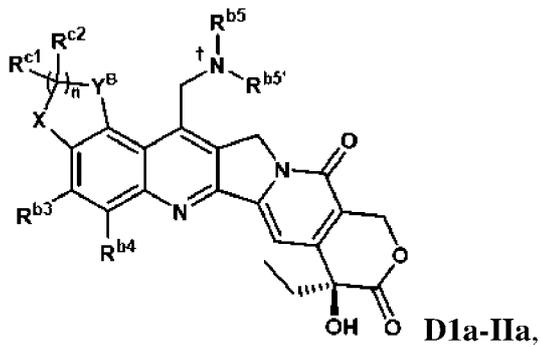
61. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 60, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из

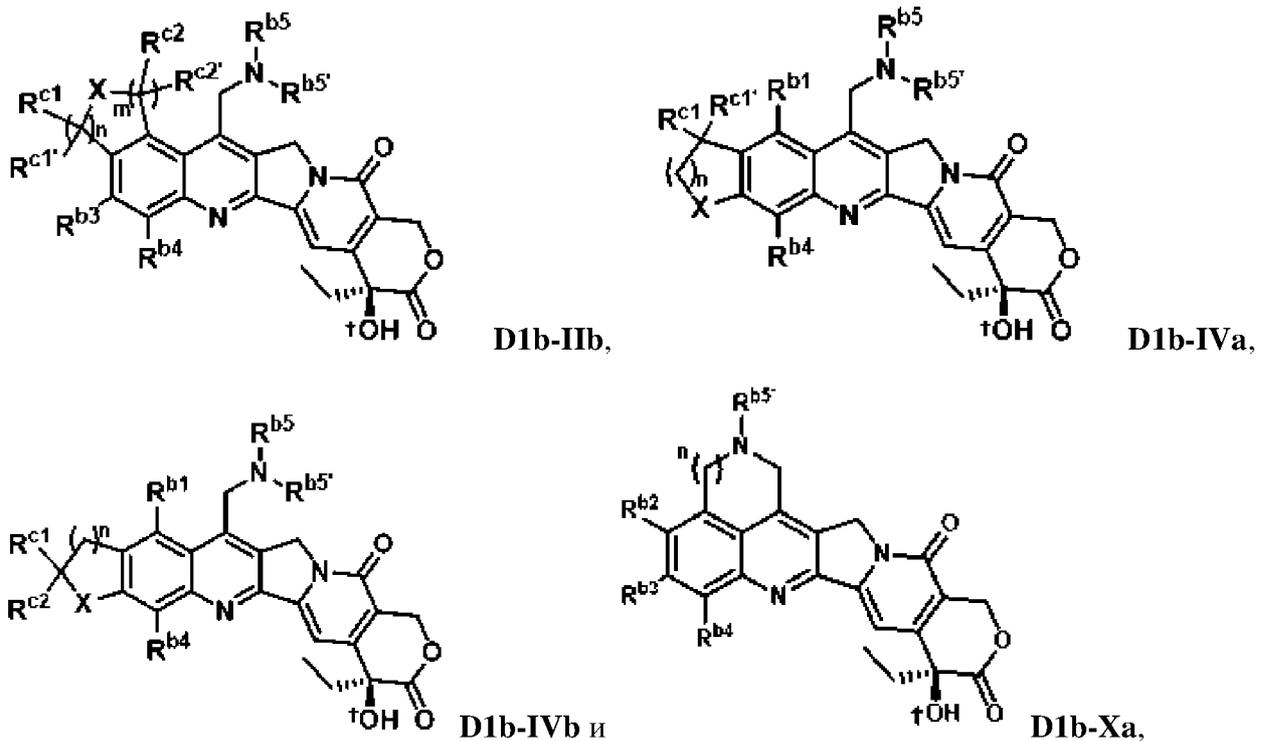






62. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 60, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из





где

каждый из X и Y^B независимо представляет собой O, S, S(O)₂, CR^xR^{x'} или NR^x;

каждый из R^x и R^{x'} независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ аминоалкил-C(O)-, C₁-C₆ алкил-C(O)-, C₁-C₆ гидроксилалкил-C(O)-, C₁-C₆ алкил-NH-C(O)- или C₁-C₆ алкил-S(O)₂-; и

каждый из m и n равен 1 или 2;

каждый из R^{c1}, R^{c1'}, R^{c2} и R^{c2'} независимо

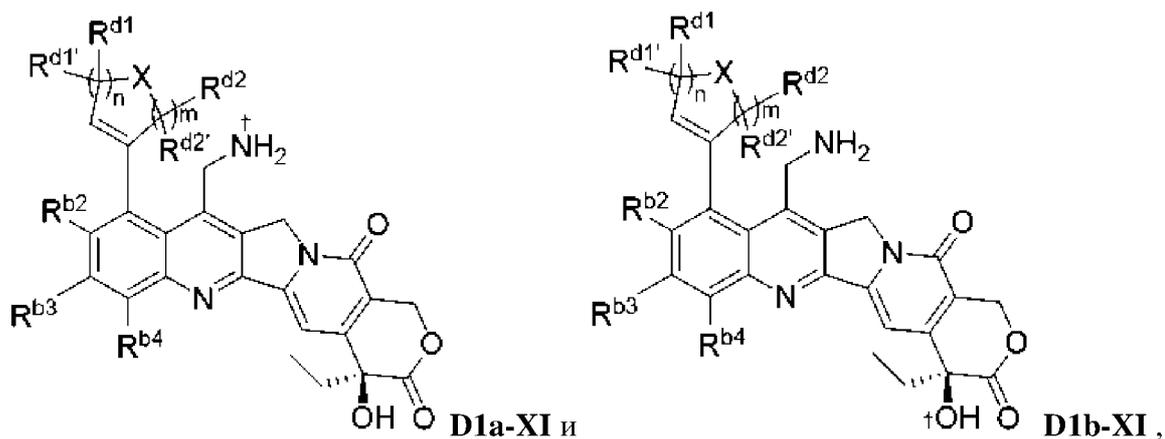
(i) выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ гидроксилалкила, C₁-C₆ аминоалкила, -OR^a, -NR^aR^{a'} и -SR^a, C₁-C₆ алкил-C(O)-, C₁-C₆ алкил-NR^a-C(O)- и C₁-C₆ алкил-S(O)₂-; или

(ii) вместе с R^{b1} и промежуточными атомами образуют 5- или 6-членный карбоцикло или гетероцикло; или

(iii) вместе с R^x и промежуточными атомами образуют 3- или 6-членный карбоцикло или гетероцикло; и

если присутствуют m и n, то в сумме m+n равно 2 или 3.

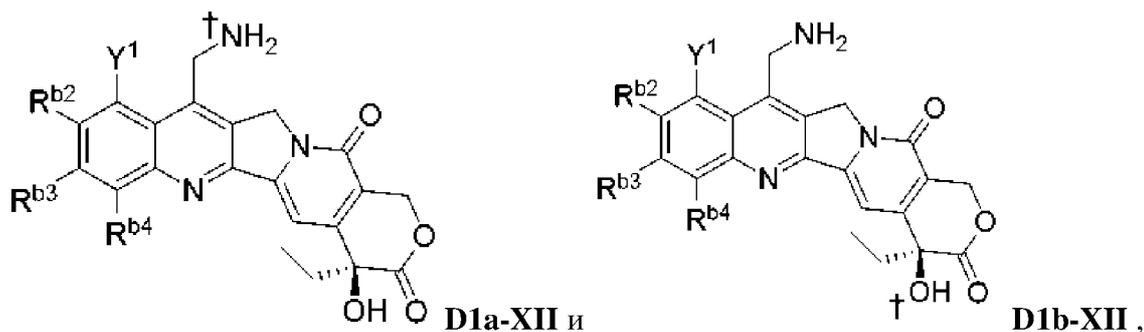
63. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 60, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



где

каждый из R^{d1} , $R^{d1'}$, R^{d2} и $R^{d2'}$, независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$, C_1 - C_6 алкил- $C(O)-$, C_1 - C_6 алкил- $NR^a-C(O)-$ и C_1 - C_6 алкил- $S(O)_2-$.

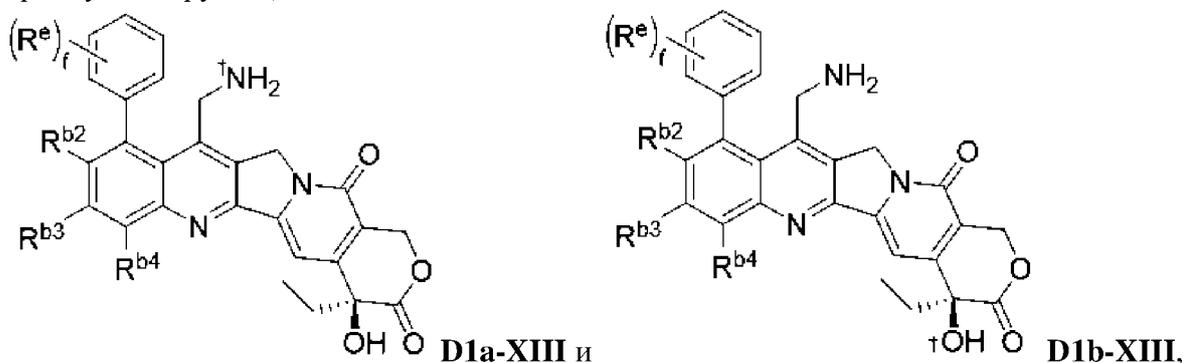
64. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 60, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



где

Y^1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 алкил- $S(O)_2-$.

65. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 60, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из

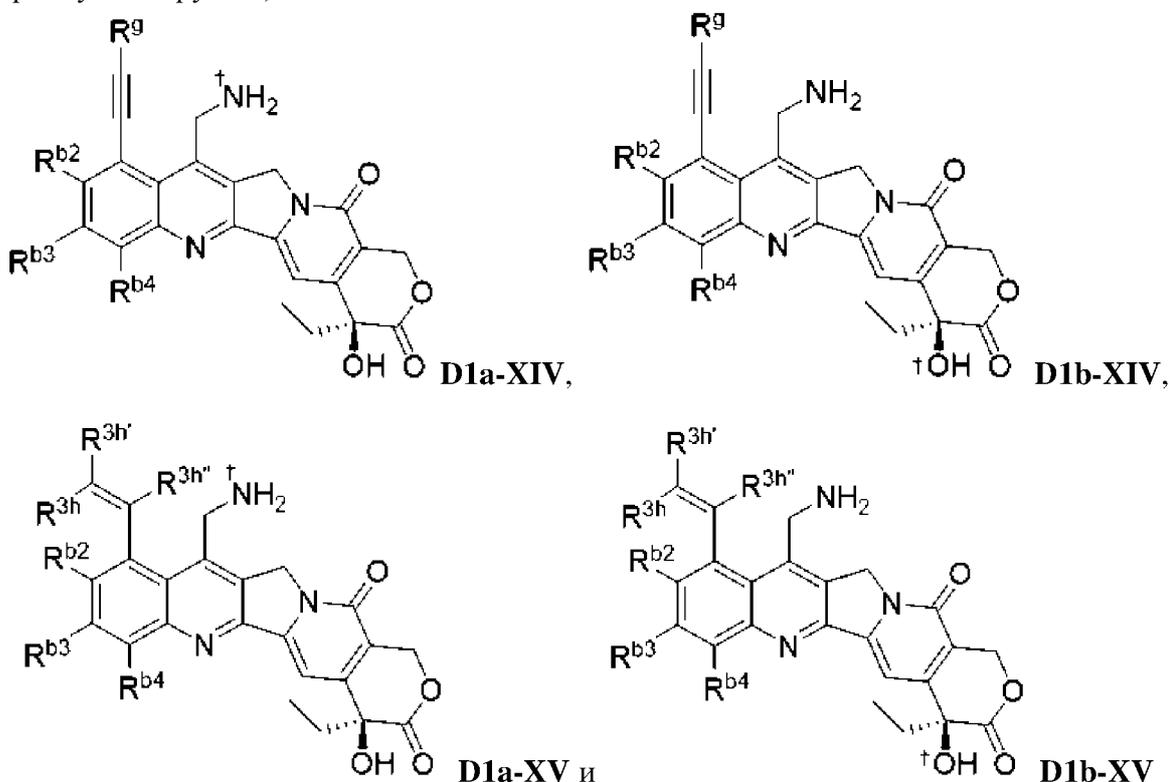


где

каждый из R^e независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_1 - C_6 алкил- $S(O)_2-$ и C_1 - C_6 алкил-

$\text{NR}^a\text{-C(O)-}$; и f равно 0, 1, 2, 3, 4 ил 5.

66. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 60, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из

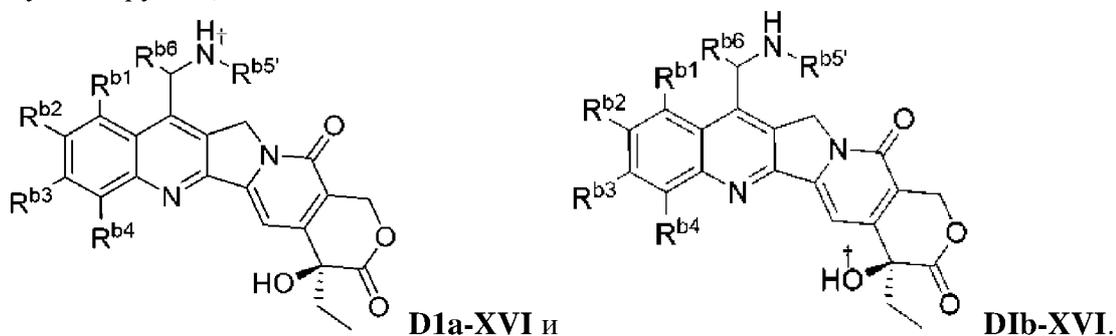


где

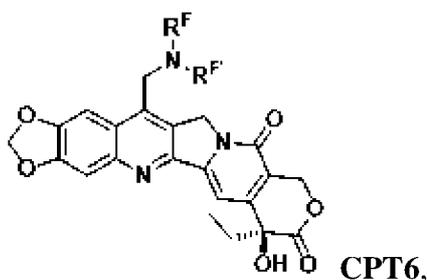
R^g представляет собой H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или 3-8-членный гетероциклил и.

каждый из R^{3h} , $\text{R}^{3h'}$ и $\text{R}^{3h''}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксилалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ аминоалкила, $\text{-C(O)-C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{-C(O)O-C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{-C(O)NH-C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{-C}_6\text{-C}_{10}$ арил- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{-C}_6\text{-C}_{10}$ арил- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси; каждый независимо замещен $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкилом, -OR^a , $\text{-NR}^a\text{R}^a$ и -SR^a .

67. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 60, где D имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



68. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. 51-58, где D включает структуру камптотецина.



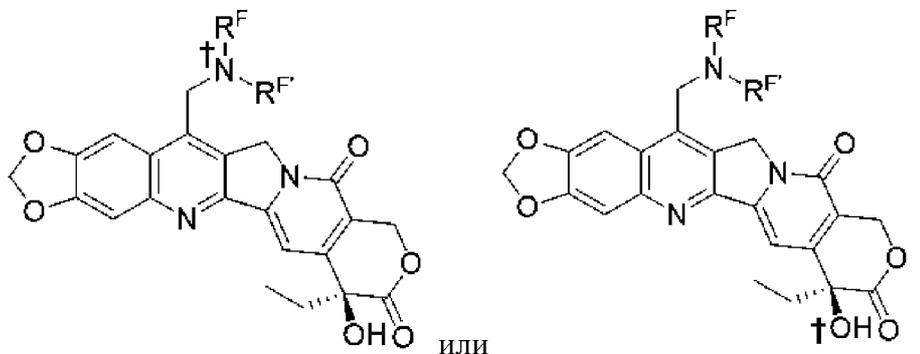
или его соль,

где каждый из R^F и $R^{F'}$ выбран из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксильного алкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксильного алкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксильного алкил)- C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_8 алкил-C(O)-, C_1 - C_8 гидроксильного алкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкил, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-N-(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_4 алкил-SO₂- C_1 - C_8 алкил, NH₂-SO₂- C_1 - C_8 алкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 гидроксильного алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкила, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C_1 - C_8 гидроксильного алкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, или

R^F и $R^{F'}$ вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH- C_1 - C_4 алкила, -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-NH-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил- и C_1 - C_8 аминоалкила; и

где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная части R^F и $R^{F'}$ замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH- C_1 - C_4 алкила и -N(C_1 - C_4 алкил)₂.

69. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 68, где D имеет формулу



где символ кинжала представляет точку присоединения D к остатку соединения лекарственный препарат-линкер.

70. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 68 или п. 69, где R^F выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-N-

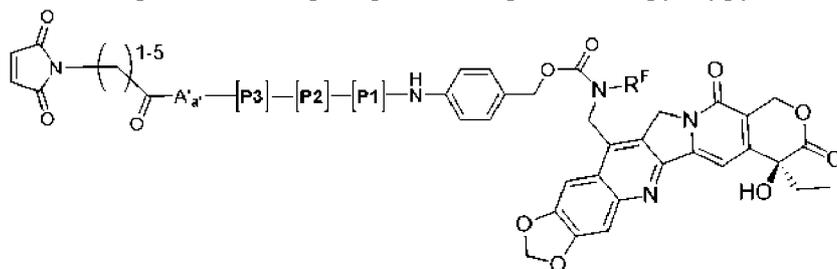
(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкил-, C₁-C₄ алкил-SO₂-C₁-C₈ алкила, NH₂-SO₂-C₁-C₈ алкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ гидроксиалкил-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₈ алкила, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C₁-C₈ гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкила.

71. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. 68-70, где R^F представляет собой -H.

72. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. 68-71, где R^F представляет собой метил.

73. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 68 или п. 69, где R^F и R^F вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из C₁-C₆ алкокси-C(O)-NH-, C₁-C₆ алкокси-C(O)-C₁-C₈ аминоалкил- и C₁-C₈ аминоалкила.

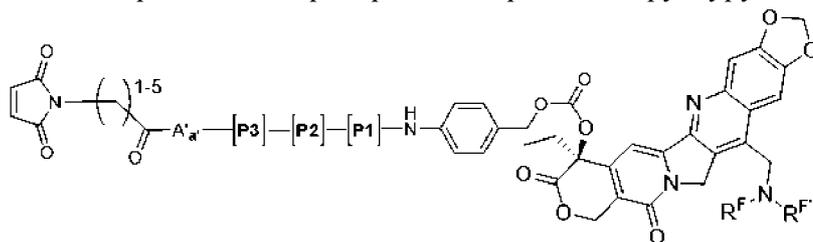
74. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 51 или п. 52, причем соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



или его соль, где

нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует.

75. Соединение лекарственный препарат-линкер по п. 51 или п. 52, причем соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру:



или его соль, где

нижний индекс a' равен 0, а A' отсутствует.

76. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. 51-75 или ее фармацевтически приемлемая соль, где пептидное расщепляемое звено представляет собой трипептид, имеющий последовательность -P3-P2-P1-, где каждый из P1, P2 и P3 представляет собой аминокислоту, при этом:

аминокислота P3 трипептида находится в D-аминокислотной конфигурации;

одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с

гидрофобностью ниже чем у лейцина; и

другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной.

77. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. 51-76, где аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala.

78. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. 51-77, где одна из аминокислот P2 и P1 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а другая из аминокислот P2 и P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH.

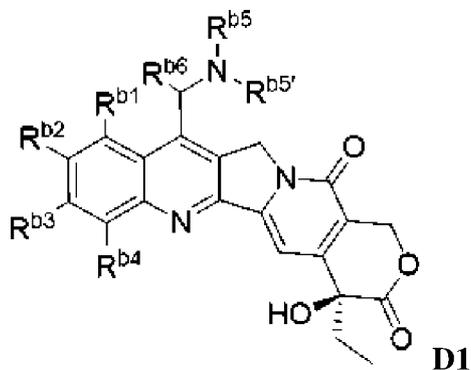
79. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. 51-78, где аминокислота P2 имеет алифатическую боковую цепь с гидрофобностью не более чем у валина, а аминокислота P1 является отрицательно заряженной при плазменном физиологическом pH.

80. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. 51-79, где -P2-P1- представляет собой -Ala-Glu- или -Ala-Asp-.

81. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. 51-80, где -P3-P2-P1- представляет собой -D-Leu-Ala-Asp-, -D-Leu-Ala-Glu-, -D-Ala-Ala-Asp- или -D-Ala-Ala-Glu-.

82. Соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. 51-79, где аминокислота P3 представляет собой D-Leu или D-Ala, аминокислота P2 представляет собой Ala, Glu или Asp, а аминокислота P1 представляет собой Ala, Glu или Asp.

83. Соединение по формуле D1:



или его соль, где

R^{b1} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_2 - C_8 алкенила, C_2 - C_8 алкинила, C_6 - C_{12} арила, 5-12-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, (C_6 - C_{12} арил)- C_2 - C_8 алкенил-, C_1 - C_8 гидроксиалкил, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ - C_1 - C_8 аминокил-, C_1 - C_8 аминокил- $C(O)$ - C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_8 алкил- NR^a - $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 алкил- $OC(O)$ -, C_6 - C_{12} арил- $C(O)$ -, C_6 - C_{12} арил- $O-C(O)-NR^a$ -, C_6 - C_{12} арил- $NR^a-C(O)-O$ -, $-COOR^a$, $-OR^a$, $-NR^aR^{a'}$ и $-SR^a$; каждый необязательно замещен $-OR^a$, $-NR^aR^{a'}$ и $-SR^a$; или

R^{b1} объединен с R^{b2} , R^{b5} или R^{b6} и промежуточными атомами с образованием 5-, 6- или 7-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_8 алкила, C_2 - C_8 алкинила, C_6 -

C_{12} арила, 5-12-членного гетероарила, C_3 - C_{10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 алкил-S(O)₂-, C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_8 алкил-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 аминоалкил-C(O)- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_8 алкил-NR^a-C(O)-, C_1 - C_8 алкил-C(O)-, C_1 - C_8 алкил-OC(O)-, C_1 - C_8 алкил-NR^a-C(O)-, C_1 - C_8 алкил-C(O)-NR^a-, C_1 - C_8 алкил-NR^a-C(O)O-, C_1 - C_8 алкил-OC(O)-NR^a-, C_6 - C_{12} арил-C(O)-, C_6 - C_{12} арил-O-C(O)-NR^a-, C_6 - C_{12} арил-NR^a-C(O)-O-, -COOR^a, -OR^a, -NR^aR^{a'} и -SR^a; каждый необязательно замещен -OR^a, -NR^aR^{a'} и -SR^a, или

R^{b2} объединен с R^{b1} или R^{b3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{b3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 галогеналкила, -OR^a, -NR^aR^{a'} и -SR^a;

R^{b4} выбран из группы, состоящей из H или галогена;

каждый из R^{b5} и R^{b5'} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N, N-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N, N-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 алкил-C(O)-, C_1 - C_8 гидроксиалкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкил, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-N-(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, C_1 - C_4 алкил-SO₂- C_1 - C_8 алкил-, NH₂-SO₂- C_1 - C_8 алкил-, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 гидроксиалкил-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-(C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)- C_1 - C_8 алкил-, фенил-C(O)-, фенил-SO₂- и C_1 - C_8 гидроксиалкил-C₃-C₁₀ гетероциклоалкил- или R^{b5} и R^{b5'} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NH- C_1 - C_4 алкила, -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_6 алкокси-C(O)-NH-, C_1 - C_6 алкокси-C(O)- C_1 - C_8 аминоалкил- и C_1 - C_8 аминоалкила; или

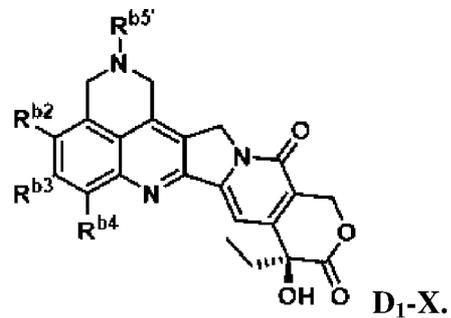
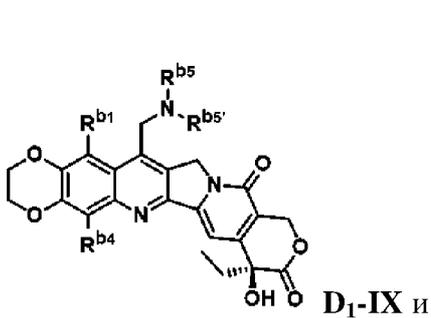
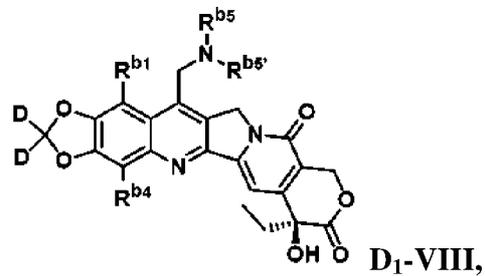
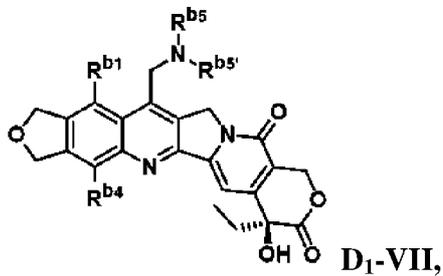
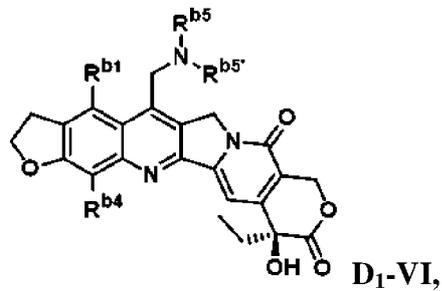
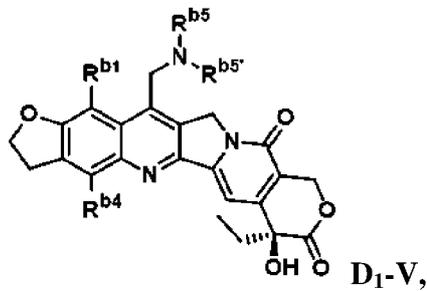
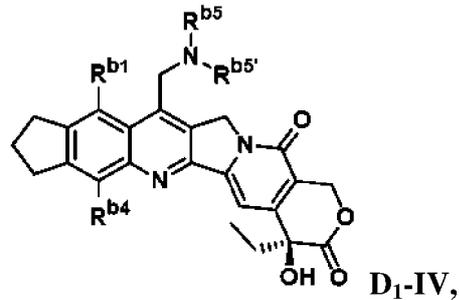
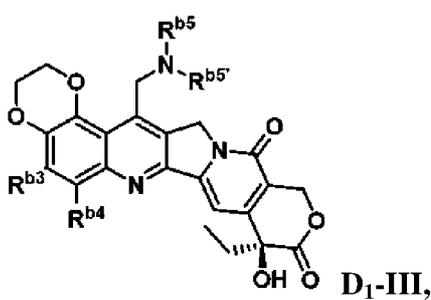
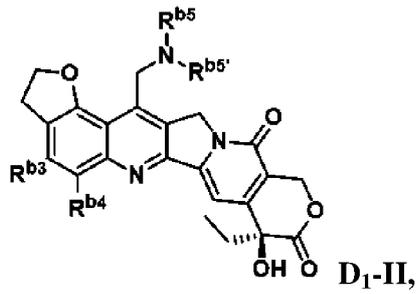
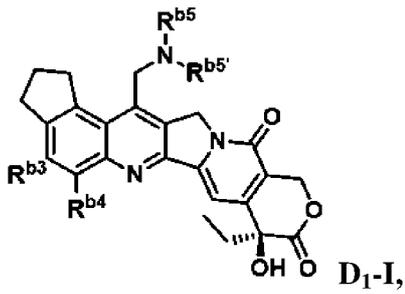
R^{b5'} представляет собой H, а R^{b5} объединен с R^{b1} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло; где циклоалкильная, карбоцикловая, гетероциклоалкильная, гетероцикловая, фенильная и гетероарильная части R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4}, R^{b5} и R^{b5'} замещены от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C_1 - C_4 алкил)₂;

R^{b6} представляет собой H или вместе с R^{b1} промежуточными атомами образуют карбоцикло или гетероцикло; и

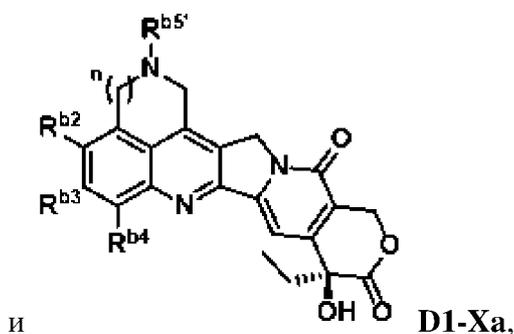
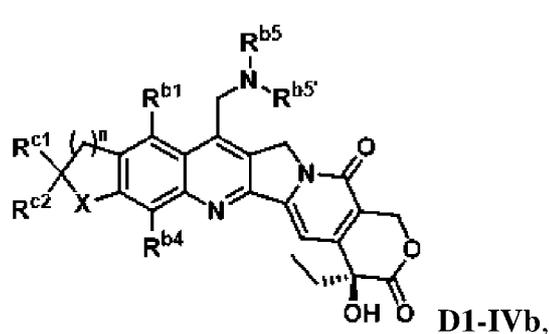
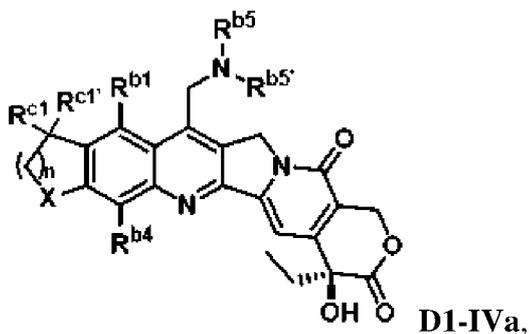
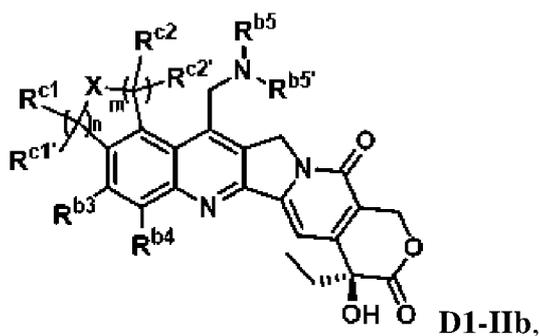
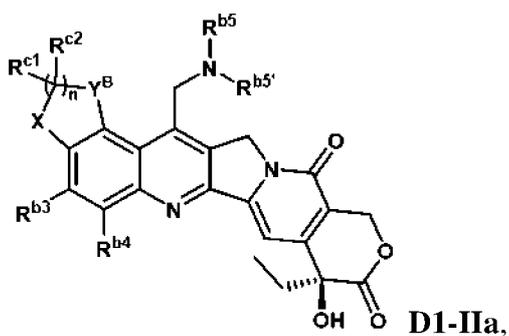
каждый из R^a и R^{a'} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкил-S(O)₂-, C_1 - C_6 алкил-C(O)-, C_1 - C_6 аминоалкил-C(O)- и C_1 - C_6 гидроксиалкил-C(O)-.

84. Соединение по п. 83 или его соль, причем соединение имеет формулу

выбранную из группы, состоящей из



85. Соединение по п. 83 или его соль, причем соединение имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из



и

где

каждый из X и Y^B независимо представляет собой O, S, S(O)₂, CR^xR^{x'} или NR^x;

каждый из R^x и R^{x'} независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ аминоалкил-C(O)-, C₁-C₆ алкил-C(O)-, C₁-C₆ гидроксиалкил-C(O)-, C₁-C₆ алкил-NH-C(O)- или C₁-C₆ алкил-S(O)₂-; и

каждый из m и n равен 1 или 2;

каждый из R^{c1}, R^{c1'}, R^{c2} и R^{c2'} независимо

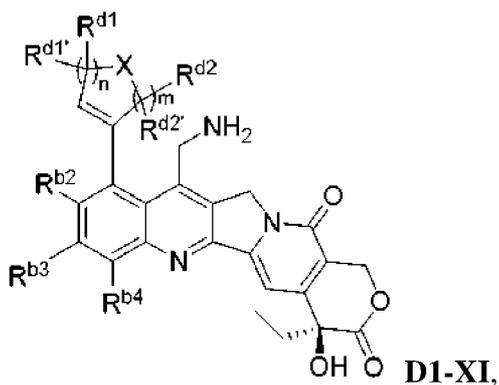
(i) выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ гидроксиалкила, C₁-C₆ аминоалкила, -OR^a, -NR^aR^{a'} и -SR^a, C₁-C₆ алкил-C(O)-, C₁-C₆ алкил-NR^a-C(O)- и C₁-C₆ алкил-S(O)₂-; или

(ii) вместе с R^{b1} и промежуточными атомами образуют 5- или 6-членный карбоцикло или гетероцикло; или

(iii) вместе с R^{x'} и промежуточными атомами образуют 3- или 6-членный карбоцикло или гетероцикло; и

если присутствуют m и n, то в сумме m+n равно 2 или 3.

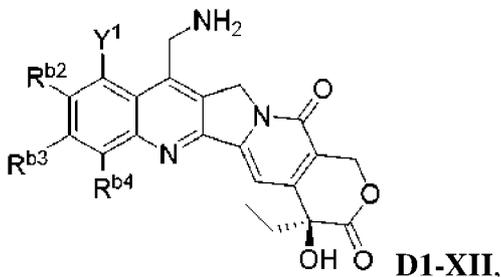
86. Соединение по п. 83 или его соль, причем соединение имеет формулу



или его соль, где

каждый из R^{d1} , $R^{d1'}$, R^{d2} и $R^{d2'}$, независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-OR^a$, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$, C_1 - C_6 алкил- $C(O)-$, C_1 - C_6 алкил- $NR^a-C(O)-$ и C_1 - C_6 алкил- $S(O)_2-$.

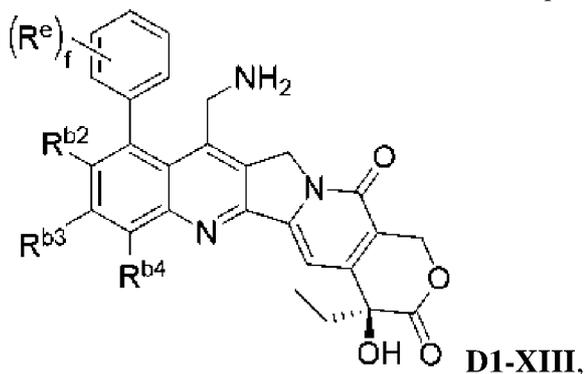
87. Соединение по п. 83 или его соль, причем соединение имеет формулу



или его соль, где

Y^1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 гидроксилалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 алкил- $S(O)_2-$.

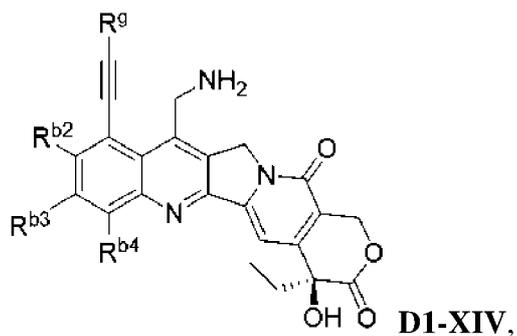
88. Соединение по п. 83 или его соль, причем соединение имеет формулу



или его соль, где

каждый из R^e независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гидроксилалкила, C_1 - C_6 алкил- $S(O)_2-$ и C_1 - C_6 алкил- $NR^a-C(O)-$; и f равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5..

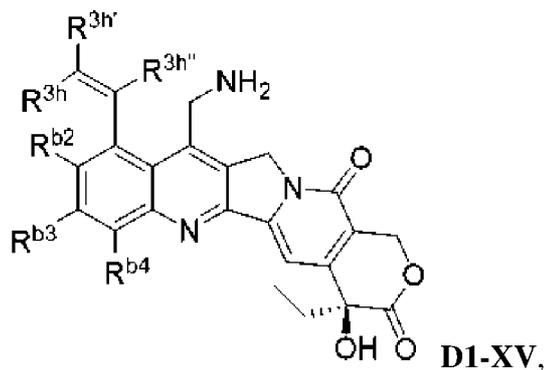
89. Соединение по п. 83 или его соль, причем соединение имеет формулу



или его соль, где

R^g представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или 3-8-членный гетероцикл.

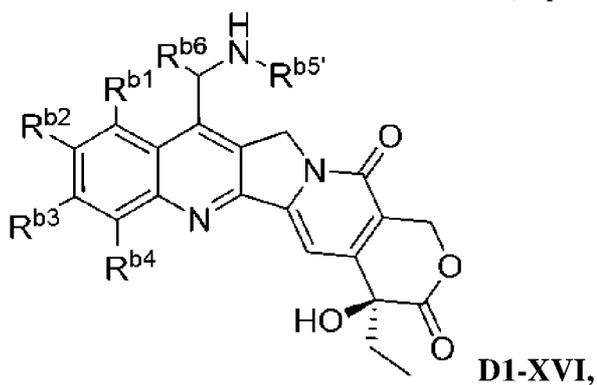
90. Соединение по п. 83 или его соль, причем соединение имеет формулу



или его соль, где

каждый из R^{3h} , $R^{3h'}$ и $R^{3h''}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_1 - C_6 аминоалкила, $-C(O)-C_1-C_6$ алкила, $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила, $-C(O)NH-C_1-C_6$ алкила, C_6-C_{10} арила, $-C_6-C_{10}$ арил- C_1-C_6 алкила и $-C_6-C_{10}$ арил- C_1-C_6 алкокси; каждый независимо замещен C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, $-OR^a$, $-NR^aR^a$ и $-SR^a$.

91. Соединение по п. 83 или его соль, причем соединение имеет формулу



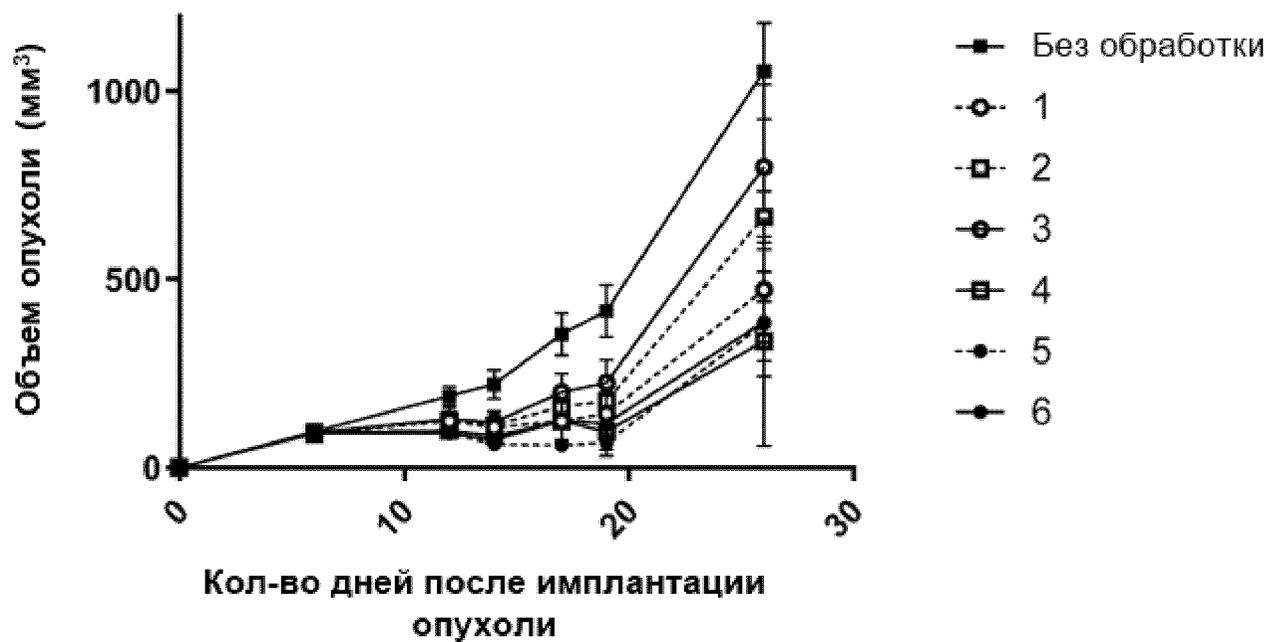
или его соль.

