

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393567 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.08.09

(51) Int. Cl. C07D 491/22 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.16

(54) ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110673571.1

(32) 2021.06.17

(33) CN

(86) PCT/CN2022/099053

(87) WO 2022/262789 2022.12.22

(71) Заявитель:

МИНХУЭЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛ
(ХАНЧЖОУ) ЛТД.; МИНХУЭЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ (ШАНХАЙ)
ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:

Ли Ао, Чэнь Илэ, Цао Гоцин (CN)

(74) Представитель:

Котлов Д.В., Яшмолкина М.Л.,
Лазебная Е.А. (RU)

(57) Изобретение относится к противоопухолевому соединению и его применению, в частности, изобретение относится к конъюгату лиганда или его таутомеру, мезомеру, рацемату, энантиомеру и диастереомеру, или их смеси, или фармацевтически приемлемой соли. Изобретение также относится к способу получения конъюгата лиганда и его применению.

A1

202393567

202393567

A1

Противоопухолевое соединение и его применение

Область техники

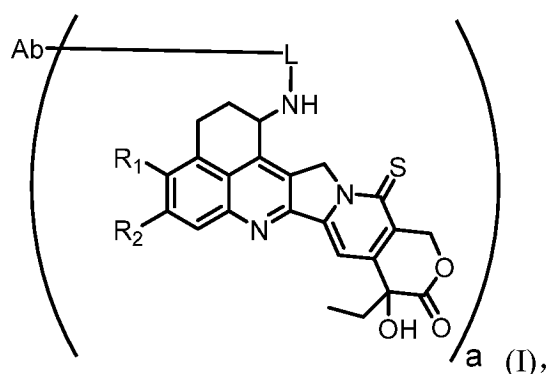
Настоящая заявка относится к области биомедицины, в частности, к противоопухолевым соединениям и их применению.

Предшествующий уровень техники

Конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC) соединяет моноклональные антитела или фрагменты антител с биологически активными цитотоксическими агентами через стабильные химические линкеры, что позволяет использовать как преимущества специфичности связывания антител с антигенами на поверхности нормальных и опухолевых клеток, так и эффективность цитотоксических веществ с противоопухолевым действием. В литературе уже сообщалось о применении производного камптотецина экзатекана для создания лекарственных средств, связанных с антителами (ADC), однако в этой области все еще требуется дальнейшая разработка ADC с более высокой эффективностью и безопасностью.

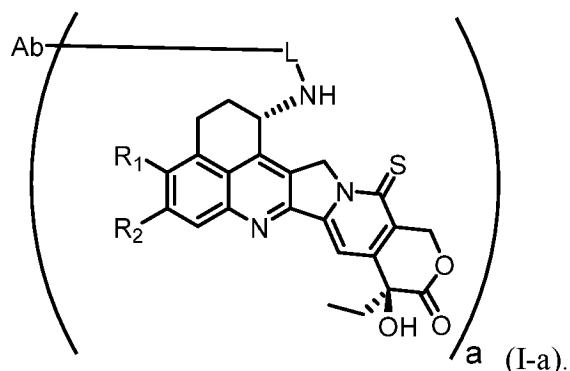
Сущность изобретения

В одном из аспектов настоящая заявка представляет конъюгат лиганда, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где конъюгат лиганда включает структуру, представленную в формуле (I):

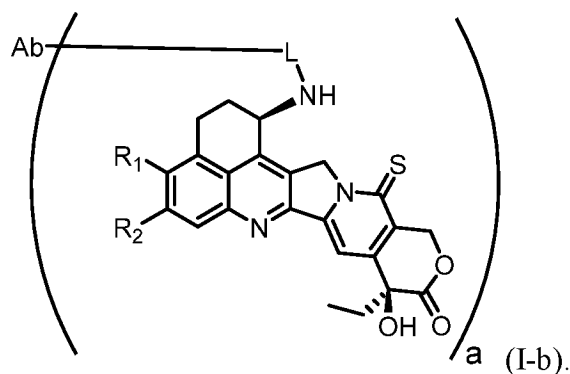


О п и с а н и е

В одном из вариантов осуществления изобретения структура, представленная в формуле (I), включает структуру, представленную в формуле (I-a):



В одном из вариантов осуществления изобретения структура, представленная в формуле (I), включает структуру, представленную в формуле (I-b):



где R₁ и R₂ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₁-C₈ галоалкила и необязательно замещенного C₁-C₈ дейтерированного алкила;

или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

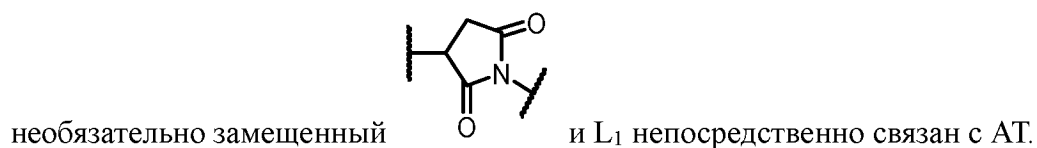
L представляет собой необязательно замещенный линкер,

Ab представляет собой лиганд, «a» представляет собой число больше 0 и «a» представляет собой десятичное или целое число.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный L представляет собой линкер -L₁-L₂-L₃-L₄-L₅-.

О п и с а н и е

В структуре, представленной в формуле (I), указанный L_1 представляет собой



В структуре, представленной в формуле (I), указанный L_2 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$, необязательно замещенного $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ и необязательно замещенного $-(CH_2)_p-C(O)-$,

X_1 выбран из группы, состоящей из $-O-$, необязательно замещенного $-C(O)-NH-$, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила и необязательно замещенного алифатического циклила,

где m_1 , m_2 и n каждый независимо выбран из целых чисел, по меньшей мере, равных 0, а p представляет собой целое число, выбранное из диапазона от 2 до 8.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный L_2 представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$.

В структуре, представленной в формуле (I), где n равно 2.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный L_2 представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$.

В структуре, представленной в формуле (I), X_1 выбран из группы, состоящей из $-O-$ и необязательно замещенного $-C(O)-NH-$.

В структуре, представленной в формуле (I), где m_1 равно 2.

В структуре, представленной в формуле (I), где m_2 равно 2.

В структуре, представленной в формуле (I), X_1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

В структуре, представленной в формуле (I), X_1 представляет собой необязательно замещенный фенил.

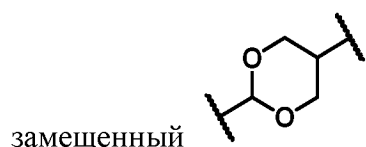
В структуре, представленной в формуле (I), X_1 представляет собой необязательно замещенный пиридинил.

В структуре, представленной в формуле (I), где m_1 равно 0.

В структуре, представленной в формуле (I), где m_2 равно 1.

Описание

В структуре, представленной в формуле (I), X_1 представляет собой необязательно



В структуре, представленной в формуле (I), X_1 представляет собой необязательно замещенный циклогексил.

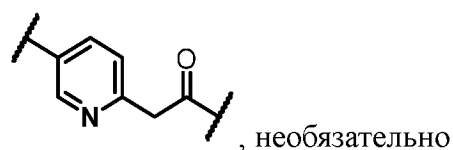
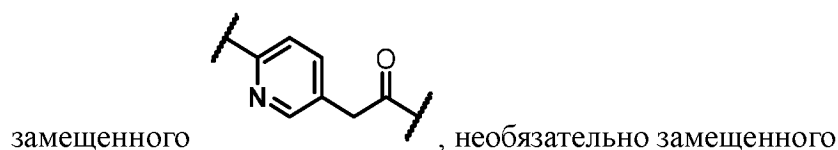
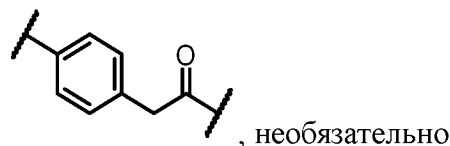
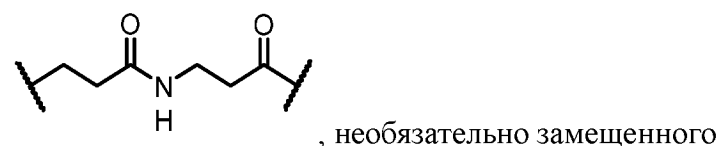
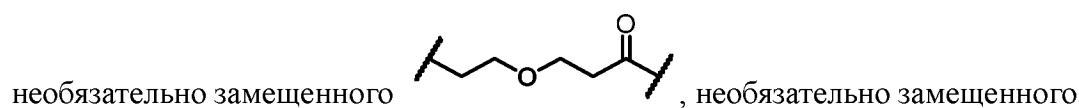
В структуре, представленной в формуле (I), где m_1 равно 1.

В структуре, представленной в формуле (I), где m_2 равно 0.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный L_2 представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2)_p-C(O)-$.