92. Соединение из Таблицы I или Таблицы 2 или его соль.

По доверенности

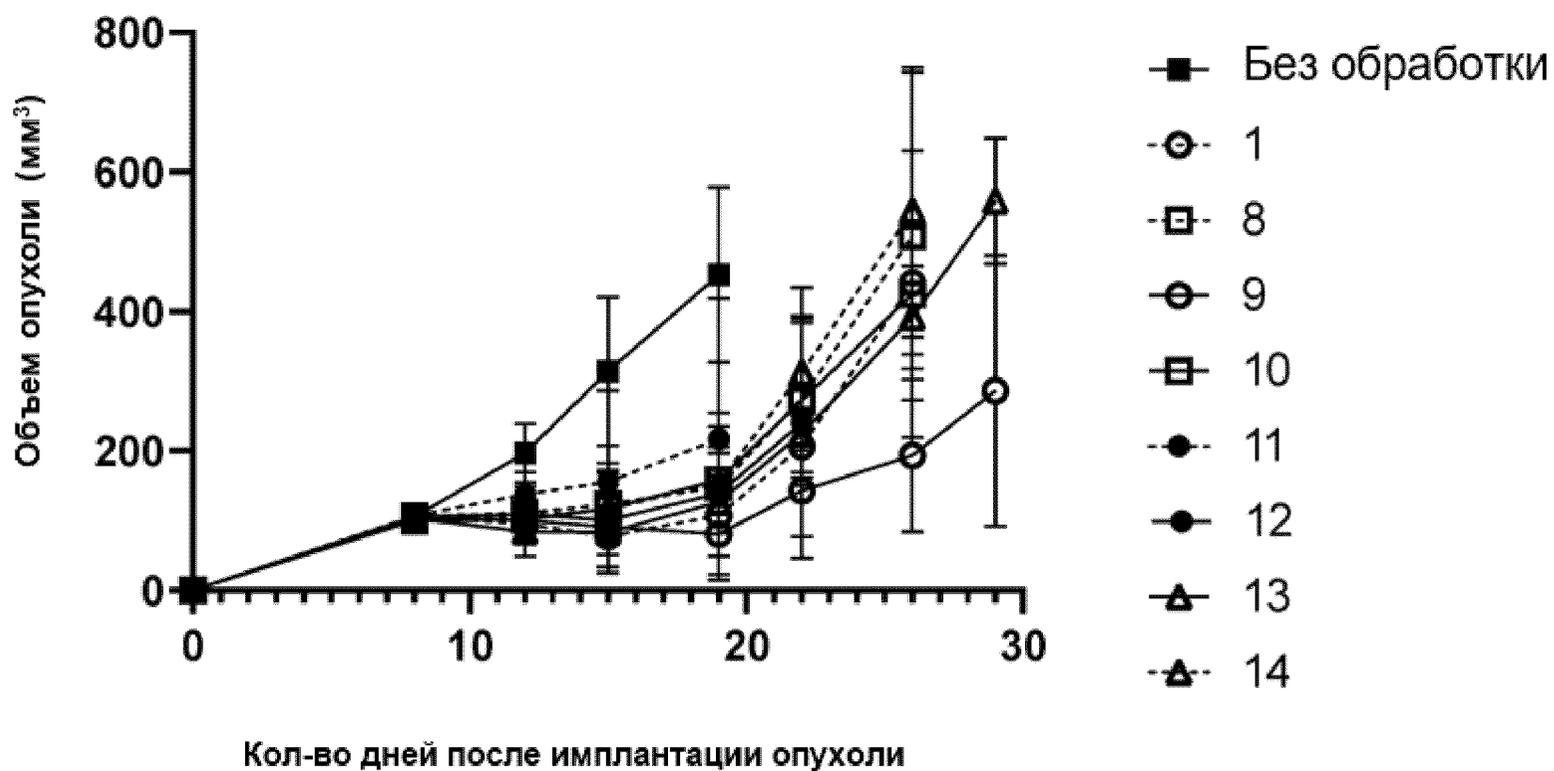
Эффективность ADC в ксенотрансплантате рака поджелудочной железы

ФИГ. 1А



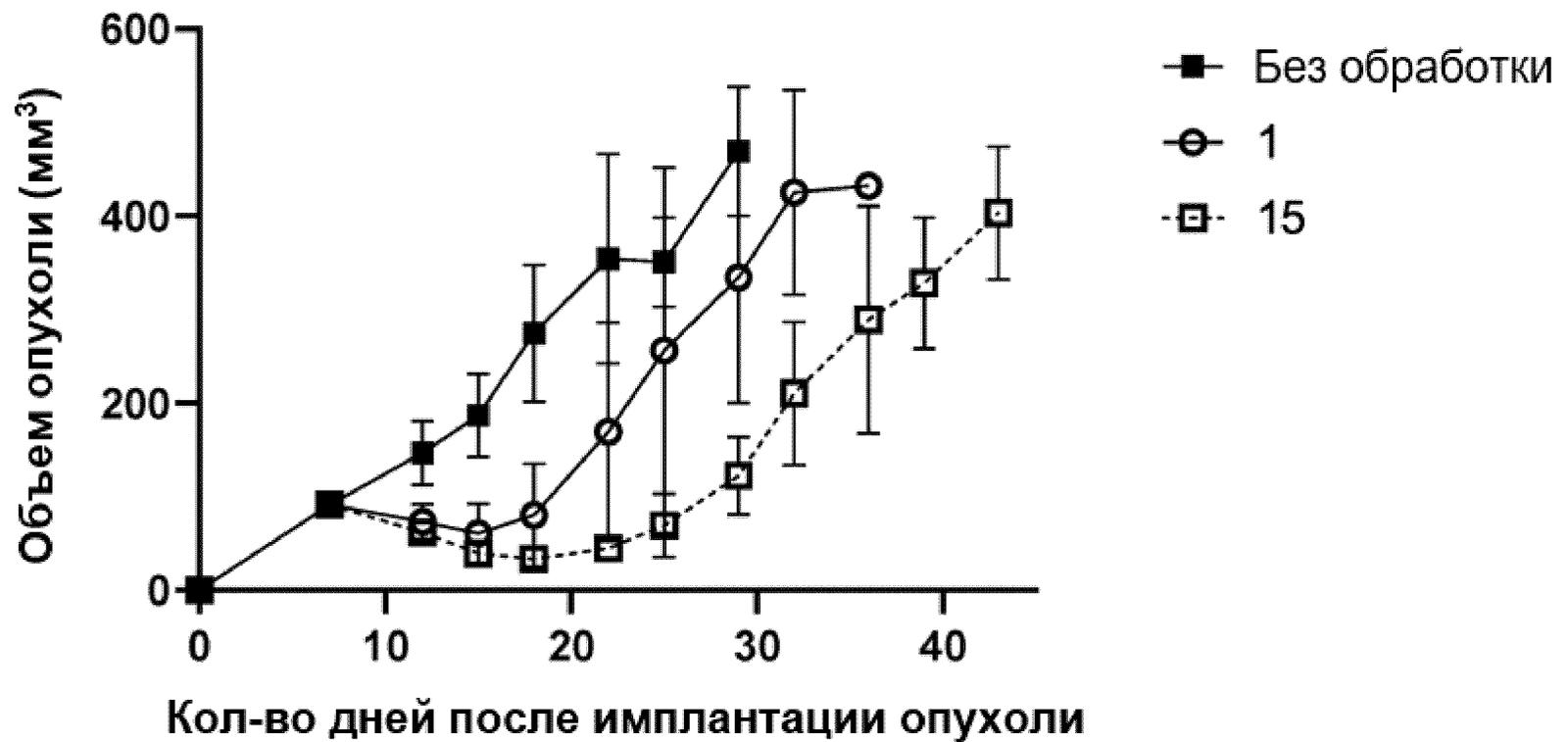
Эффективность ADC в ксенотрансплантате рака поджелудочной железы

ФИГ. 1В



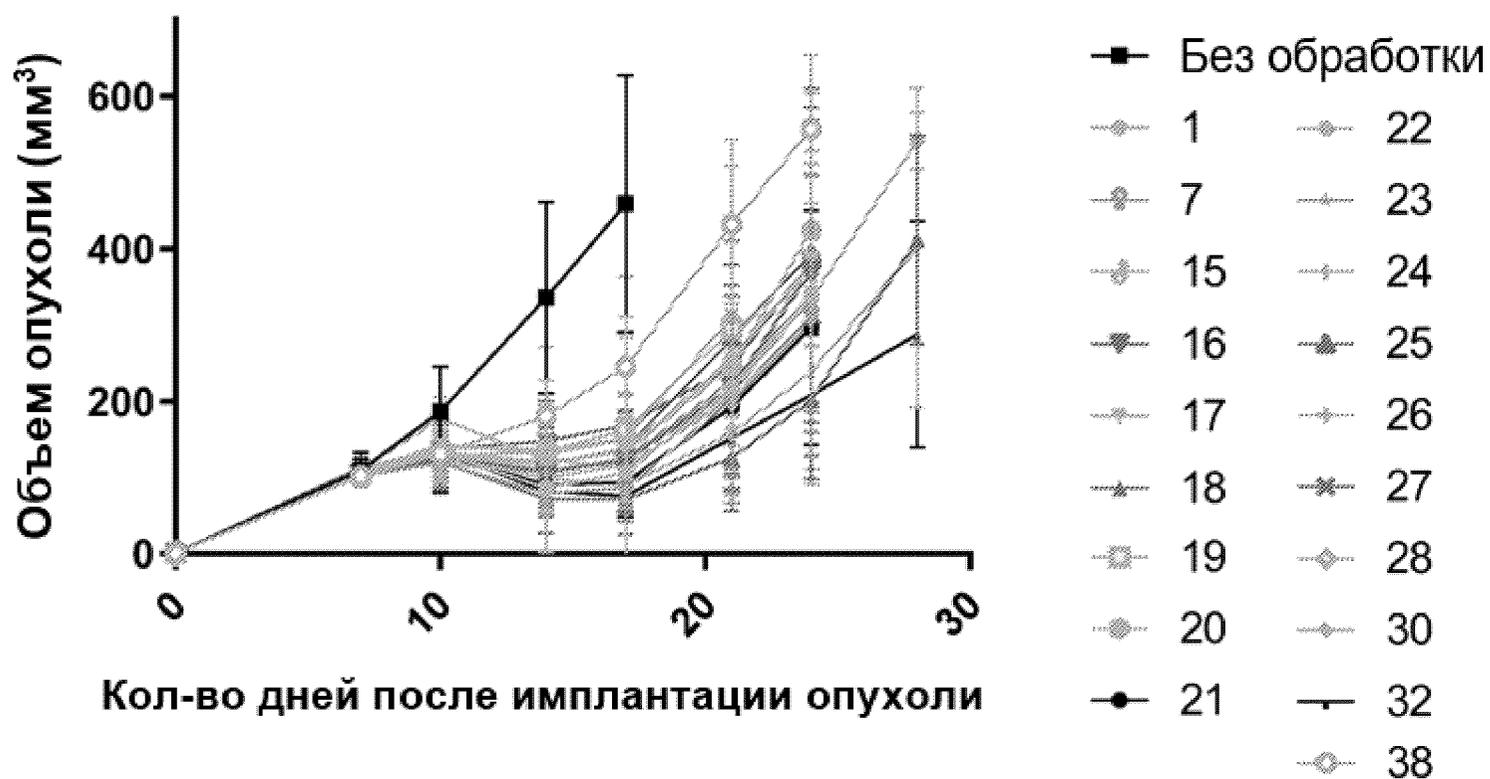
Эффективность ADC в ксенотрансплантате
рака поджелудочной железы

ФИГ. 1С

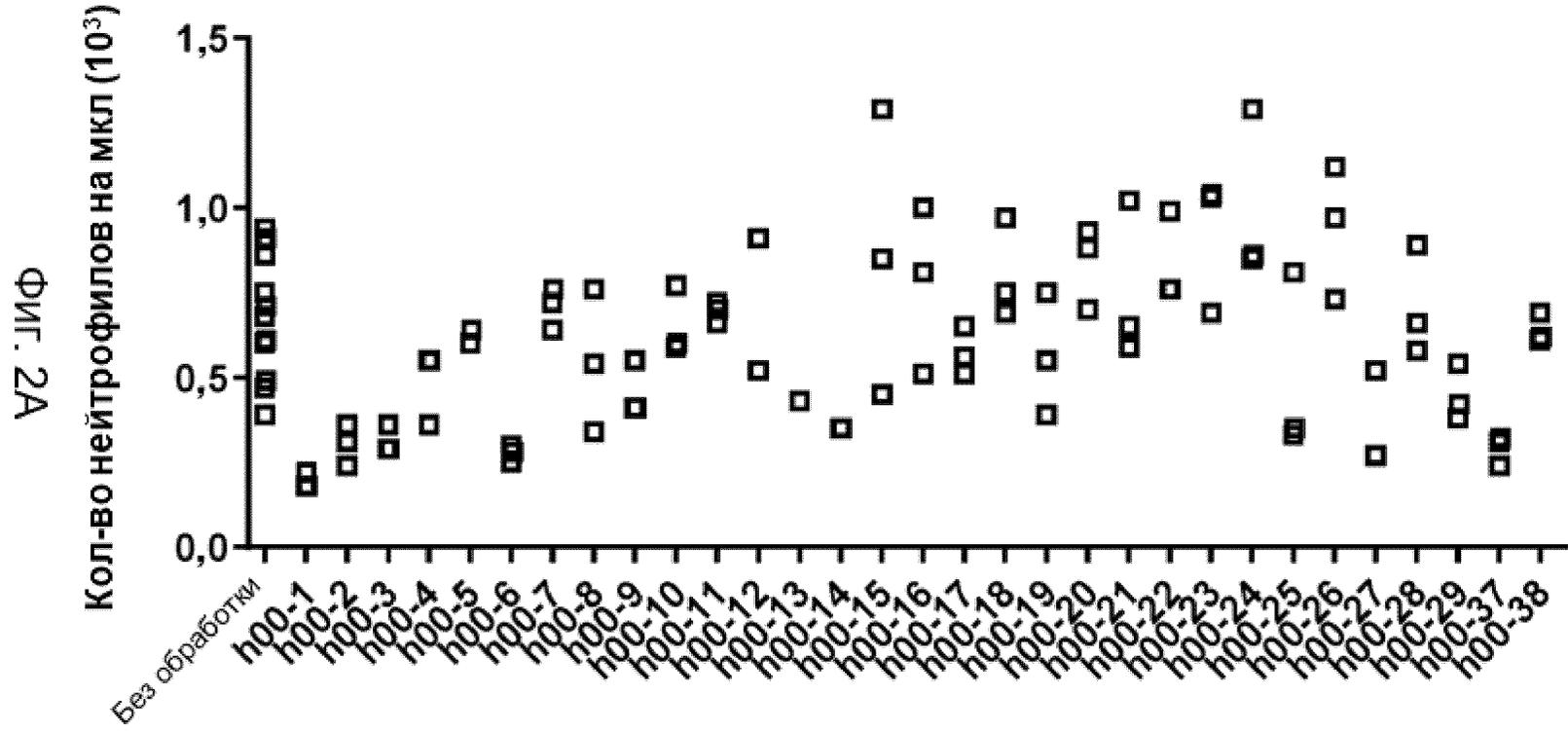


Эффективность ADC в ксенотрансплантате рака поджелудочной железы

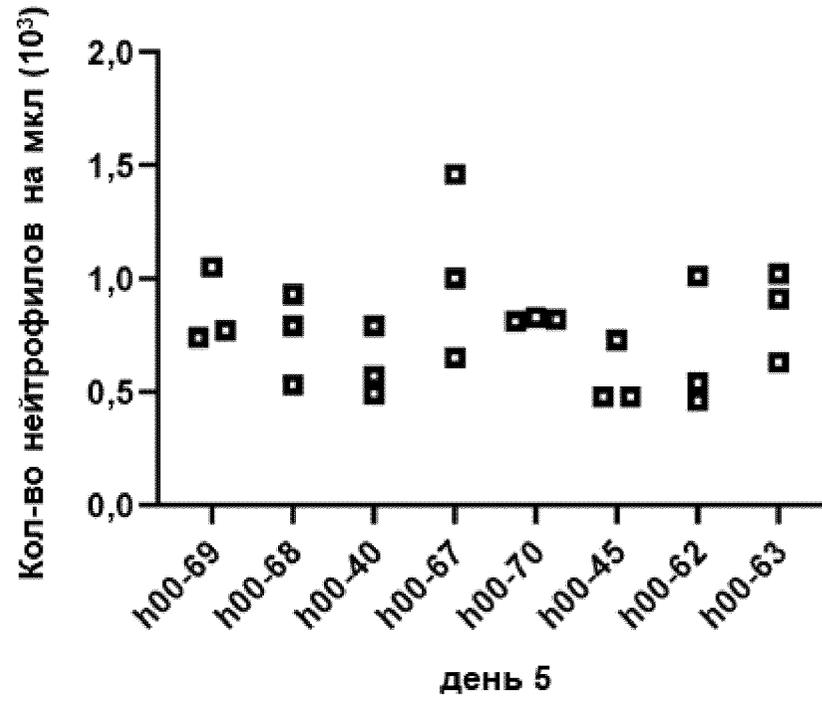
ФИГ. 1D



Истощение нейтрофилов несвязывающими ADC у крыс



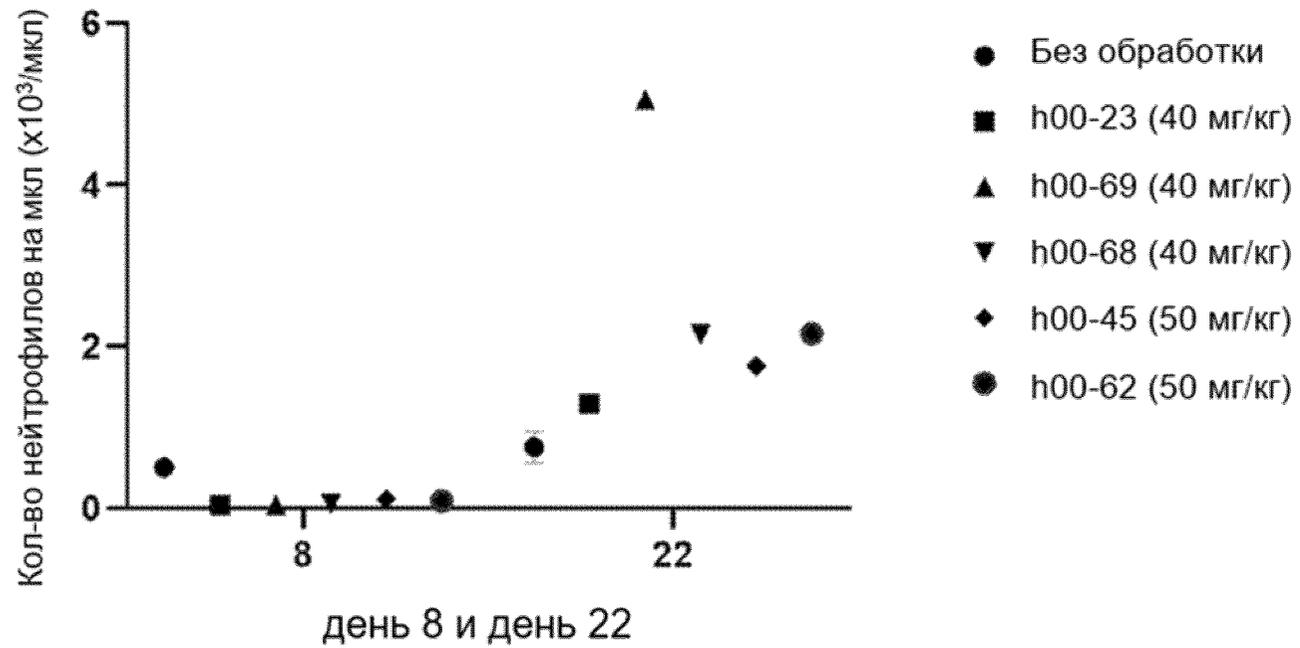
Истощение нейтрофилов несвязывающими ADC у крыс



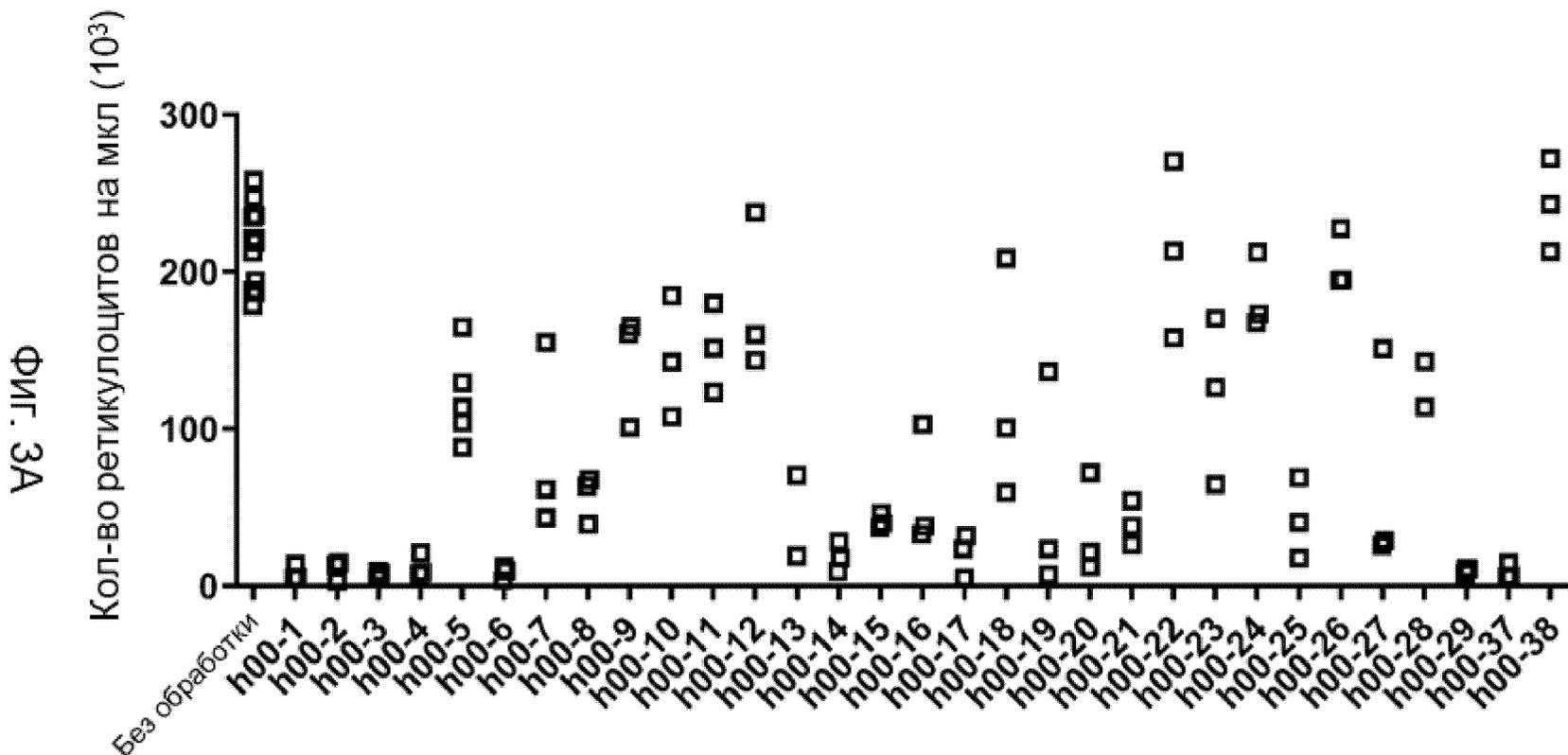
ФИГ. 2В

Истощение нейтрофилов ненацеленными трипептидными ADC после введения крысам в наибольшей переносимой дозе

ФИГ. 2С

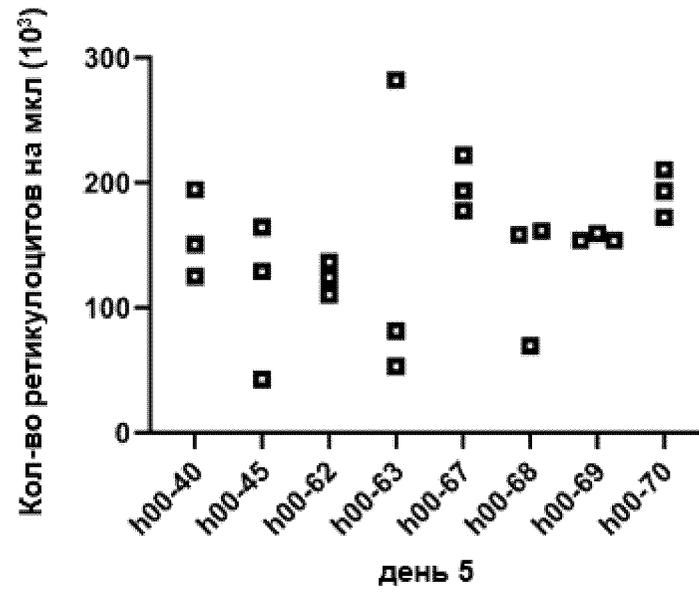


Истощение ретикулоцитов несвязывающими ADC у крыс

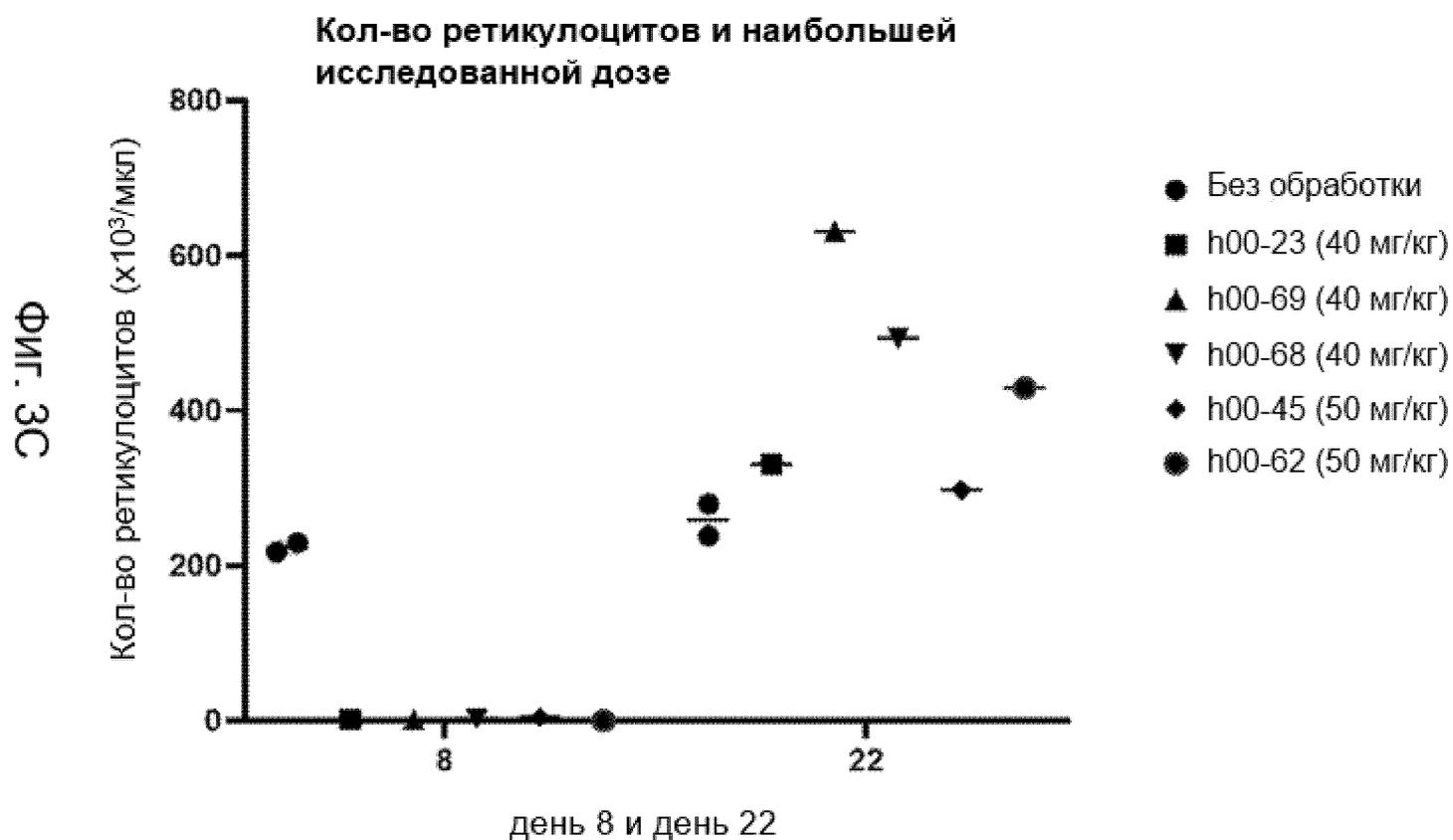


Истощение ретикулоцитов несвязывающими ADC у крыс

Фиг. 3В

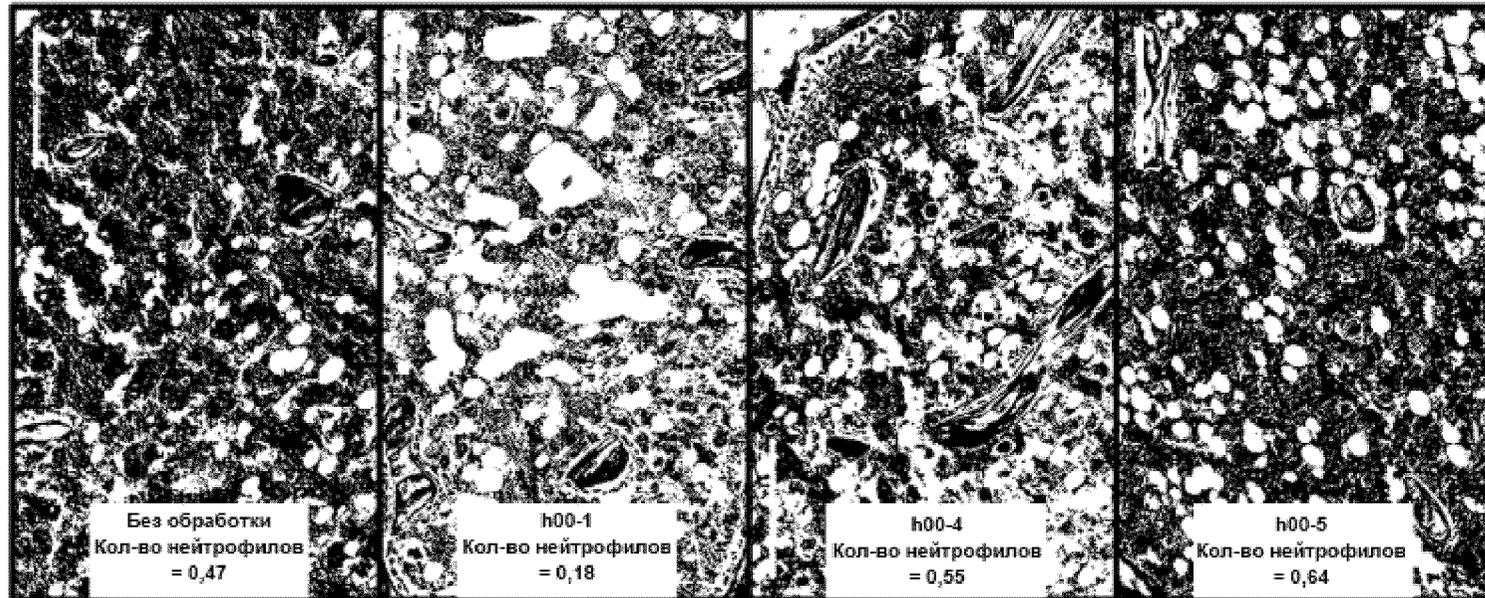


Истощение ретикулоцитов ненацеленными трипептидными ADC после введения крысам в наибольшей переносимой дозе



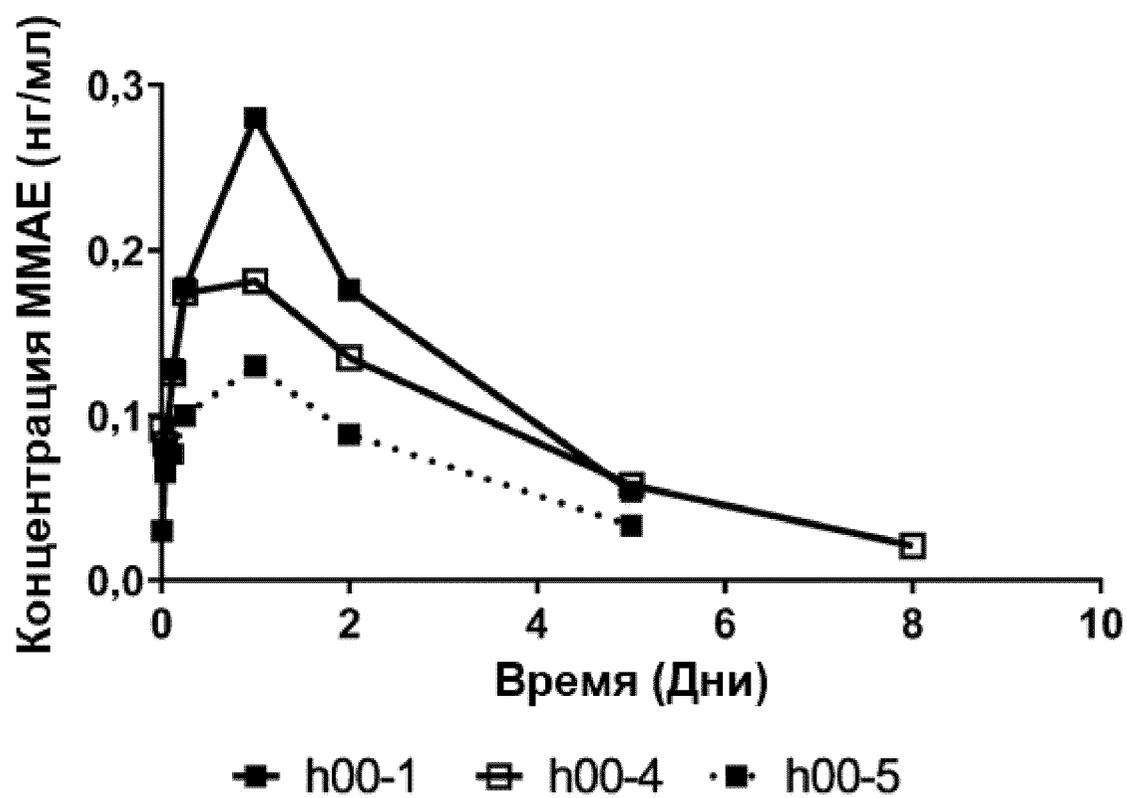
Токсичность для костного мозга со стороны
несвязывающих ADC у крыс

ФИГ. 4

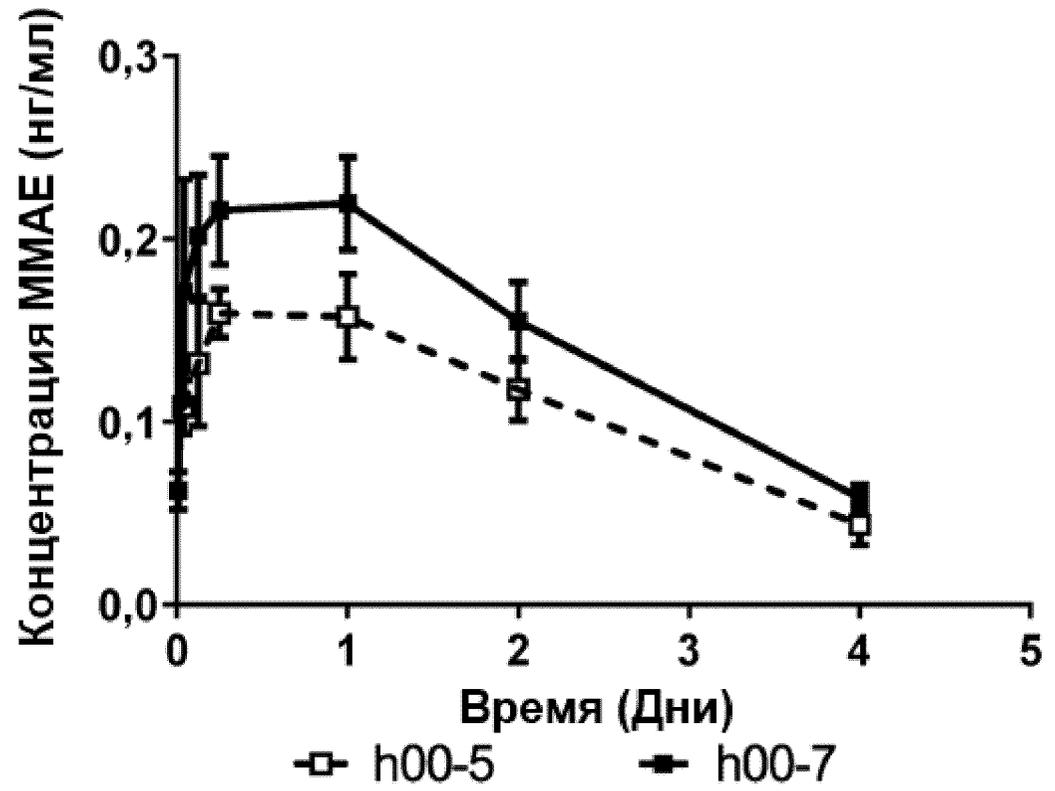


Концентрация ММАЕ в плазме крыс

ФИГ. 5А

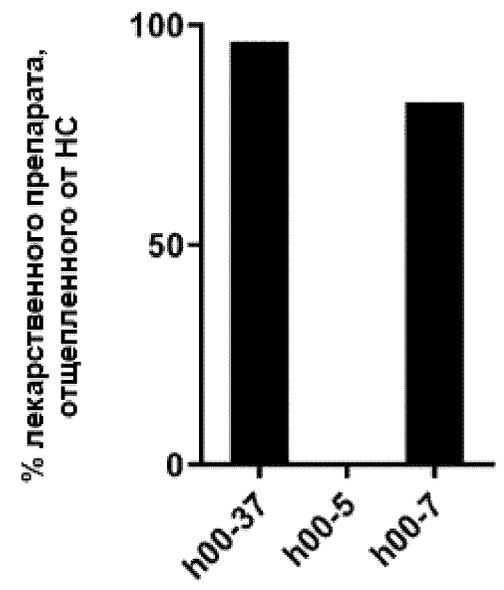


Концентрация MMAE в плазме крыс



Фиг. 5В

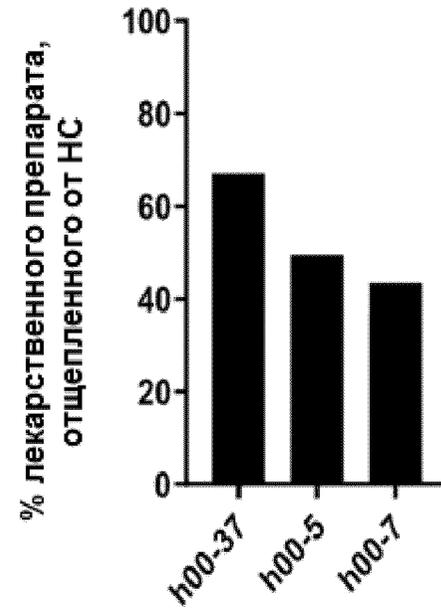
Процент лекарственного препарата, отщепленного от тяжелой цепи
ненацеленных ADC in vitro эластазой нейтрофилов



Фиг. 6A

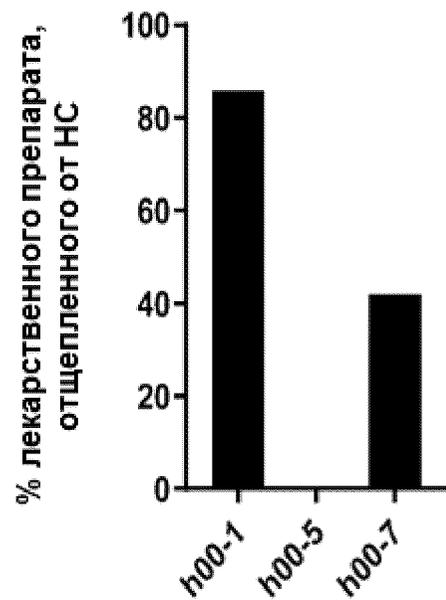
Процент лекарственного препарата, отщепленного от тяжелой цепи ненацеленных ADC in vitro катепсином В