В структуре, представленной в формуле (I), где p равно 5.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный L_2 представляет собой структуру,



В структуре, представленной в формуле (I), указанный L_3 представляет собой пептидный остаток.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный L_3 представляет собой пептидный остаток, состоящий из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из фенилаланина, изолейцина, лейцина, триптофана, валина, метионина, тирозина, аланина, треонина,

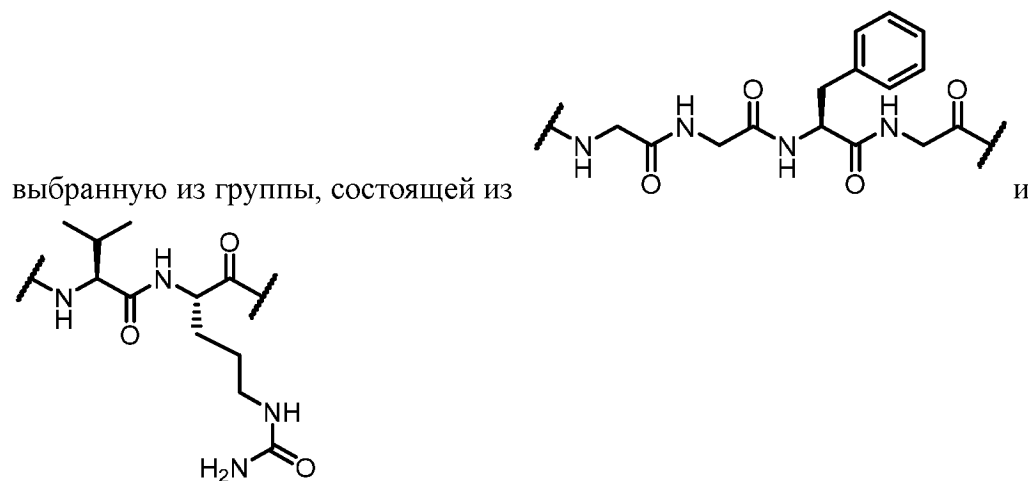
О п и с а н и е

гистидина, серина, глутамина, аргинина, лизина, аспарагина, глутамата, пролина, цитруллина, аспартата и глицина.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный L_3 представляет собой пептидный остаток, состоящий из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из глицина, фенилаланина, валина и цитруллина.

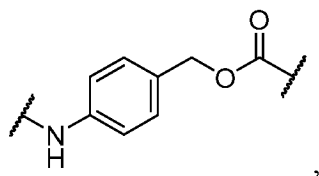
В структуре, представленной в формуле (I), указанный L_3 представляет собой пептидный остаток, выбранный из группы, состоящей из -глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Phe-Gly-), -глицин-глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Gly-Phe-Gly-) и -валин-цитруллин- (-Val-Cit-).

В структуре, представленной в формуле (I), указанный L_3 представляет собой структуру,

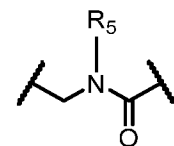


В структуре, представленной в формуле (I), указанный L_4 представляет собой необязательно замещенный $-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-$,

L_{4a} отсутствует или L_{4a} представляет собой необязательно замещенный



L_{4b} отсутствует или L_{4b} представляет собой необязательно замещенный



R_4 и R_5 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного алкила.

О п и с а н и е

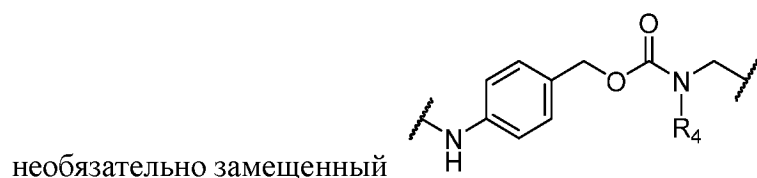
В структуре, представленной в формуле (I), указанный L₄ представляет собой



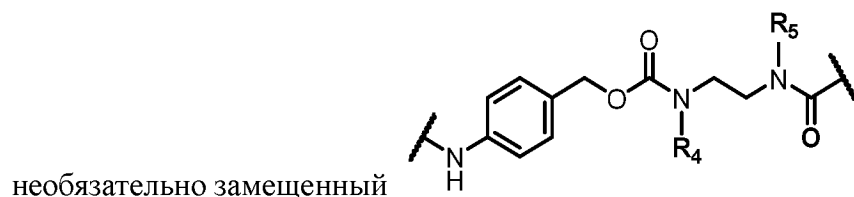
В структуре, представленной в формуле (I), указанный L₄ представляет собой



В структуре, представленной в формуле (I), указанный L₄ представляет собой



В структуре, представленной в формуле (I), указанный L₄ представляет собой

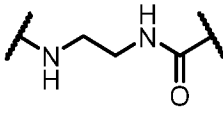
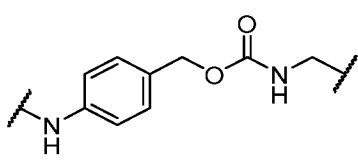


В структуре, представленной в формуле (I), указанный R₄ выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный R₅ выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

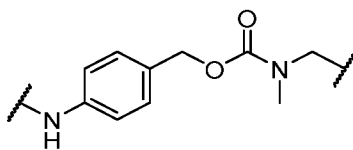
В структуре, представленной в формуле (I), указанный L₄ представляет собой структуру,

выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного , необязательно

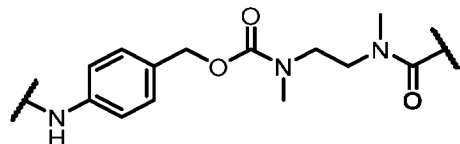
замещенного , необязательно замещенного ,

Описание

необязательно замещенного

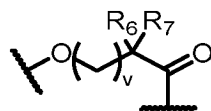


, и необязательно замещенного

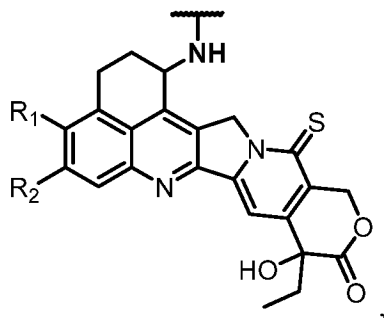


В структуре, представленной в формуле (I), указанный L₅ представляет собой

необязательно замещенный



и L₅ непосредственно связан со следующей структурой:

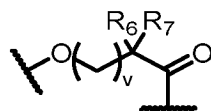


R₆ и R₇ каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила, или R₆ и R₇ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

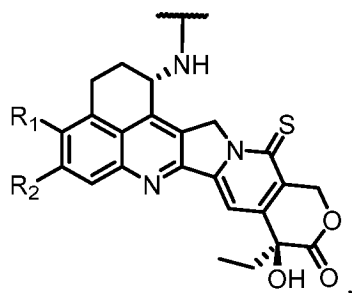
где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный L₅ представляет собой

необязательно замещенный



и L₅ непосредственно связан со следующей структурой:

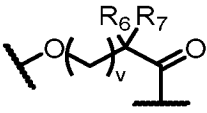


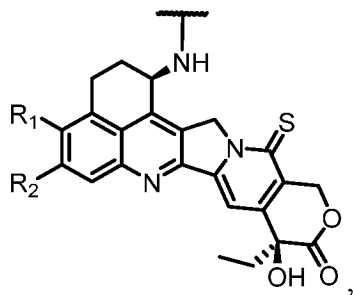
О п и с а н и е

R_6 и R_7 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила, или R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный L_5 представляет собой

необязательно замещенный  и L_5 непосредственно связан со следующей структурой:



R_6 и R_7 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила, или R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный R_6 представляет собой водород.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный R_6 представляет собой необязательно замещенный метил.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный R_6 представляет собой фторзамещенный метил.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный R_6 представляет собой трифторметил.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный R_6 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

О п и с а н и е

В структуре, представленной в формуле (I), указанный R₆ представляет собой необязательно замещенный циклопропил.

В структуре, представленной в формуле (I), указанный R₇ представляет собой водород.

В структуре, представленной в формуле (I), R₆ и R₇ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклопропил.

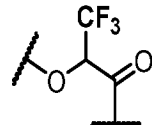
В структуре, представленной в формуле (I), R₆ и R₇ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклобутил.

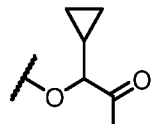
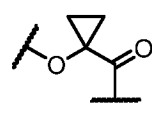
В структуре, представленной в формуле (I), где v равно 0.

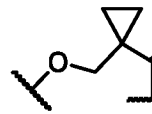
В структуре, представленной в формуле (I), где v равно 1.

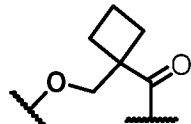
В структуре, представленной в формуле (I), указанный L₅ представляет собой структуру,

выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного , необязательно

замещенного , необязательно замещенного , необязательно

замещенного , необязательно замещенного , необязательно

замещенного , необязательно замещенного  и необязательно

замещенного .

Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное Ab представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное антитело выбрано из группы, состоящей из мышинных антител, химерных антител, гуманизированных антител и полностью человеческих антител.

Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное антитело представляет собой моноклональное антитело.

О п и с а н и е

Конъюгат лиганда, описанный в настоящей заявке, где указанный антигенсвязывающий фрагмент выбран из группы, состоящей из Fab, Fab', Fv fragment, F(ab')₂, F(ab)₂, scFv, di-scFv, V_{HH} и dAb.

Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное Ab включает антитела к HER2 и/или антитела к TROP2.

Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное Ab включает HCDR1, HCDR2 и HCDR3 переменных областей тяжелой цепи, аминокислотная последовательность HCDR1 показана в SEQ ID №: 1, аминокислотная последовательность HCDR2 показана в SEQ ID №: 2, а аминокислотная последовательность HCDR3 показана в SEQ ID №: 3.

Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное Ab включает LCDR1, LCDR2 и LCDR3 переменных областей легкой цепи, аминокислотная последовательность LCDR1 показана в SEQ ID №: 4, аминокислотная последовательность LCDR2 показана в SEQ ID №: 5, а аминокислотная последовательность LCDR3 показана в SEQ ID №: 6.

Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное Ab включает переменную область тяжелой цепи, а аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи показана в SEQ ID №: 7.

Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное Ab включает переменную область легкой цепи, а аминокислотная последовательность переменной области легкой цепи показана в SEQ ID №: 8.

Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное Ab включает тяжелую цепь, а аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана в SEQ ID №: 9.

Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное Ab включает легкую цепь, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана в SEQ ID №: 10.

Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное Ab включает HCDR1, HCDR2 и HCDR3 переменных областей тяжелой цепи, аминокислотная последовательность HCDR1 показана в SEQ ID №: 11, аминокислотная последовательность HCDR2 показана в SEQ ID №: 12, а аминокислотная последовательность HCDR3 показана в SEQ ID №: 13.

Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное Ab включает LCDR1, LCDR2 и LCDR3 переменных областей легкой цепи, аминокислотная последовательность

О п и с а н и е

LCDR1 показана в SEQ ID №: 14, аминокислотная последовательность LCDR2 показана в SEQ ID №: 15, а аминокислотная последовательность LCDR3 показана в SEQ ID №: 16.

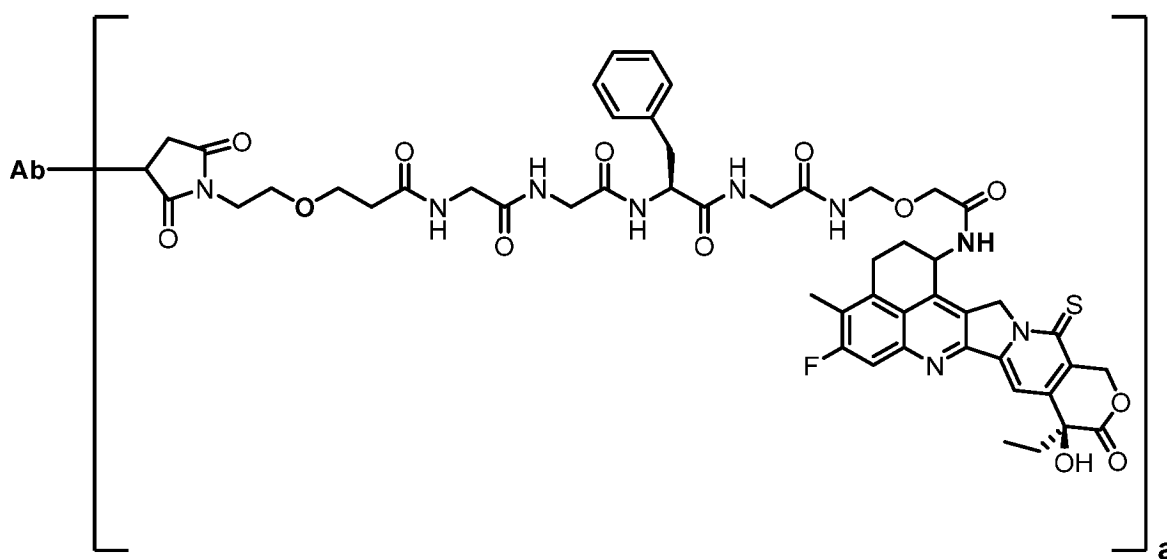
Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное Ab включает переменную область тяжелой цепи, а аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи показана в SEQ ID №: 17.

Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное Ab включает переменную область легкой цепи, а аминокислотная последовательность переменной области легкой цепи показана в SEQ ID №: 18.

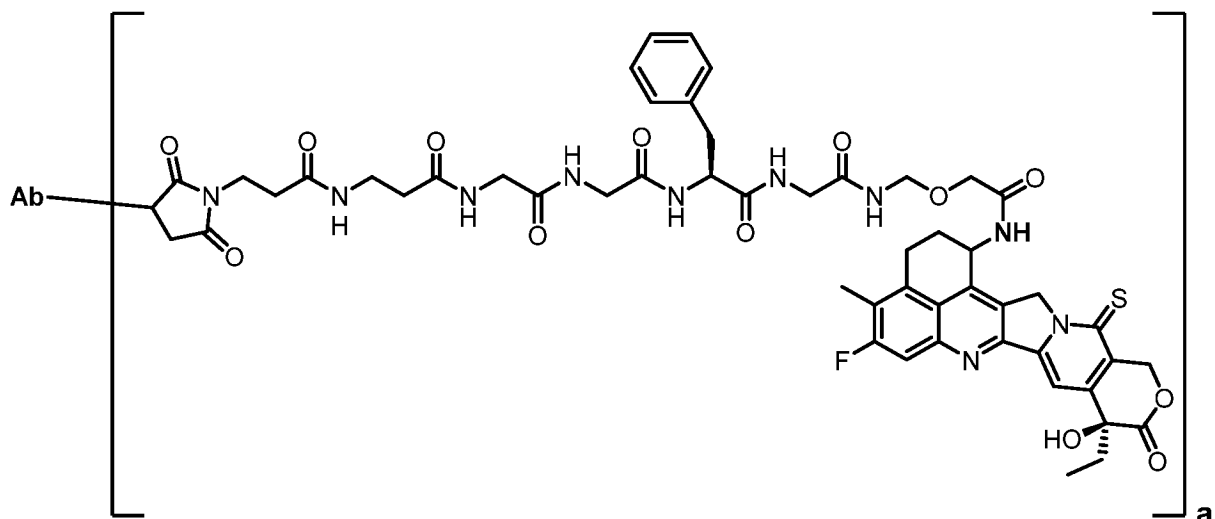
Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное Ab включает тяжелую цепь, а аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана в SEQ ID №: 19.

Конъюгат лиганда, описанный в данной заявке, где указанное Ab включает легкую цепь, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана в SEQ ID №: 20.

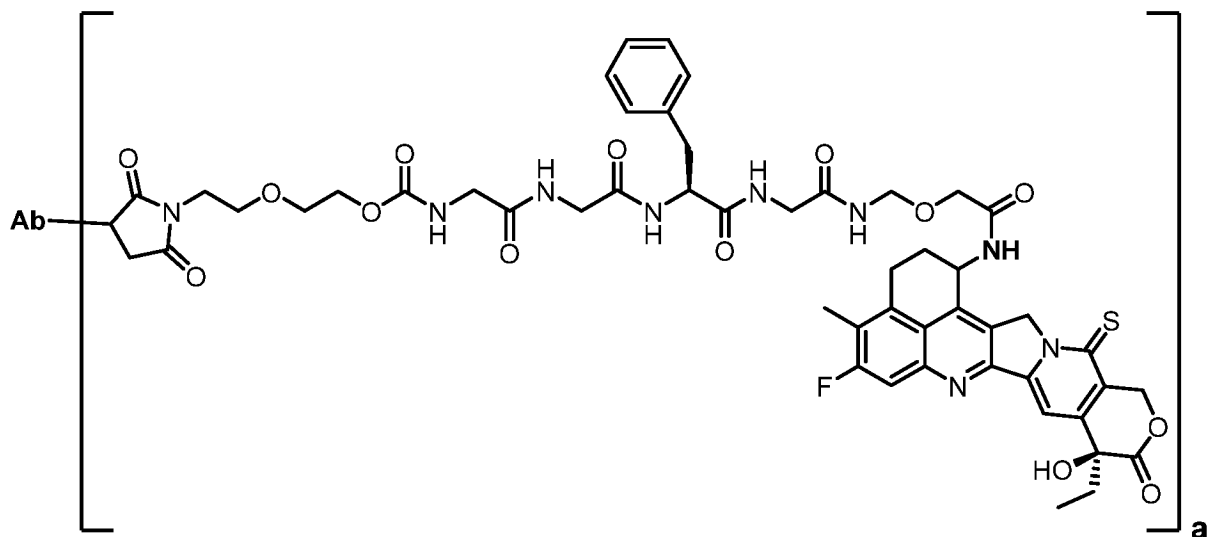
В другом аспекте настоящая заявка представляет конъюгат лиганда, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где конъюгат лиганда представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из