Фиг. 6В



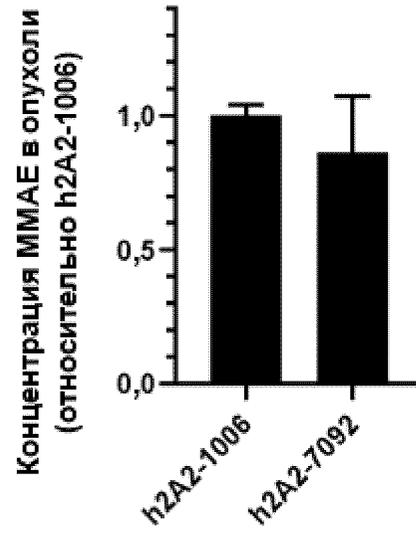
Процент лекарственного препарата, отщепленного от тяжелой цепи ненацеленных ADC in vitro катепсином В

Фиг. 6С

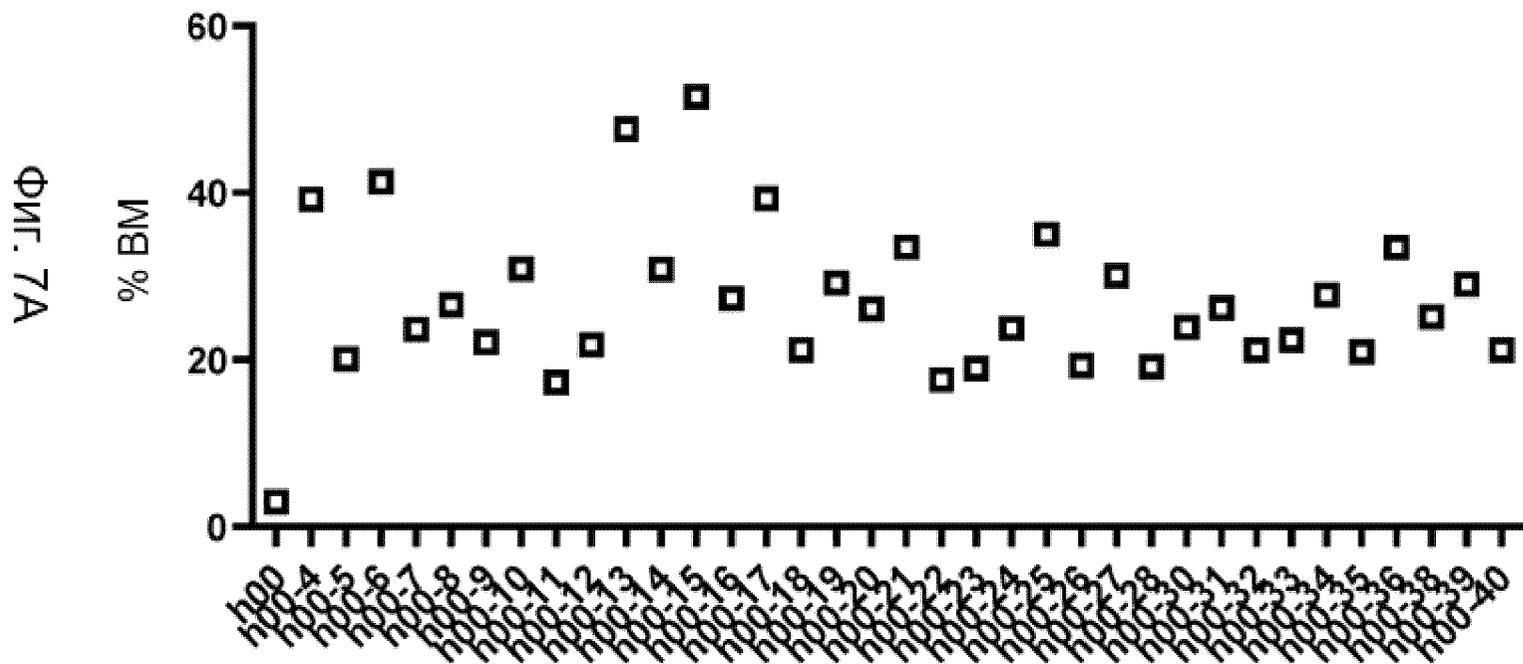


ФИГ. 6D

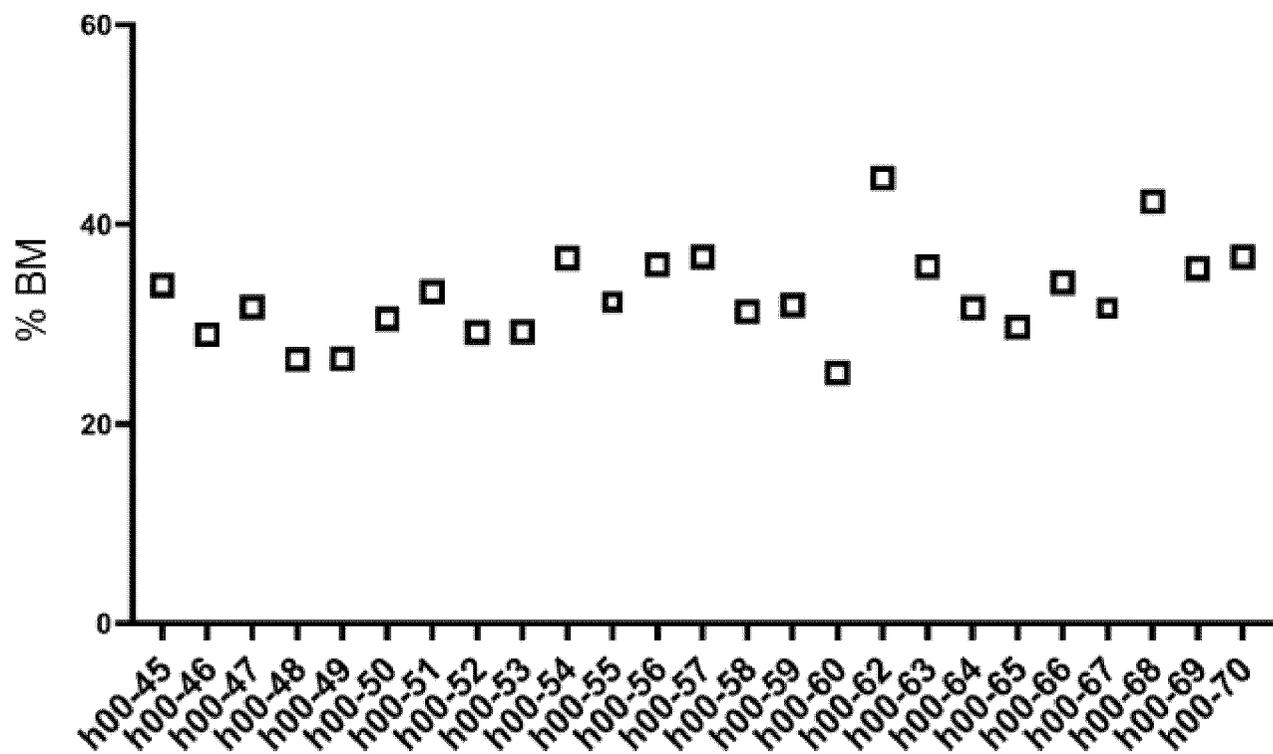
Свободный опухолевый MMAE по эффективности ADC в ксенотрансплантате рака поджелудочной железы



Агрегация ненацеленных ADC после инкубации в плазме крыс в течение 96 ч



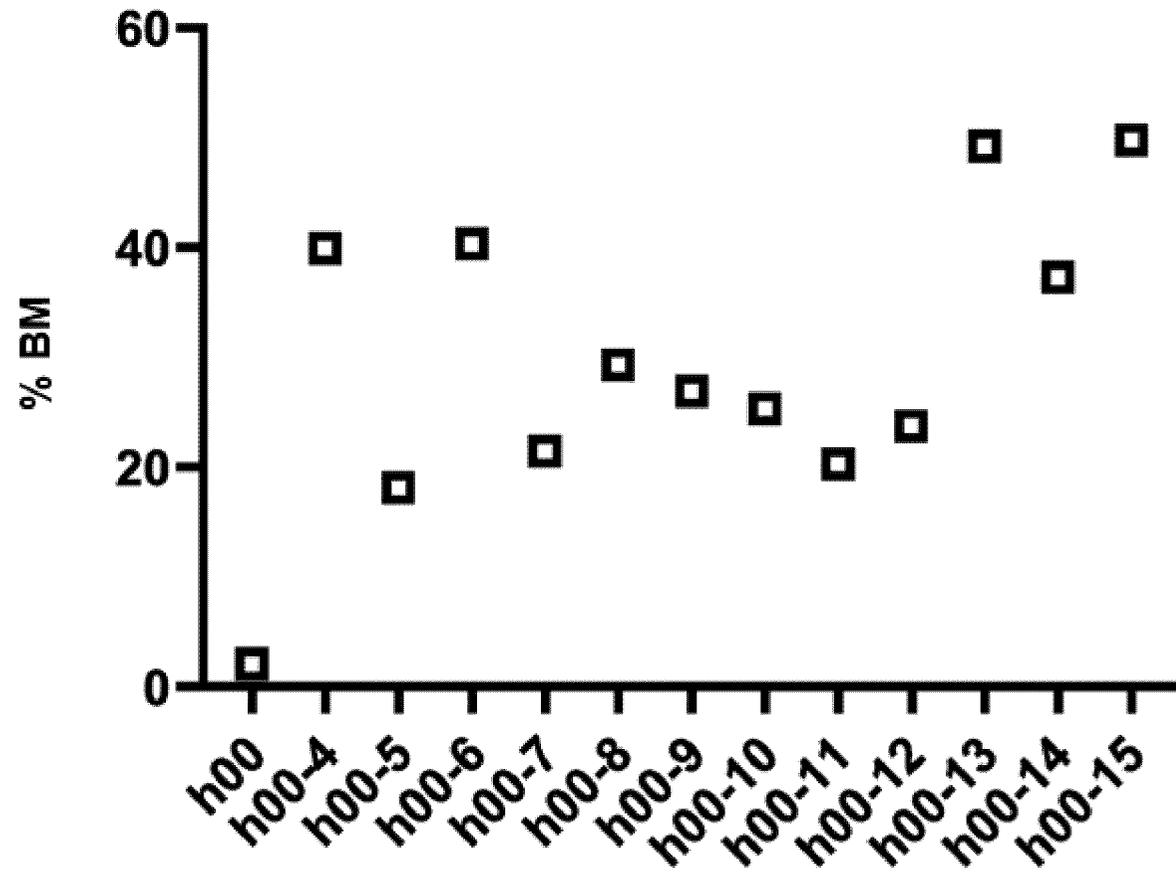
Агрегация ненацеленных ADC после инкубации в
плазме крыс в течение 96 ч



Фиг. 7В

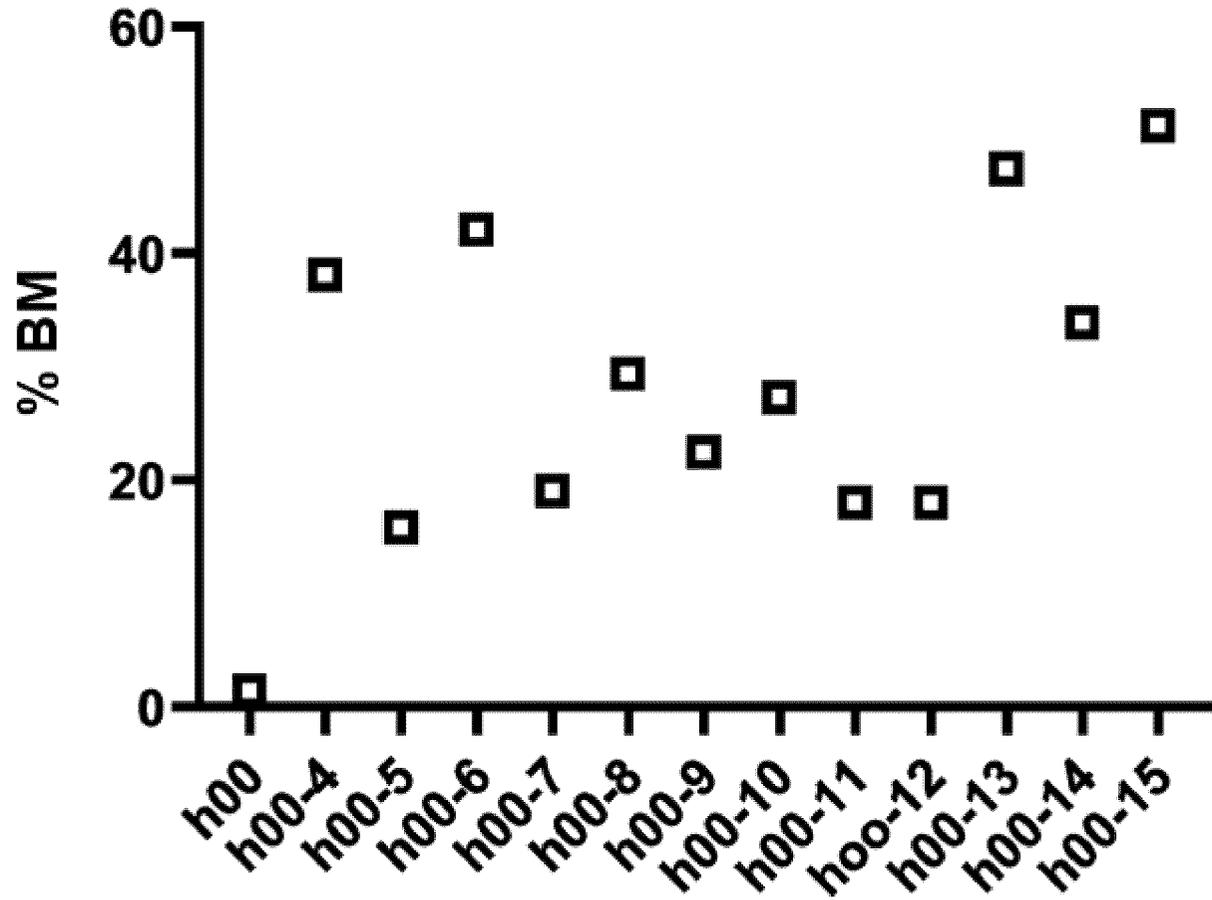
Агрегация ненацеленных ADC после инкубации в плазме яванских макаков в течение 96 ч

Фиг. 8



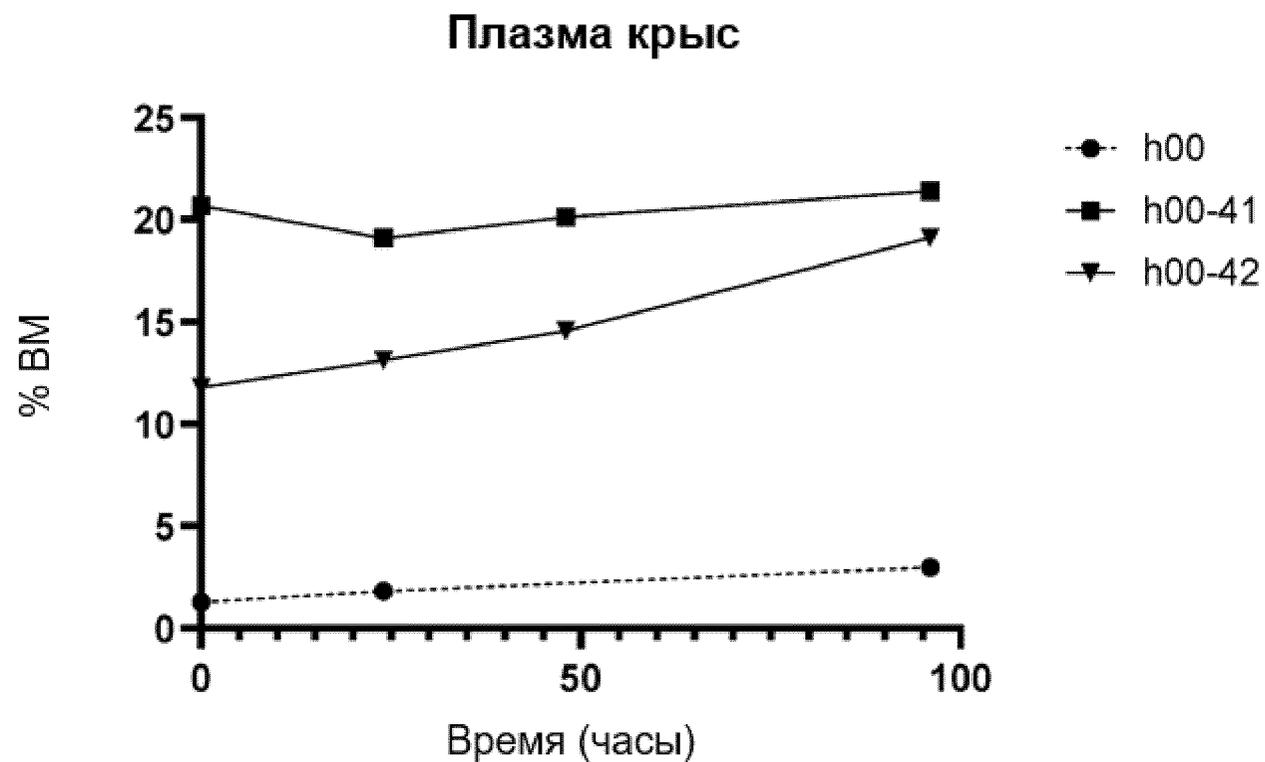
Агрегация ненацеленных ADC после инкубации в
плазме человека в течение 96 ч

Фиг. 9



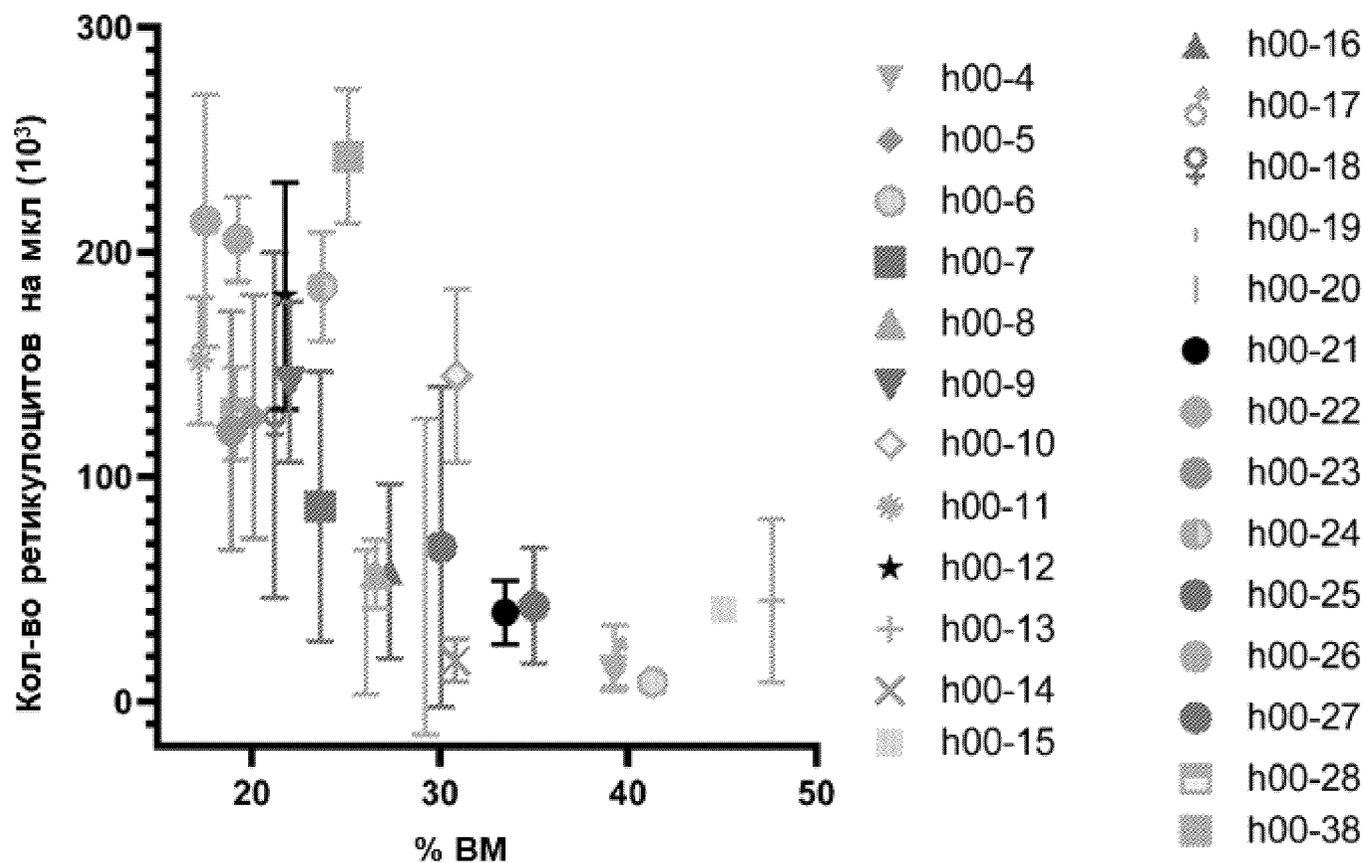
Агрегация ненацеленных ADC MMAF после инкубации в плазме крыс

Фиг. 10



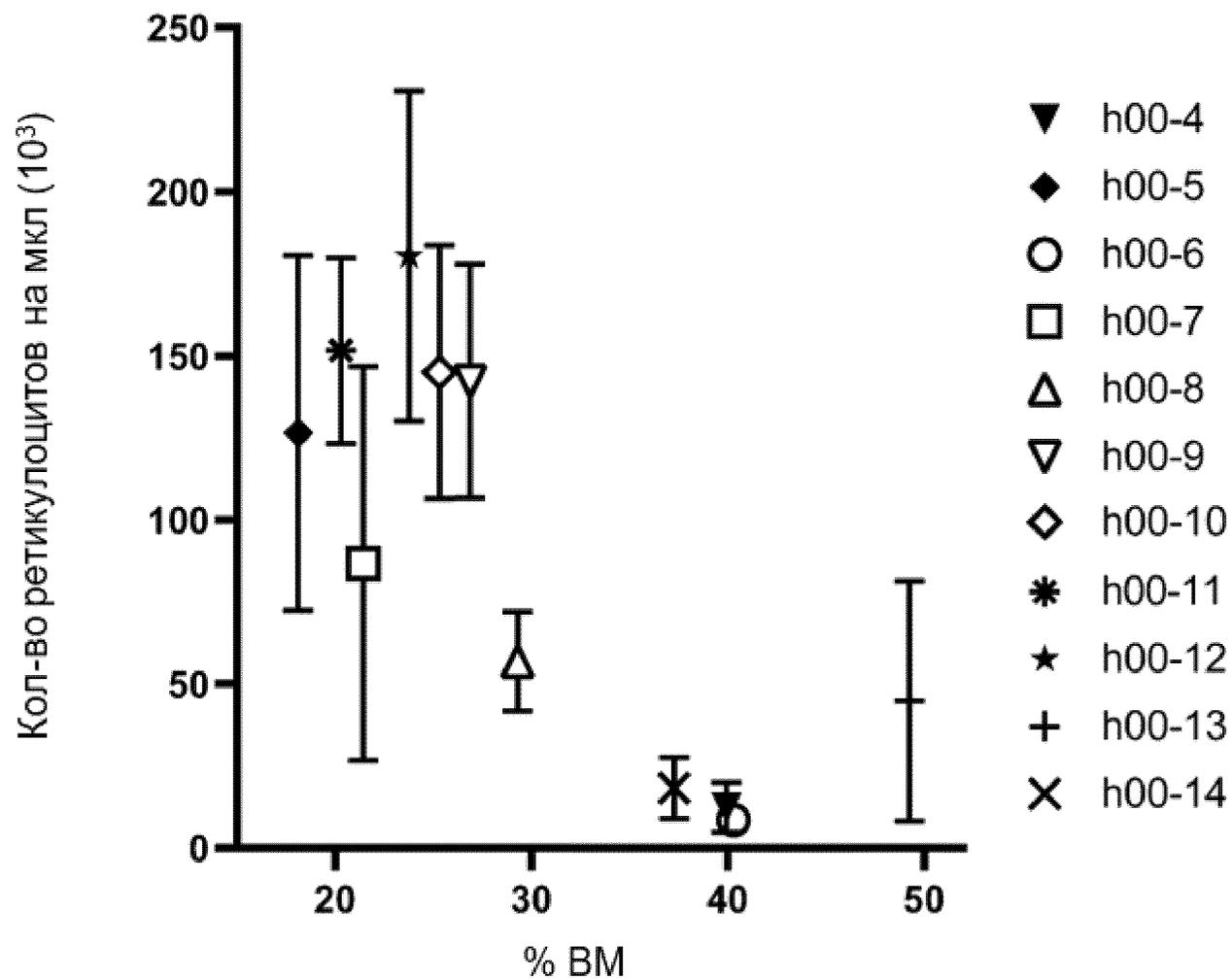
Связь истощения ретикулоцитов ненацеленными ADC у крыс и агрегации ADC в плазме крыс после 96 ч инкубации

ФИГ. 11



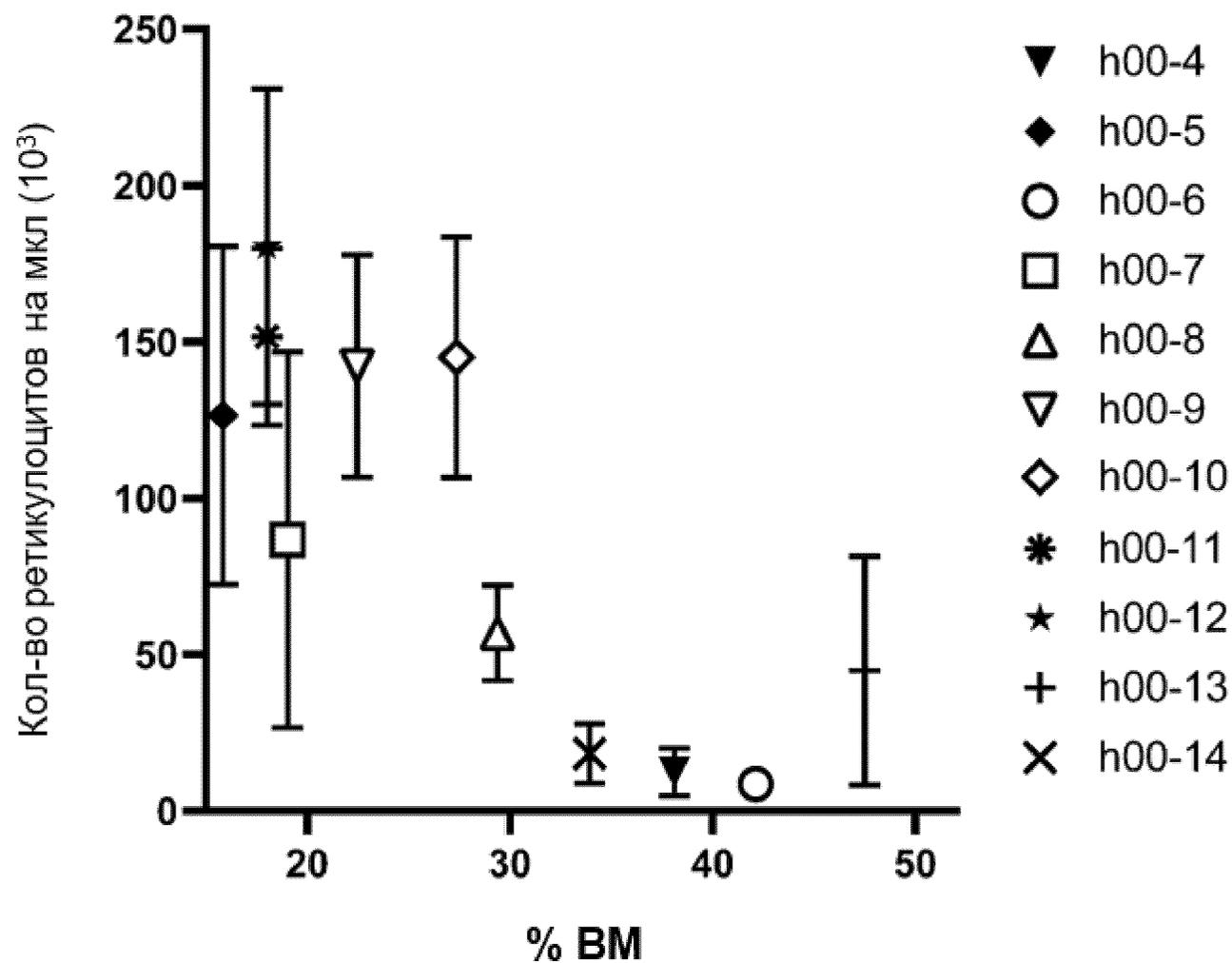
Связь истощения ретикулоцитов ненацеленными ADC у крыс и агрегации ADC в плазме яванского макака после 96 ч инкубации

Фиг. 12



Связь истощения ретикулоцитов ненацеленными ADC у крыс и агрегации ADC в плазме человека после 96 ч инкубации

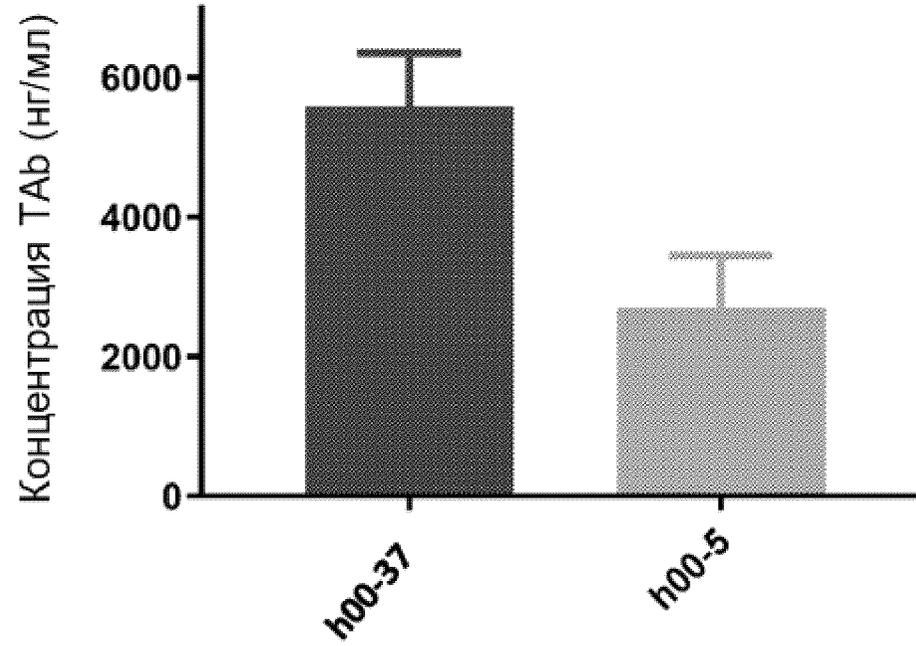
Фиг. 13



25/43

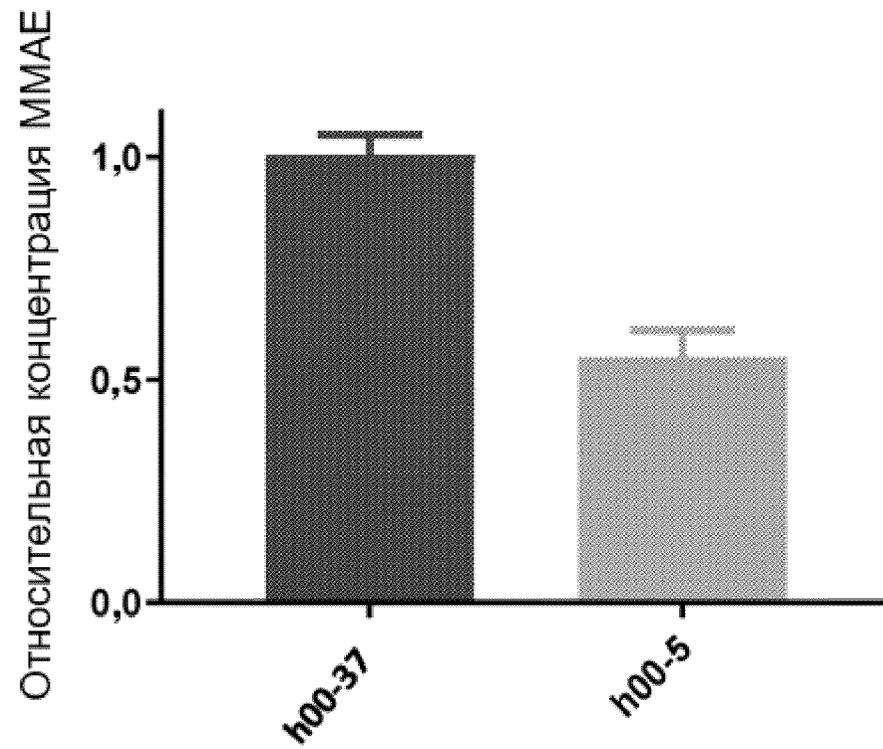
Концентрация антитела во внеклеточном компартменте костного мозга крыс, которым вводили ненацеленные ADC

Фиг. 14



26/43

Количество свободного MMAE костном мозге крыс, которым вводили
ненацеленные ADC

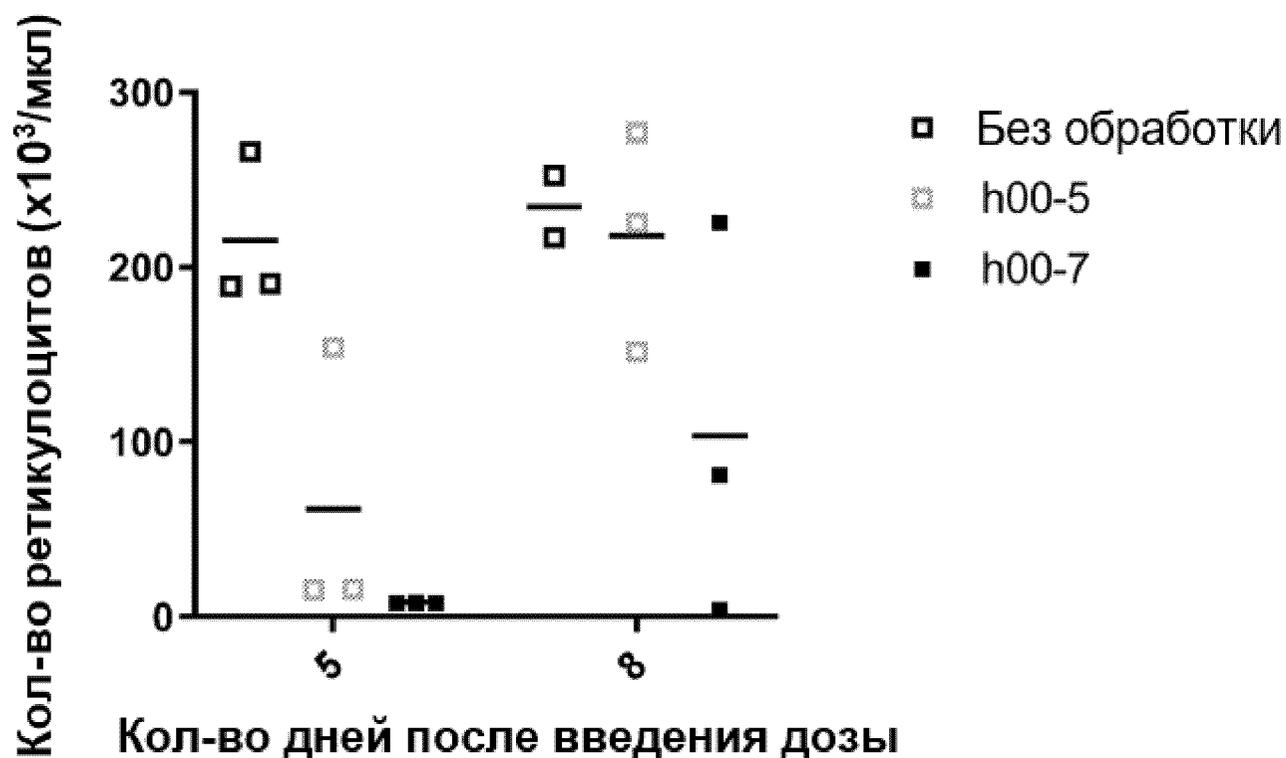


Фиг. 15

27/43

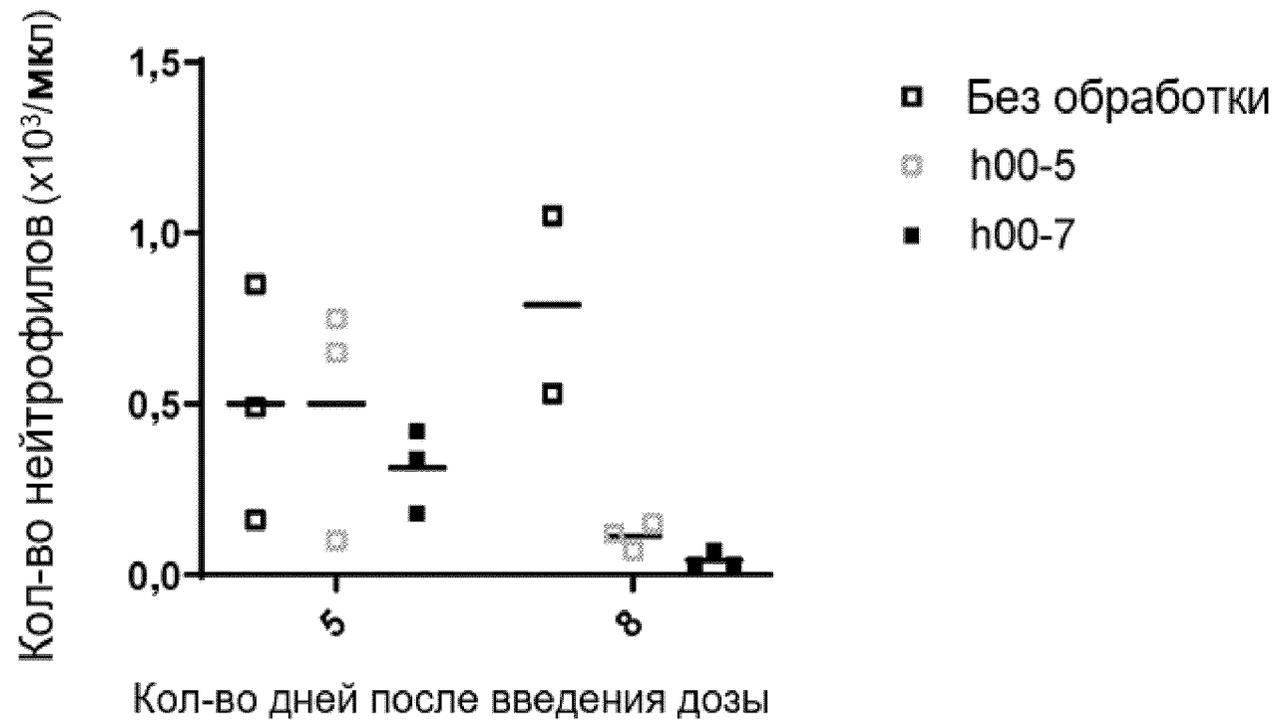
Истощение ретикулоцитов ненацеленными трипептидными ADC после введения крысам при 20 мг/кг

Фиг. 16



Истощение нейтрофилов ненацеленными трипептидными ADC после введения крысам при 20 мг/кг