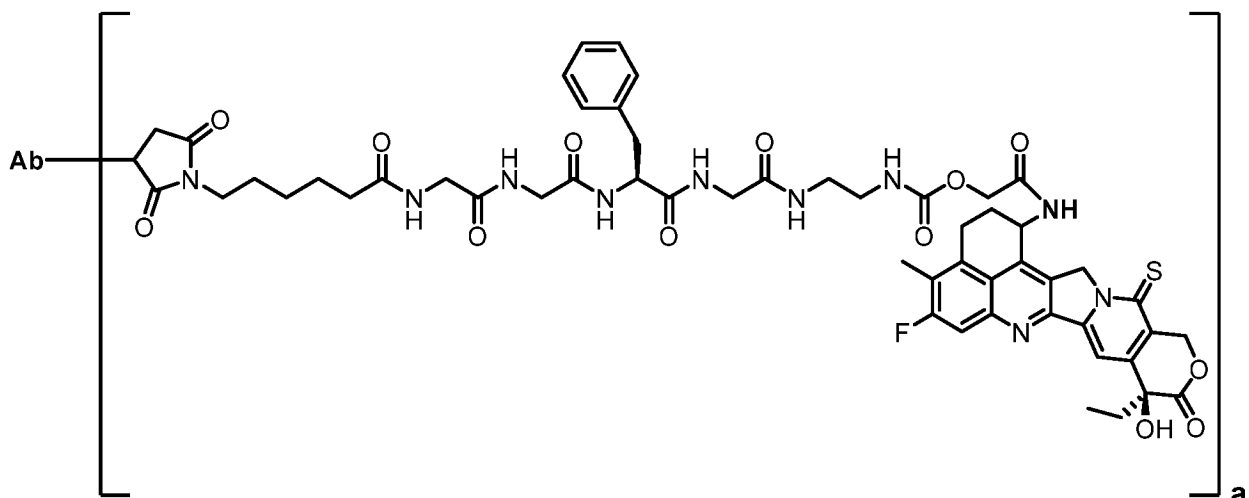
Описание



(I-2),

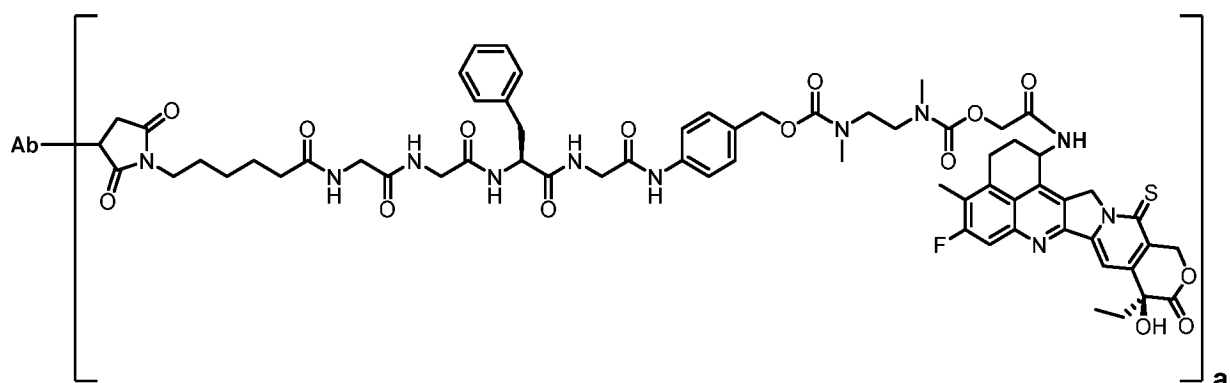


(I-3),

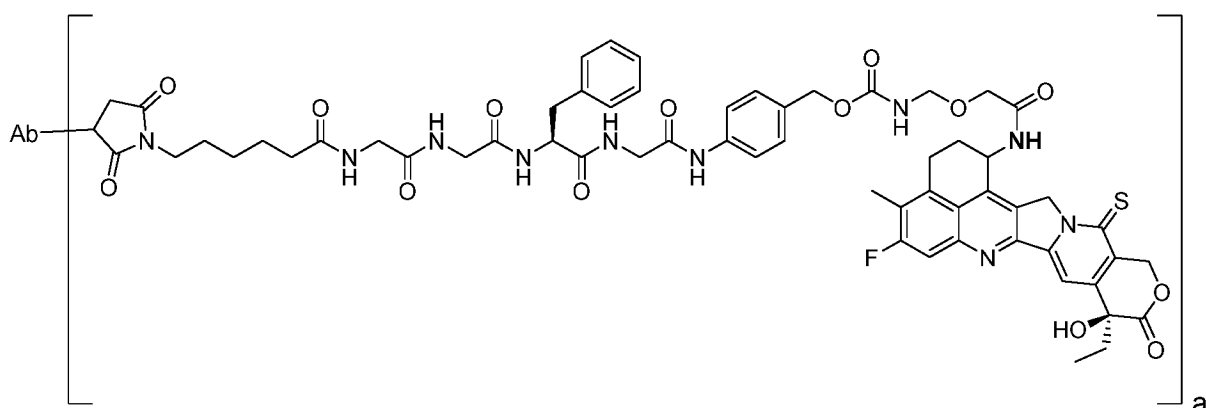


(I-4),

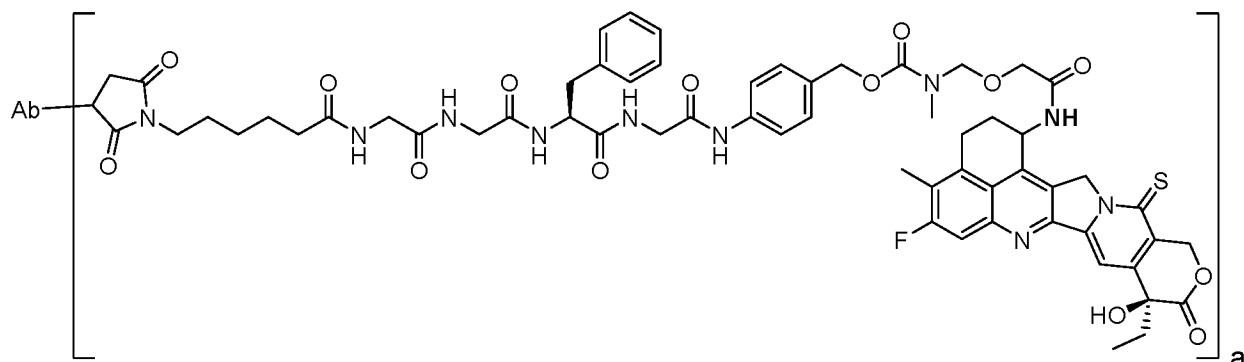
Описание



(I-5),

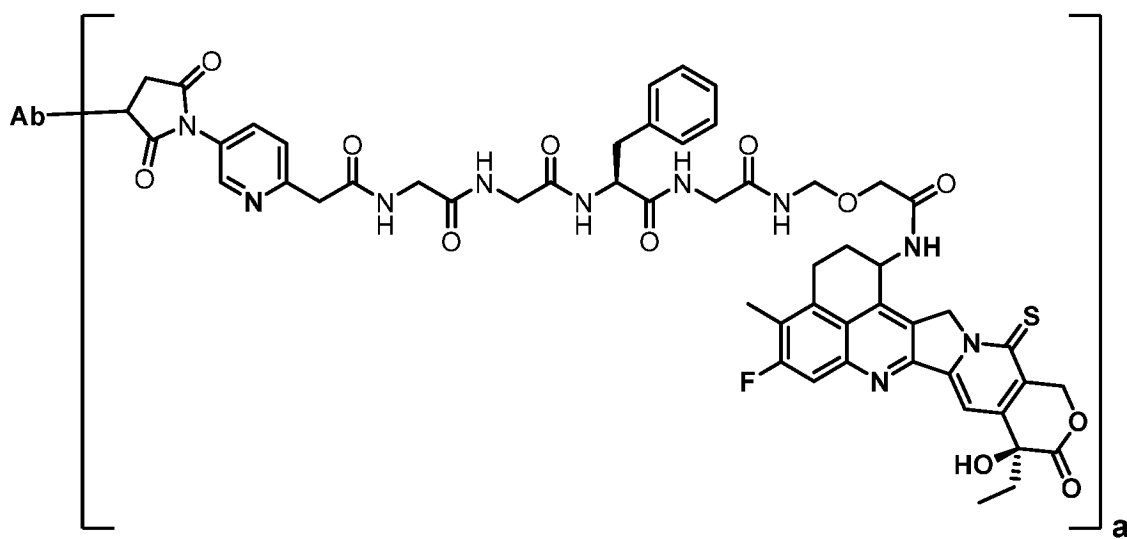
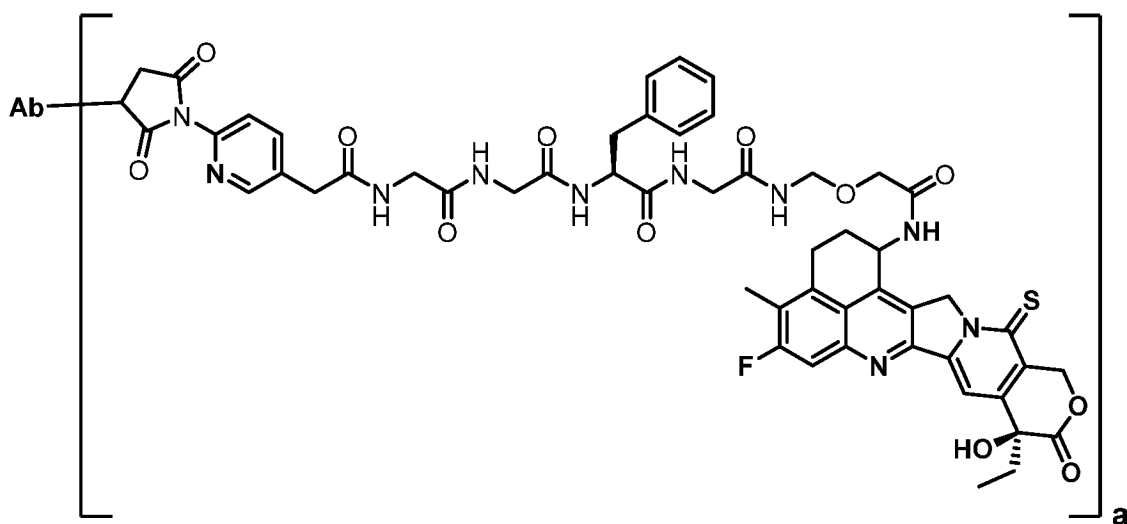
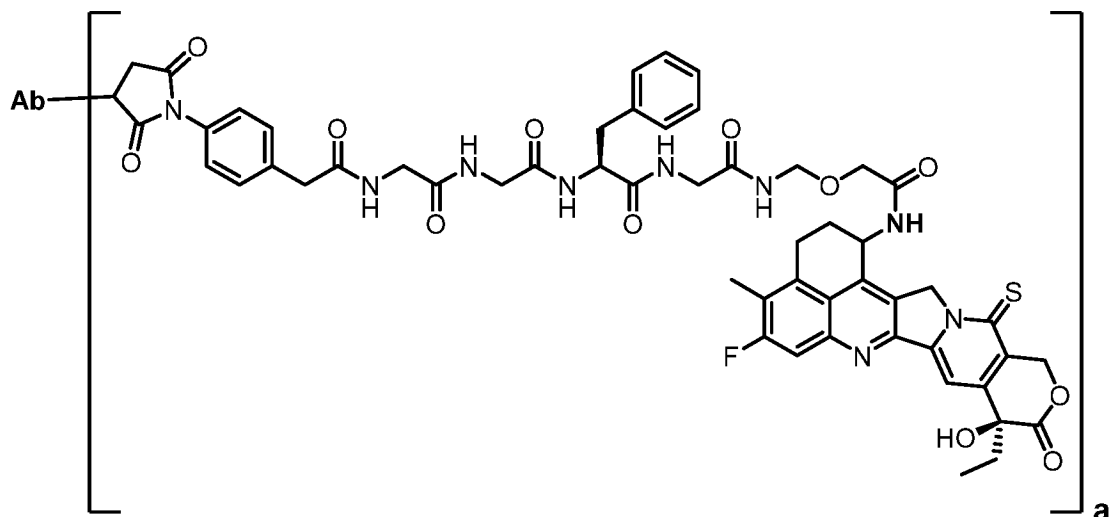