Фиг. 17

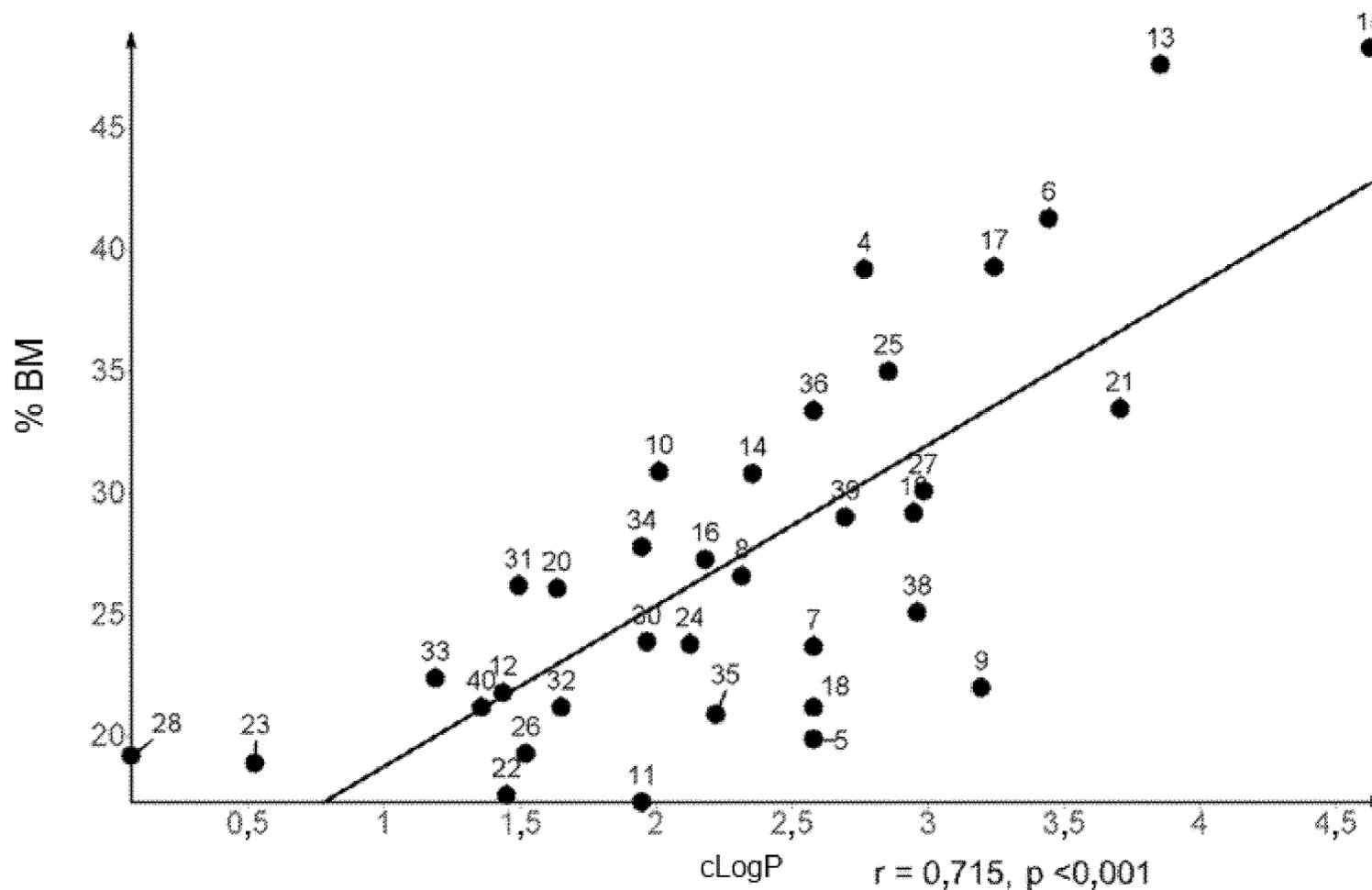


Гистология костной ткани после введения ненацеленных трипептидных ADC крысам при 20 мг/кг

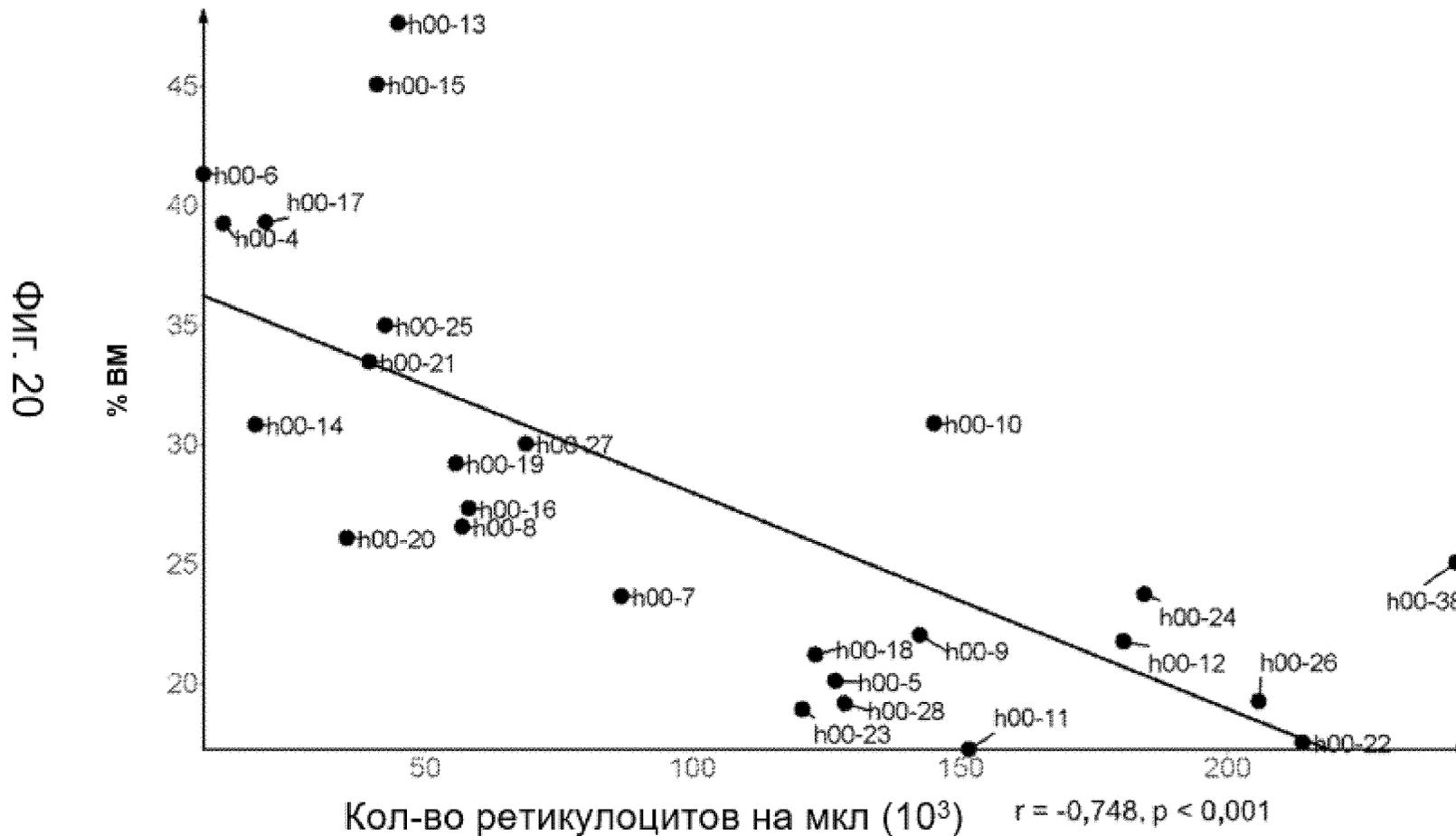
ТКАНЬ	День после введения дозы	№ животного	h00-5						h00-7					
			5	5	5	8	8	8	5	5	5	8	8	8
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
КОСТНЫЙ МОЗГ, БЕДРО, истощение			3	3	3	1	2	-	4	4	4	3	2	1
КОСТНЫЙ МОЗГ, ГРУДИНА, истощение			3	3	3	-	2	NE	4	4	4	3	2	-

Корреляция между cLogP линкеров и агрегацией соответствующего h00-конъюгата в плазме крыс после 96 ч инкубации (выраженной как % BM = % высокомолекулярных фракций)

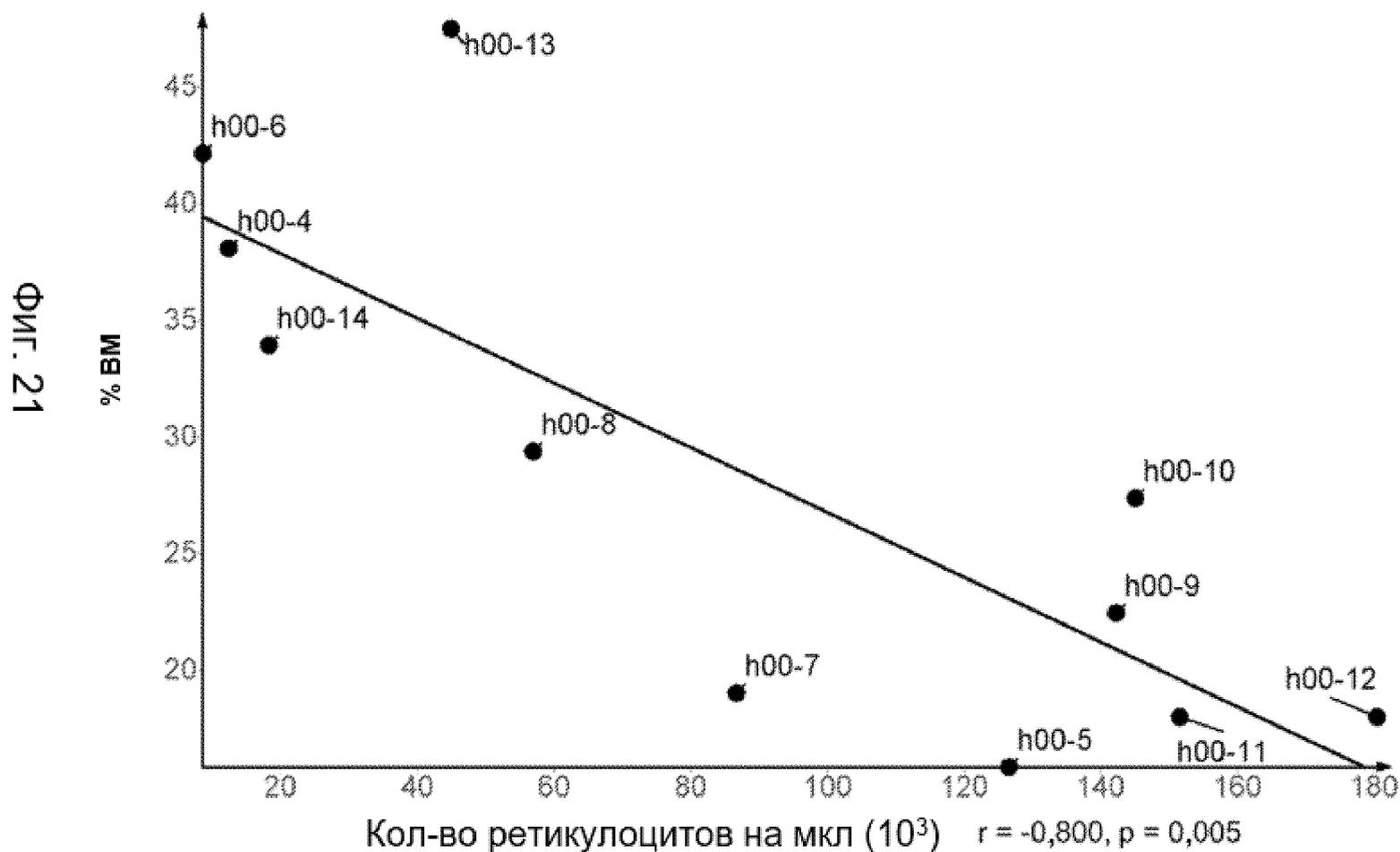
Фиг. 19



Корреляция между истощением ретикулоцитов, вызванным ненацеленными ADC у крыс, и агрегацией ADC в плазме крысы после 96 ч инкубации (выраженной как % BM = % высокомолекулярных фракций)

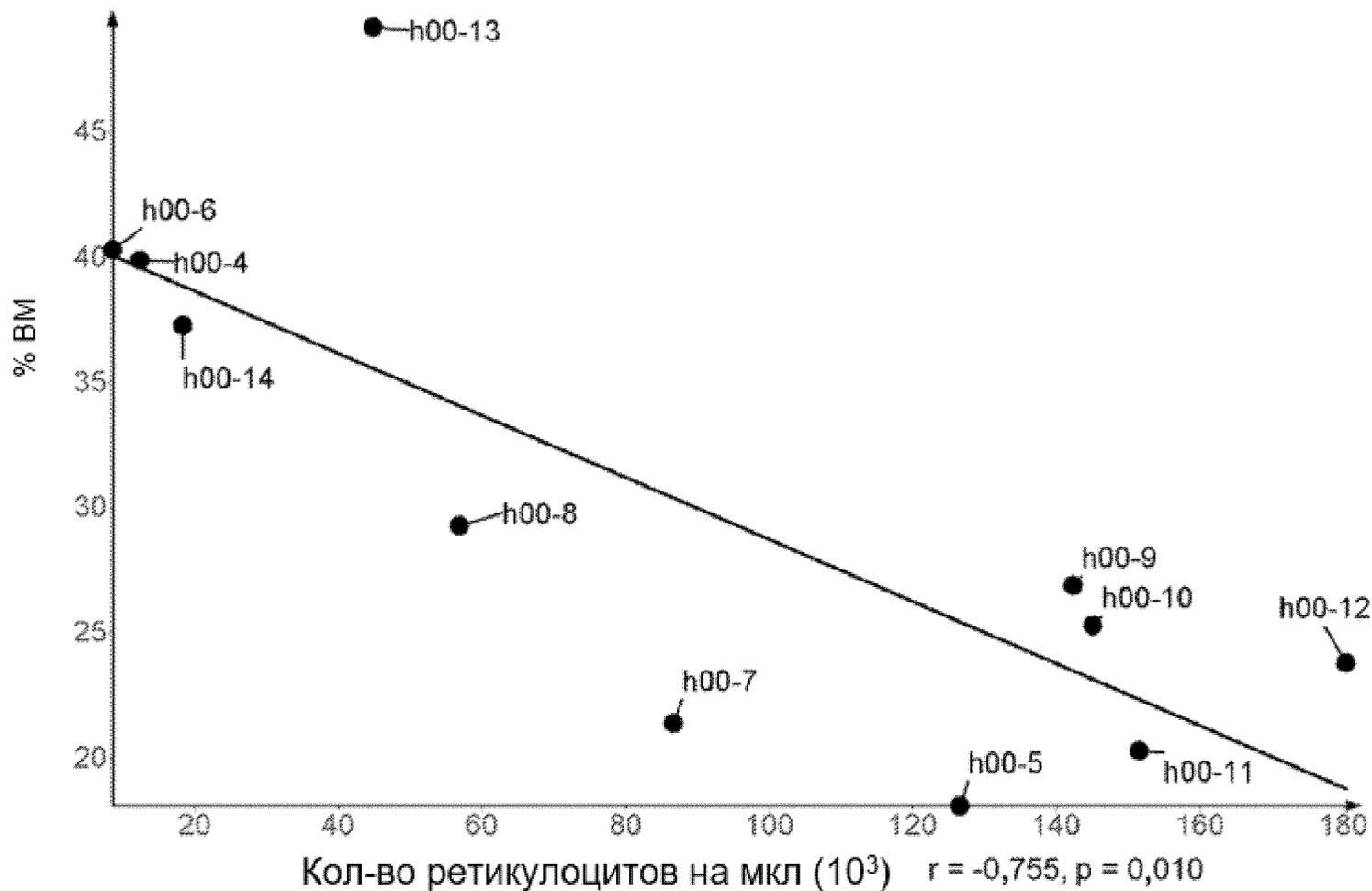


Корреляция между истощением ретикулоцитов, вызванным ненацеленными ADC у крыс, и агрегацией ADC в плазме человека после 96 ч инкубации (выраженной как % BM = % высокомолекулярных фракций)



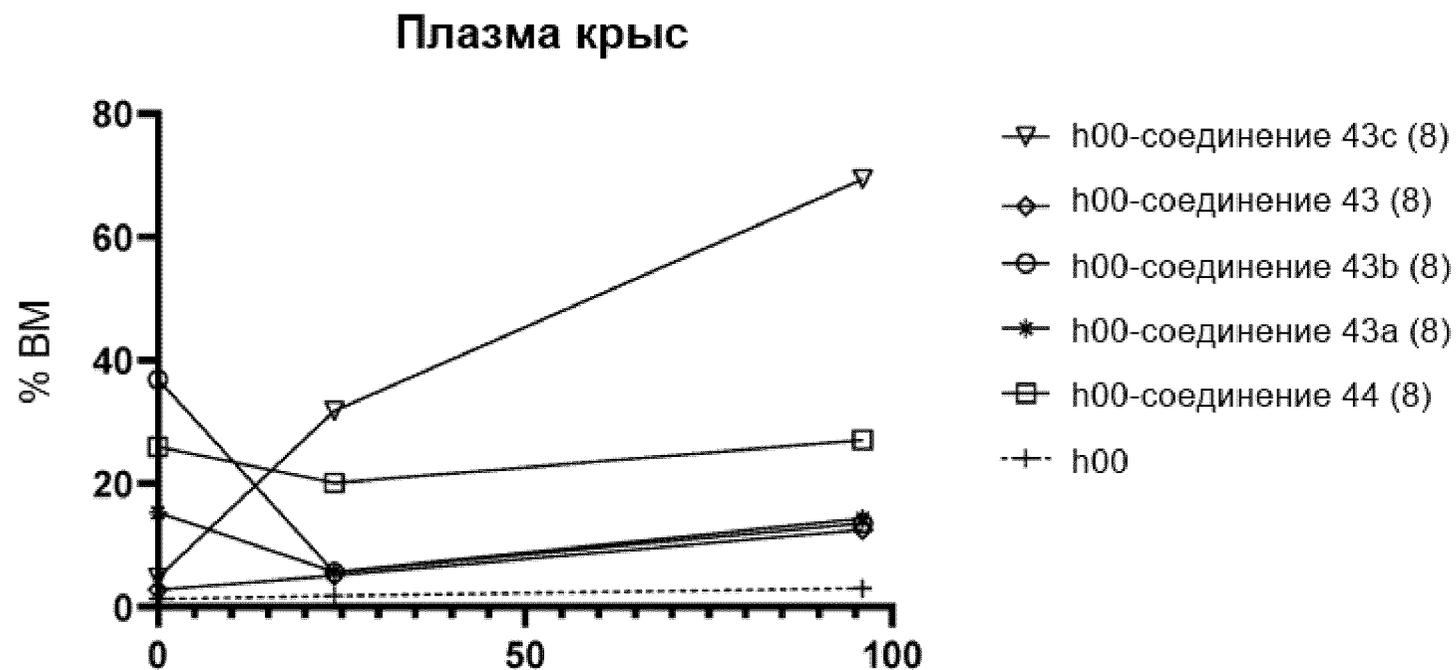
Корреляция между истощением ретикулоцитов, вызванным ненацеленными ADC у крыс, и агрегацией ADC в плазме яванского макака после 96 ч инкубации (выраженной как % BM = % высокомолекулярных фракций)

ФИГ. 22



Агрегация в плазме выбранных ADC в течение времени - (% ВМ = % высокомолекулярных фракций)