(I-6),

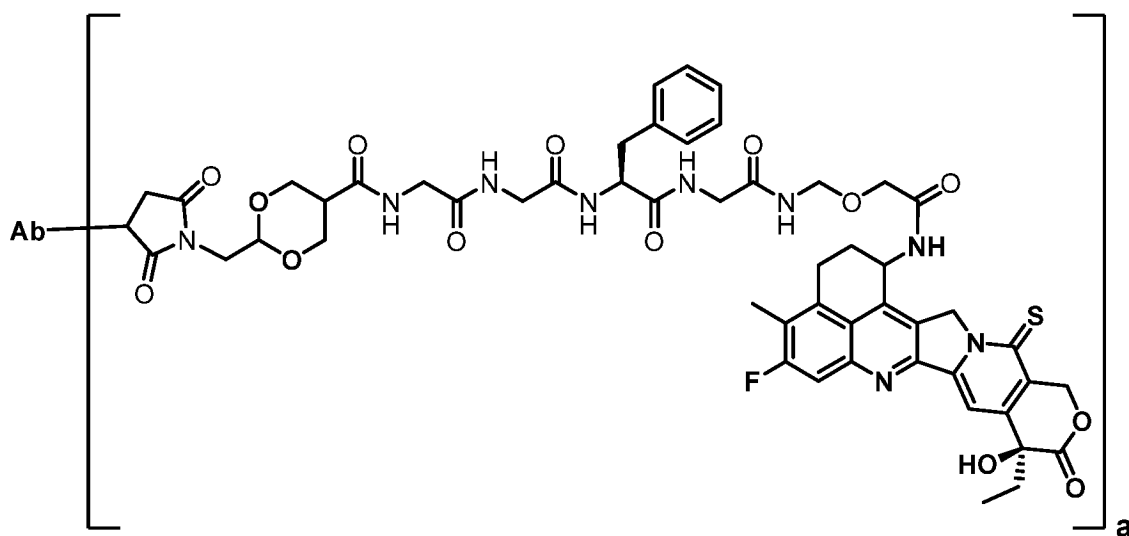
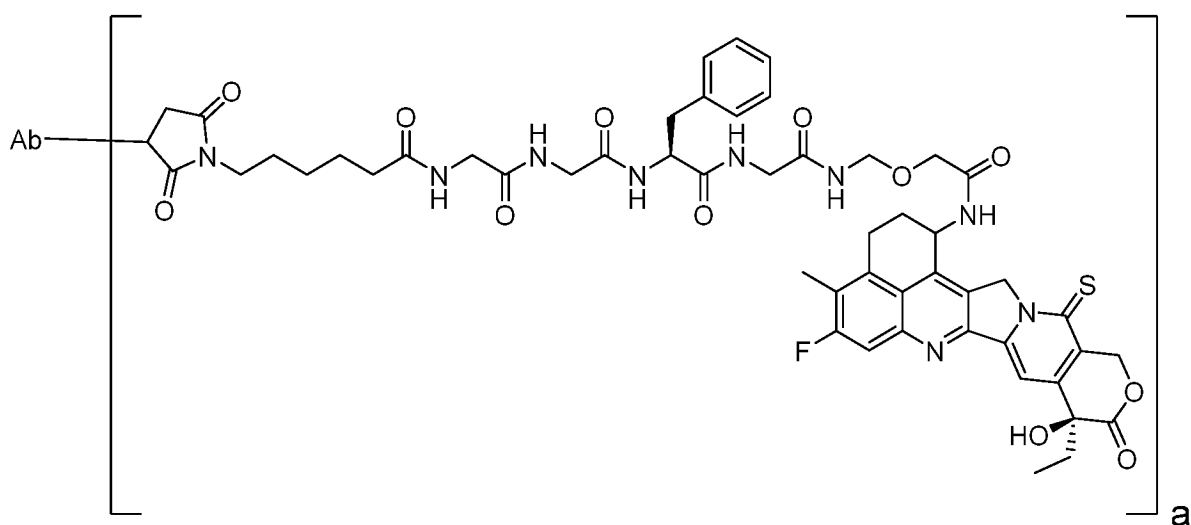
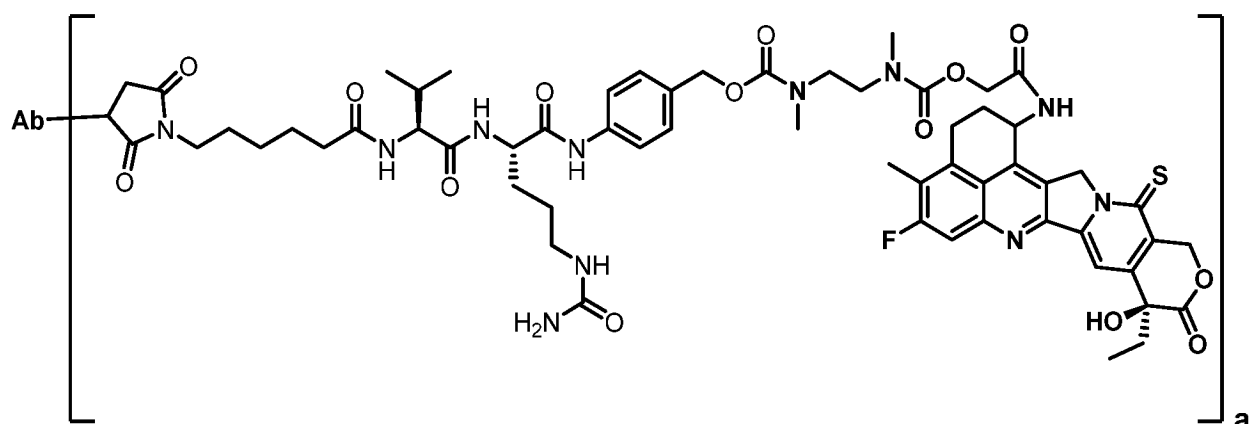


(I-7),

Описание



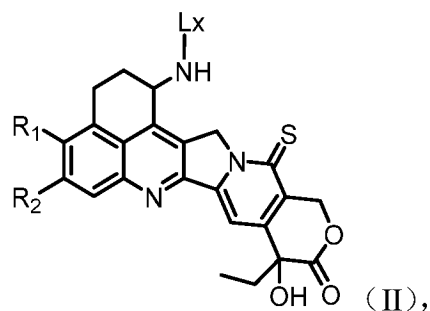
Описание



где, Ab представляет собой лиганд, «а» представляет собой число больше 0 и «а»
представляет собой десятичное или целое число.

О п и с а н и е

В другом аспекте настоящая заявка представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где соединение включает структуру, представленную в формуле (II):



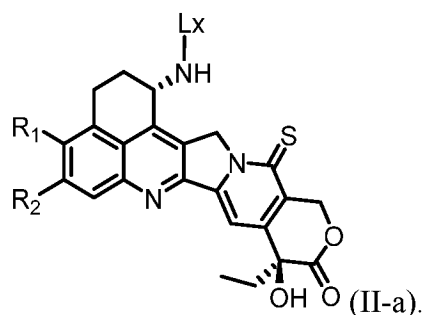
где,

R_1 и R_2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_8 галоалкила и необязательно замещенного C_1 - C_8 дейтерированного алкила;

или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

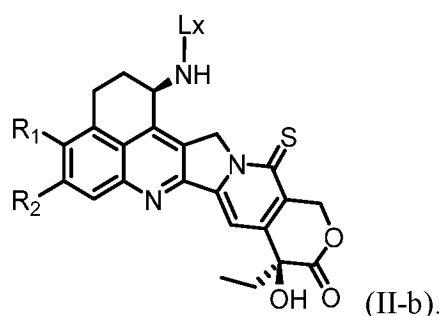
L_x представляет собой связывающую группу, указанный L_x представляет собой L_{1x} - L_2 - L_3 - L_4 - L_5 - и указанный L_{1x} может быть прямо или косвенно связан с лигандом.

В одном из вариантов осуществления изобретения структура, представленная в формуле (II), включает структуру, представленную в формуле (II-a):



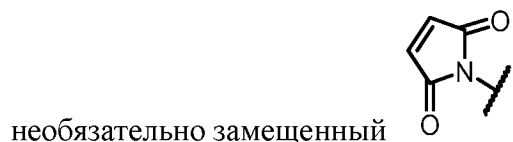
В одном из вариантов осуществления изобретения структура, представленная в формуле (II), включает структуру, представленную в формуле (II-b):

О п и с а н и е



В структуре, представленной в формуле (II), указанный L_{1x} может быть связан непосредственно с тиоловой группой лиганда.

В структуре, представленной в формуле (II), указанный L_{1x} представляет собой



В структуре, представленной в формуле (II), указанный L_2 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$, необязательно замещенного $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ и необязательно замещенного $-(CH_2)_p-C(O)-$,

X_1 выбран из группы, состоящей из $-O-$, необязательно замещенного $-C(O)-NH-$, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алифатического гетероцикла и необязательно замещенного алифатического цикла,

где m_1 , m_2 и n каждый независимо выбран из целых чисел, по меньшей мере, равных 0, а p представляет собой целое число, выбранное из диапазона от 2 до 8.

В структуре, представленной в формуле (II), указанный L_2 включает необязательно замещенный $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$.

В структуре, представленной в формуле (II), где n равно 2.

В структуре, представленной в формуле (II), указанный L_2 представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$.

В структуре, представленной в формуле (II), X_1 выбран из группы, состоящей из $-O-$ и необязательно замещенного $-C(O)-NH-$.

В структуре, представленной в формуле (II), где m_1 равно 2.

О п и с а н и е

В структуре, представленной в формуле (II), где m_2 равно 2.

В структуре, представленной в формуле (II), X_1 выбран из группы, состоящей из обязательно замещенного арила и обязательно замещенного гетероарила.

В структуре, представленной в формуле (II), X_1 представляет собой обязательно замещенный фенил.

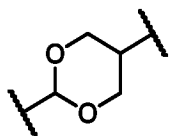
В структуре, представленной в формуле (II), X_1 представляет собой обязательно замещенный пиридинил.

В структуре, представленной в формуле (II), где m_1 равно 0.

В структуре, представленной в формуле (II), где m_2 равно 1.

В структуре, представленной в формуле (II), X_1 представляет собой обязательно

замещенный



В структуре, представленной в формуле (II), X_1 представляет собой обязательно замещенный циклогексил.

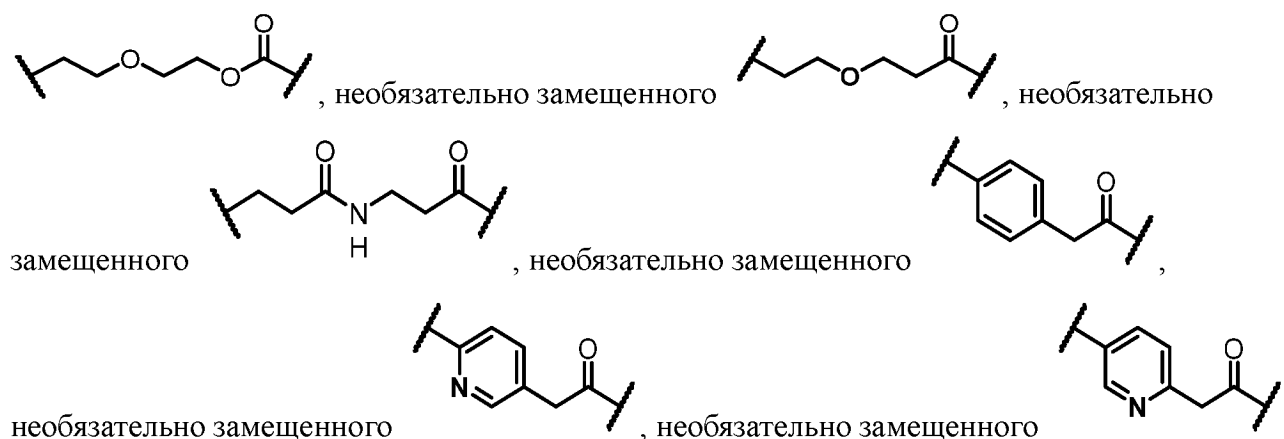
В структуре, представленной в формуле (II), где m_1 равно 1.

В структуре, представленной в формуле (II), где m_2 равно 0.

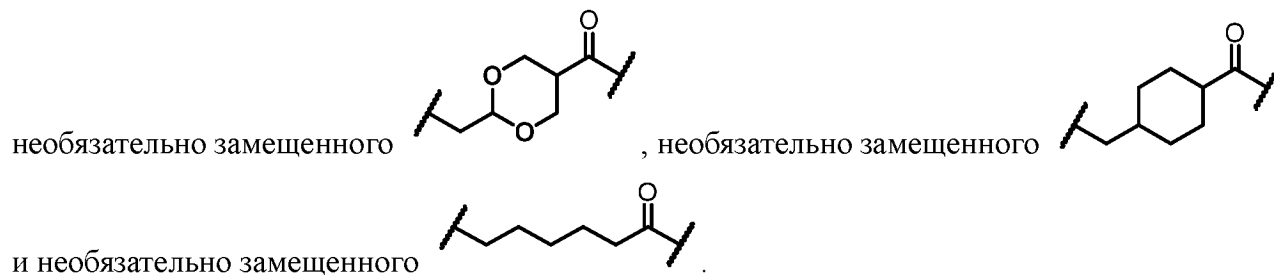
В структуре, представленной в формуле (II), указанный L_2 представляет собой обязательно замещенный $-(CH_2)_p-C(O)-$.

В структуре, представленной в формуле (II), где p равно 5.

В структуре, представленной в формуле (II), указанный L_2 представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из обязательно замещенного



О п и с а н и е



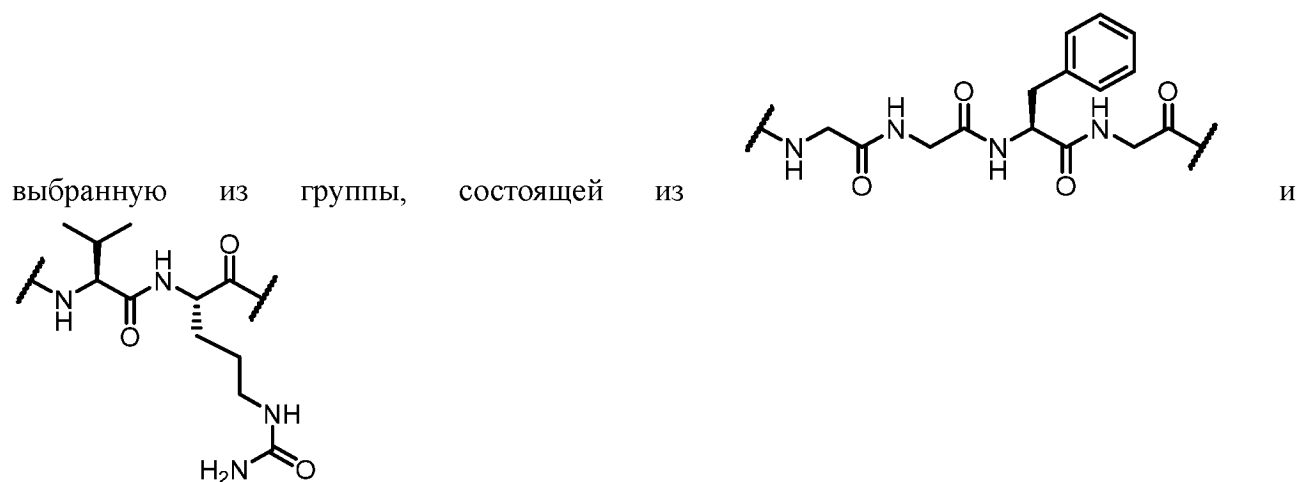
В структуре, представленной в формуле (II), указанный L_3 представляет собой пептидный остаток.

В структуре, представленной в формуле (II), указанный L_3 представляет собой пептидный остаток, состоящий из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из фенилаланина, изолейцина, лейцина, триптофана, валина, метионина, тирозина, аланина, треонина, гистидина, серина, глутамина, аргинина, лизина, аспарагина, глутамата, пролина, цитруллина, аспартата и глицина.

В структуре, представленной в формуле (II), указанный L_3 представляет собой пептидный остаток, состоящий из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из глицина, фенилаланина, валина и цитруллина.

В структуре, представленной в формуле (II), указанный L_3 представляет собой пептидный остаток, выбранный из группы, состоящей из -глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Phe-Gly-), -глицин-глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Gly-Phe-Gly-) и -валин-цитруллин- (-Val-Cit-).