Фиг. 23

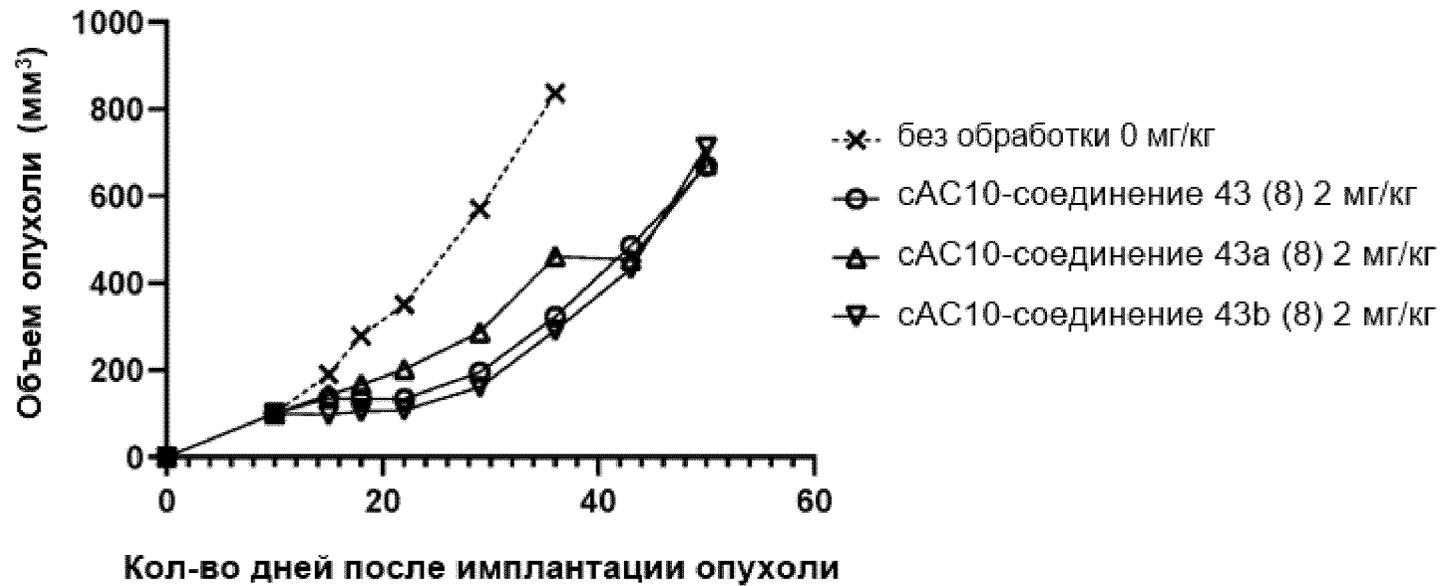


35/43

Размер опухоли после обработки ADC (одна доза в 10 дней, 2 мг/кг)

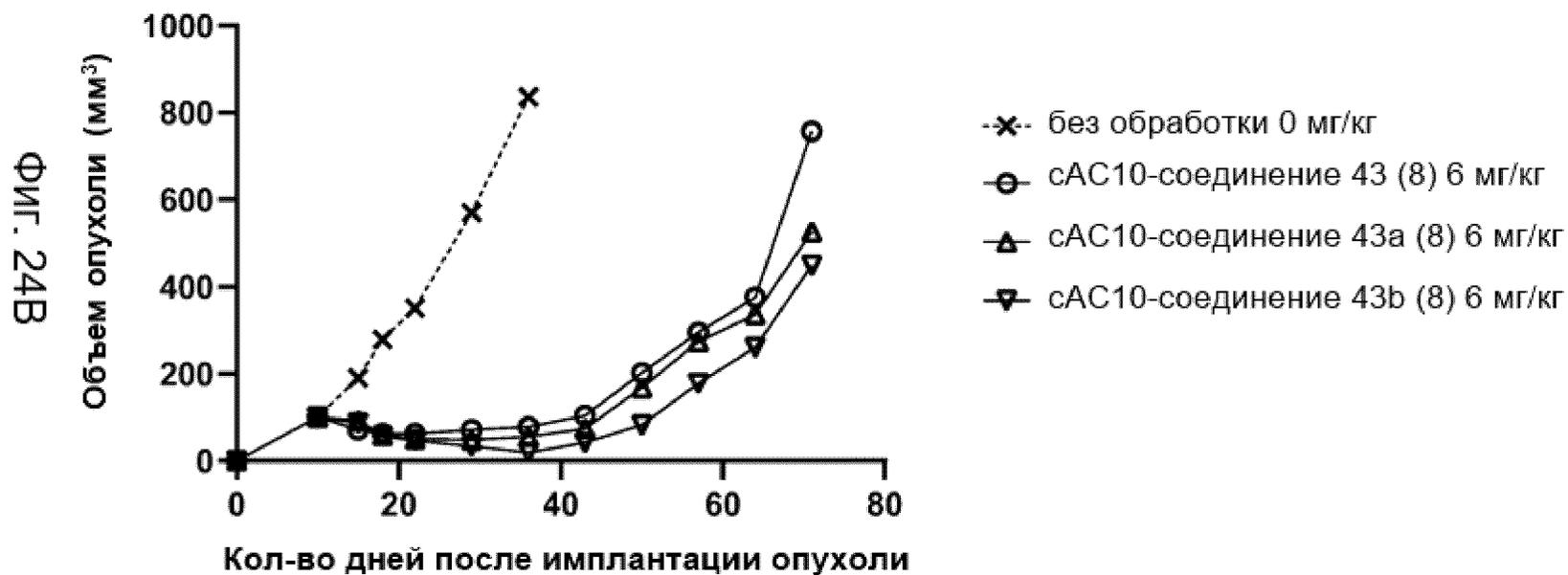
L428 Лимфома Ходжкина

ФИГ. 24А



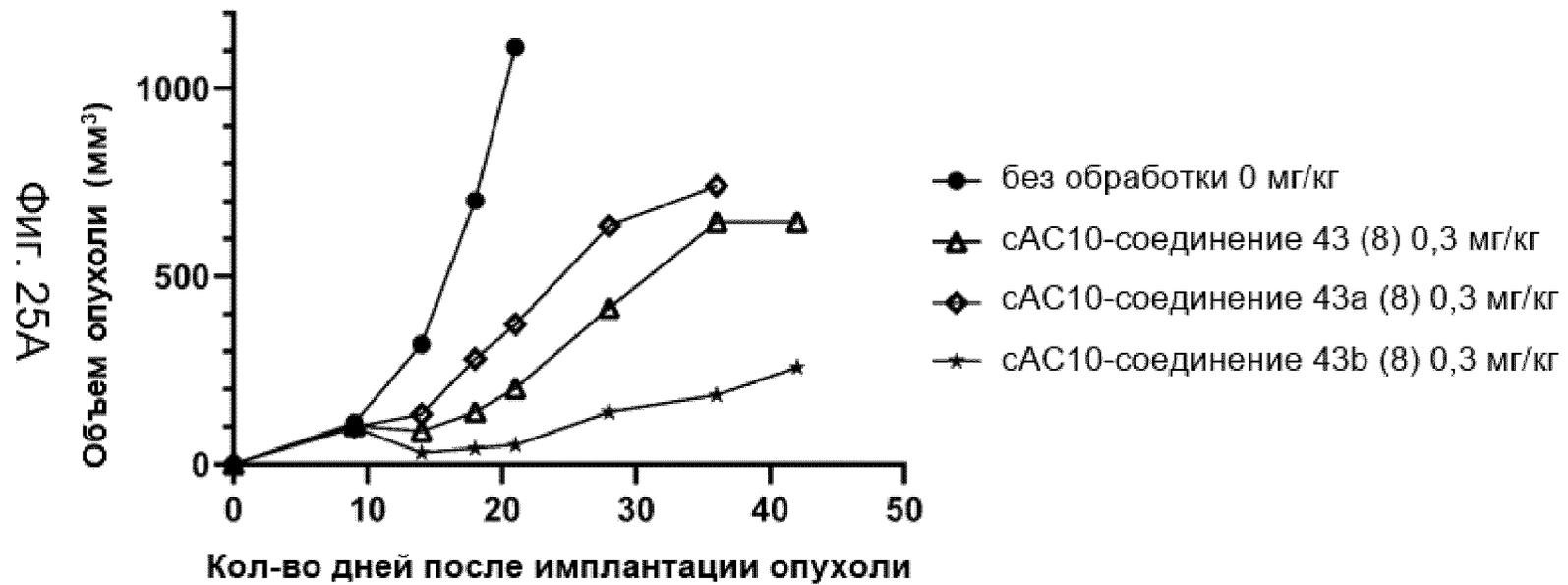
Размер опухоли после обработки ADC (одна доза в 10 дней, 6 мг/кг)

L428 Лимфома Ходжкина



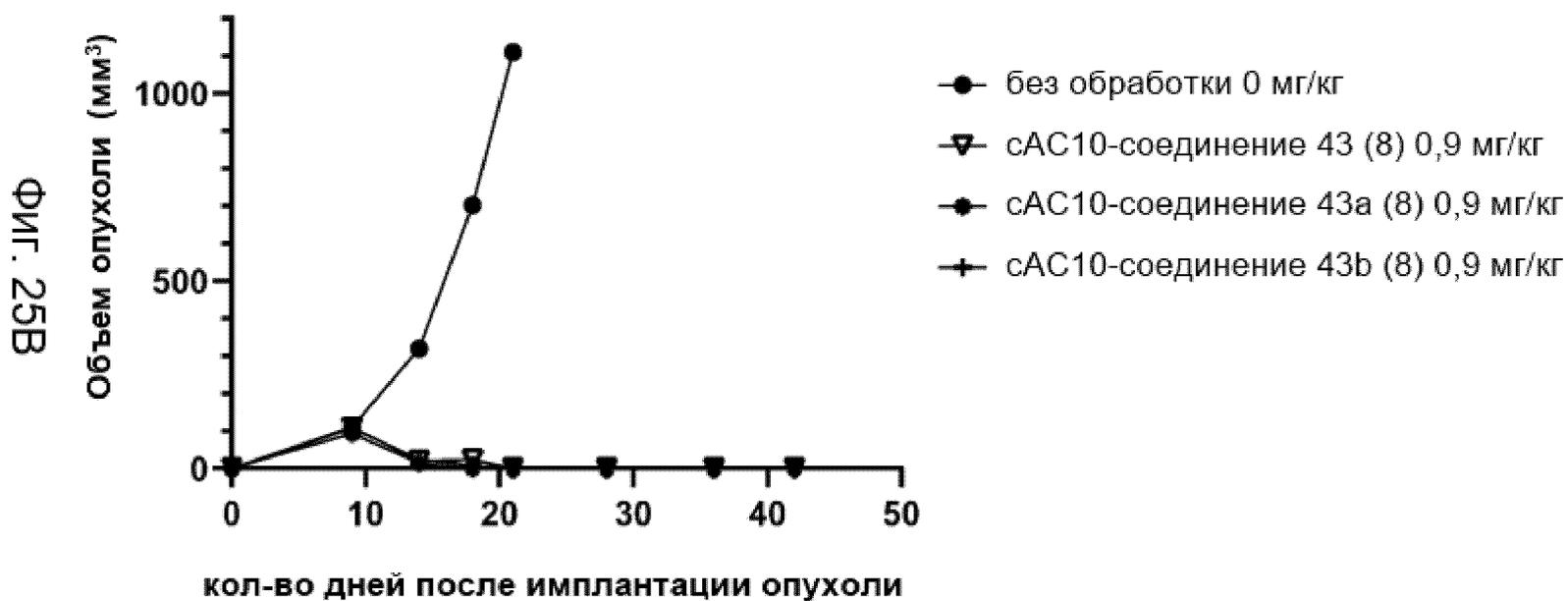
Размер опухоли после обработки ADC (одна доза в 9 дней, 0,3 мг/кг)

DELBVR (ALCL)



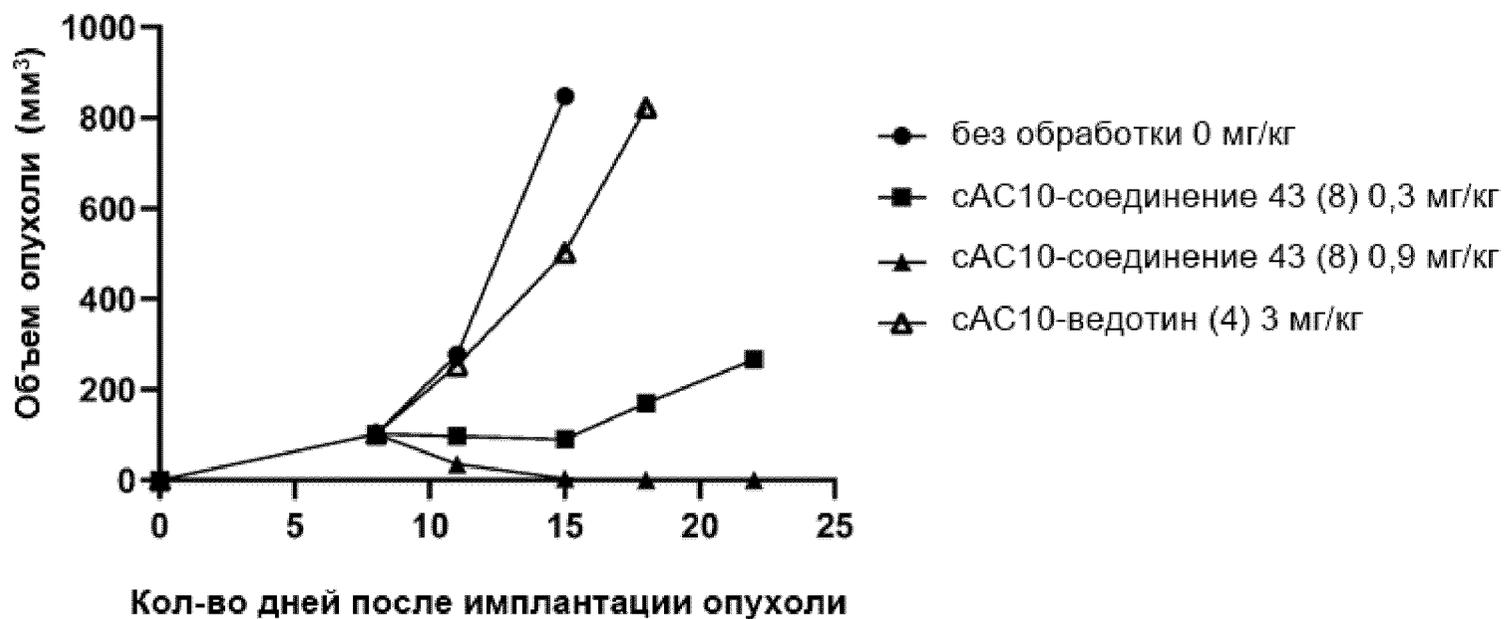
Размер опухоли после обработки ADC (одна доза в 9 дней, 0,9 мг/кг)

DELBVR (ALCL)



Размер опухоли после обработки ADC (одна доза в 9 дней)

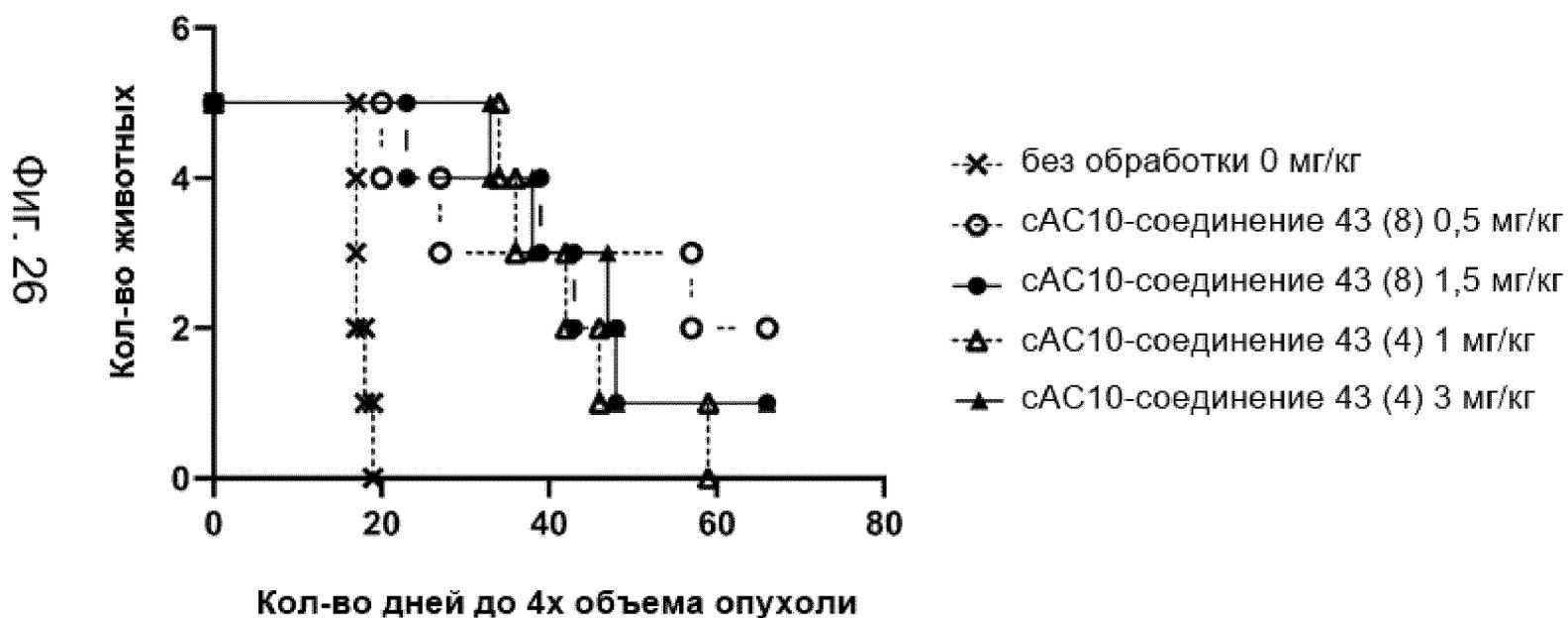
DELBVR (ALCL)



ФИГ. 25С

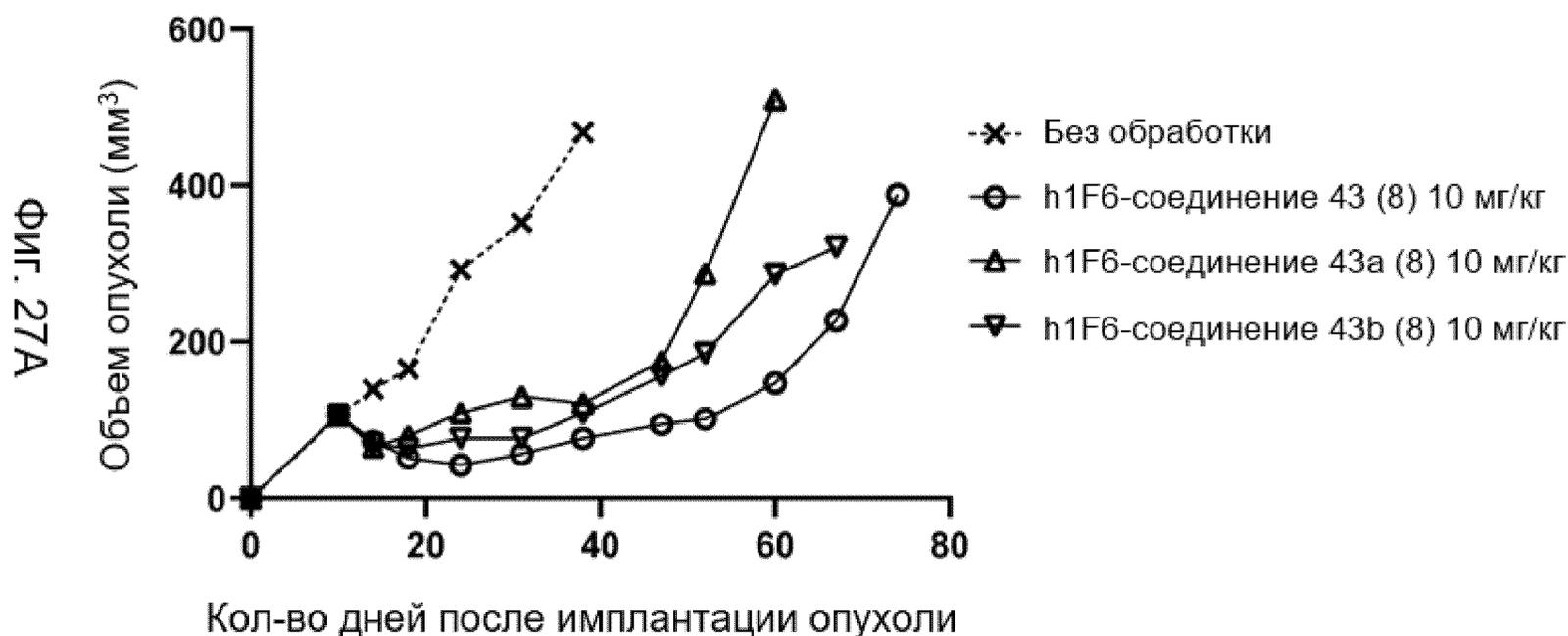
Выживаемость после обработки ADC (одна доза в 5 дней)

Активность уничтожения фонового Karpas/KarpasBVR



Размер опухоли после обработки ADC (одна доза в 10 дней, 10 мг/кг)

Сакі-1 Почечно-клеточная карцинома



Размер опухоли после обработки ADC (одна доза в 10 дней, 3 мг/кг)

Фиг. 27В