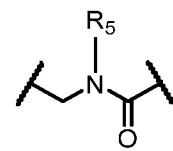
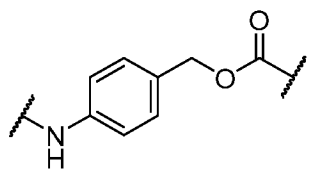
В структуре, представленной в формуле (II), указанный L_3 включает структуру,



В структуре, представленной в формуле (II), указанный L_4 представляет собой обязательно замещенный $-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-$,

L_{4a} отсутствует или L_{4a} представляет собой обязательно замещенный

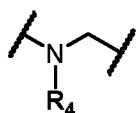
Описание



L_{4b} отсутствует или L_{4b} представляет собой необязательно замещенный

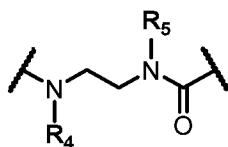
R₄ и R₅ каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода и обязательно замещенного алкила.

В структуре, представленной в формуле (II), указанный L₄ представляет собой



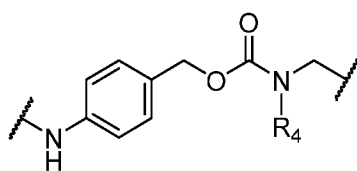
необязательно замещенный

В структуре, представленной в формуле (II), указанный L₄ представляет собой



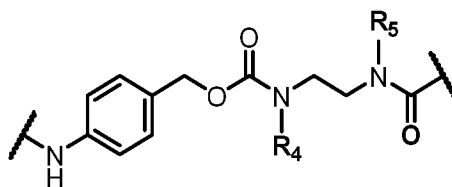
необязательно замещенный

В структуре, представленной в формуле (II), указанный L₄ представляет собой



необязательно замещенный

В структуре, представленной в формуле (II), указанный L₄ представляет собой



необязательно замещенный

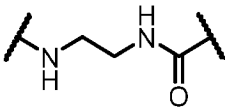
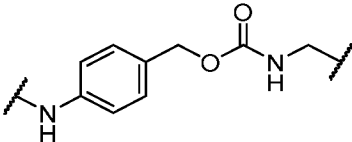
В структуре, представленной в формуле (II), указанный R₄ выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

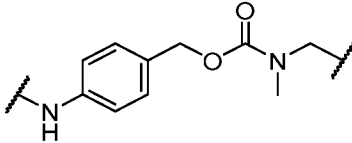
В структуре, представленной в формуле (II), указанный R₅ выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

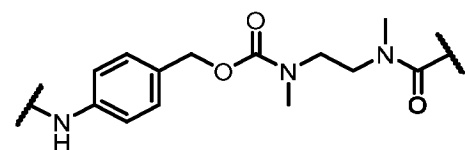
Описание

В структуре, представленной в формуле (II), указанный L₄ представляет собой структуру,

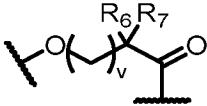
выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного , необязательно

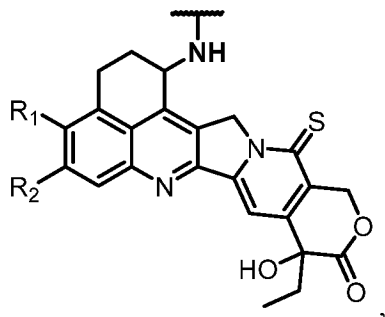
замещенного , необязательно замещенного ,

необязательно замещенного , и необязательно замещенного



В структуре, представленной в формуле (II), указанный L₅ представляет собой

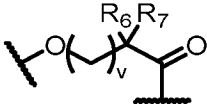
необязательно замещенный  и L₅ непосредственно связан со следующей структурой:



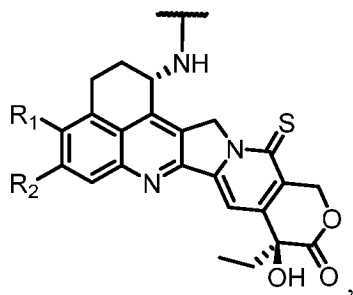
R₆ и R₇ каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила, или R₆ и R₇ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

В структуре, представленной в формуле (II), указанный L₅ представляет собой

необязательно замещенный  и L₅ непосредственно связан со следующей структурой:

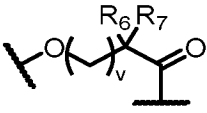
О п и с а н и е

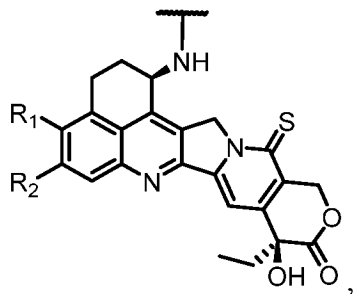


R_6 и R_7 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила, или R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

В структуре, представленной в формуле (II), указанный L_5 представляет собой

необязательно замещенный  и L_5 непосредственно связан со следующей структурой:



R_6 и R_7 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила, или R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

В структуре, представленной в формуле (II), указанный R_6 представляет собой водород.

В структуре, представленной в формуле (II), указанный R_6 представляет собой необязательно замещенный метил.

В структуре, представленной в формуле (II), где R_6 представляет собой фторзамещенный метил.

О п и с а н и е

В структуре, представленной в формуле (II), указанный R₆ представляет собой трифторметил.

В структуре, представленной в формуле (II), указанный R₆ представляет собой обязательно замещенный циклоалкил.

В структуре, представленной в формуле (II), указанный R₆ представляет собой обязательно замещенный циклопропил.

В структуре, представленной в формуле (II), указанный R₇ представляет собой водород.

В структуре, представленной в формуле (II), R₆ и R₇ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенный циклопропил.

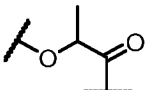
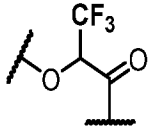
В структуре, представленной в формуле (II), R₆ и R₇ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенный циклобутил.

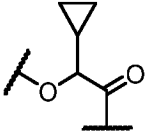
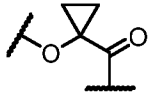
В структуре, представленной в формуле (II), где v равно 0.

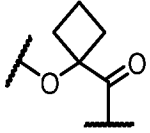
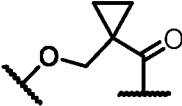
В структуре, представленной в формуле (II), где v равно 1.

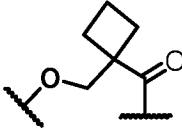
В структуре, представленной в формуле (II), указанный L₅ представляет собой структуру,

выбранную из группы, состоящей из обязательно замещенного , обязательно

замещенного , обязательно замещенного , обязательно

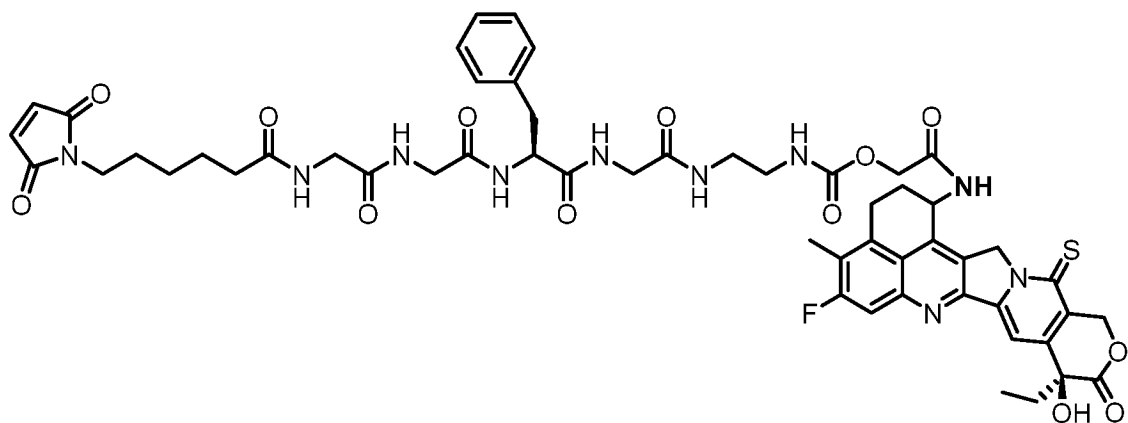
замещенного , обязательно замещенного , обязательно

замещенного , обязательно замещенного  и обязательно

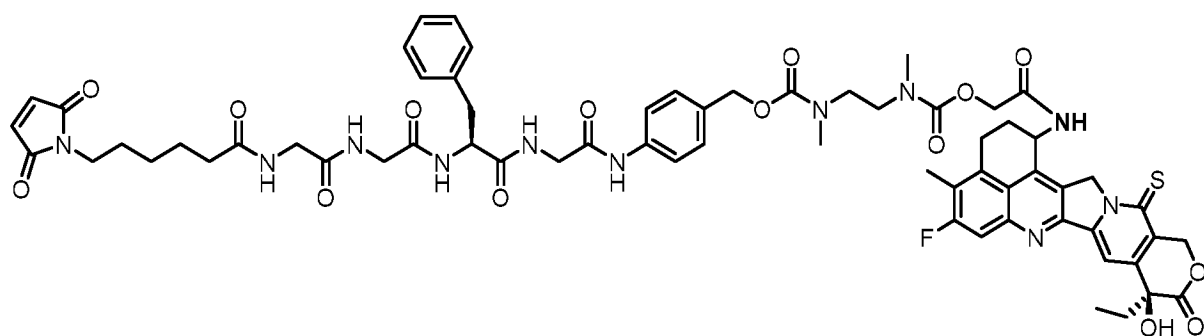
замещенного .

В другом аспекте настоящая заявка представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из

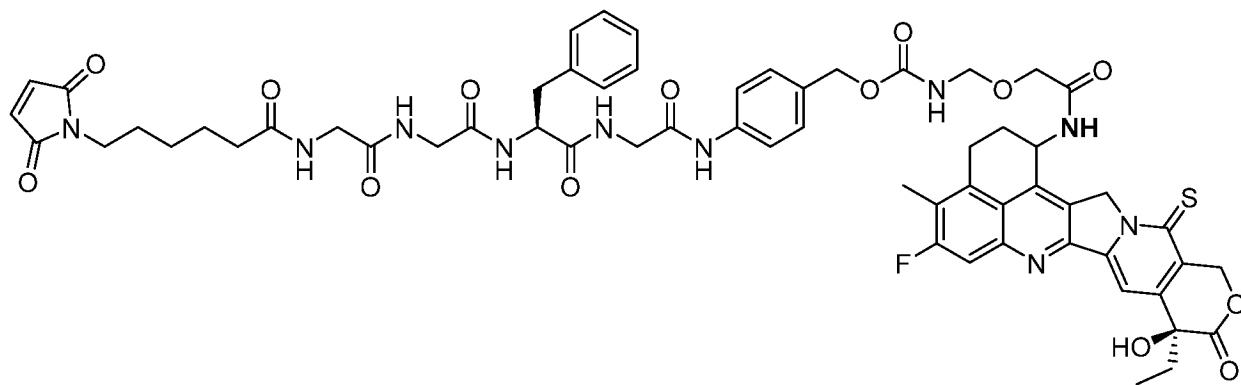
Описание



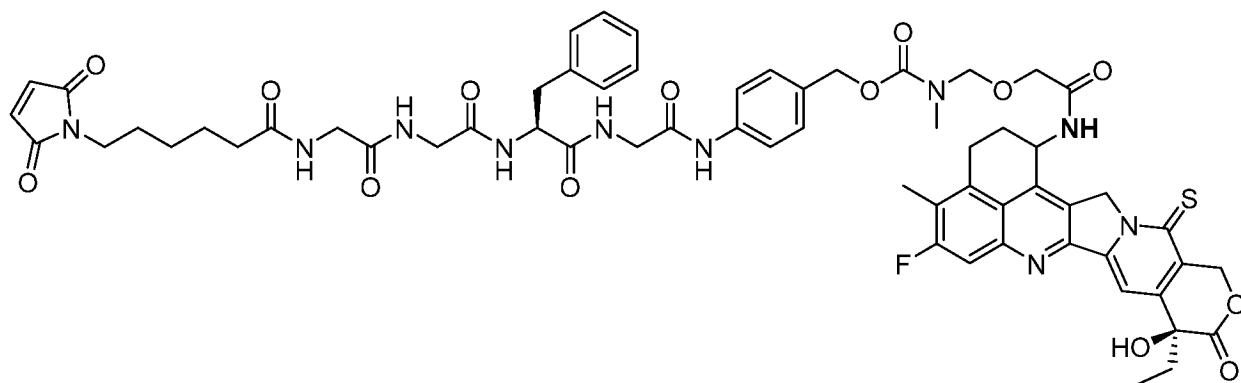
(II-4),



(II-5),

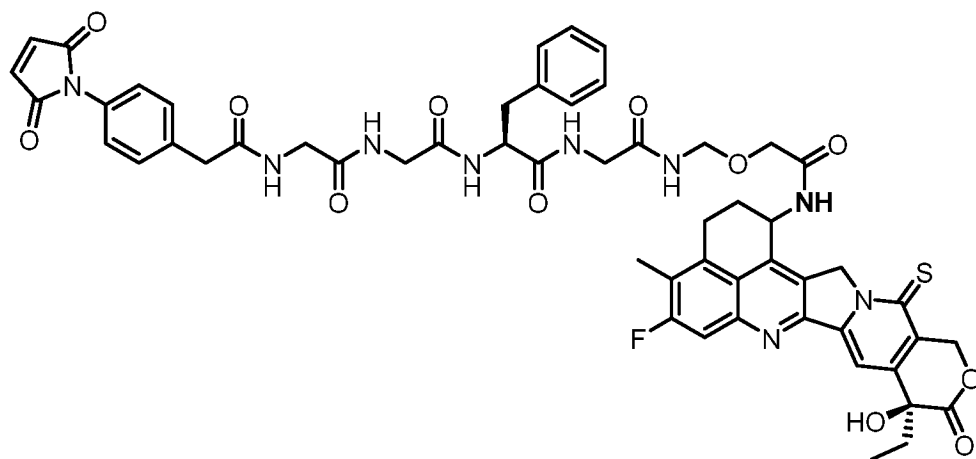


(II-6),

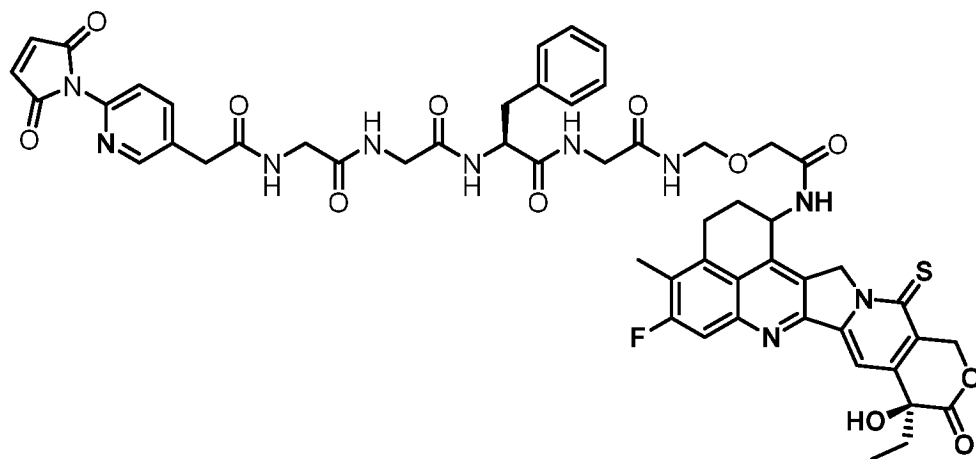


(II-7),

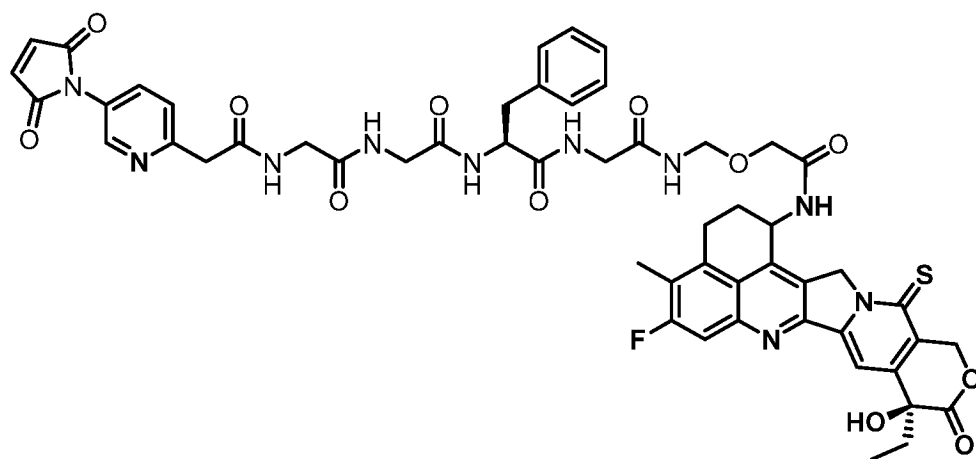
Описание



(II-8),

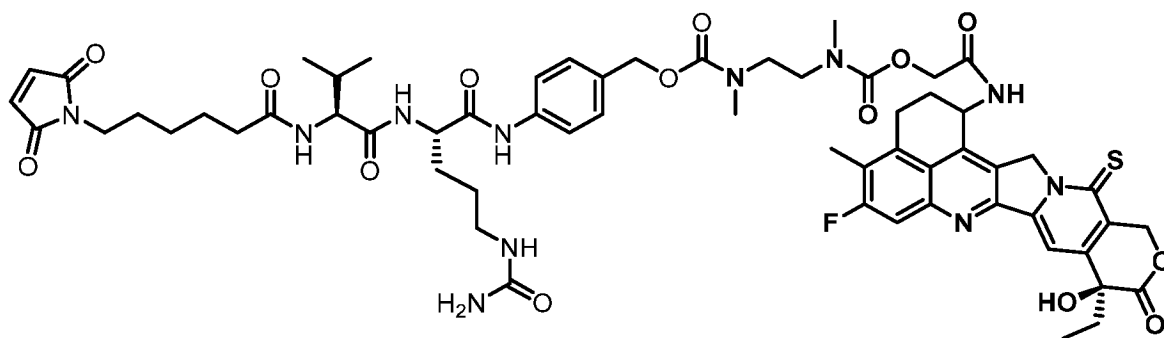


(II-9),

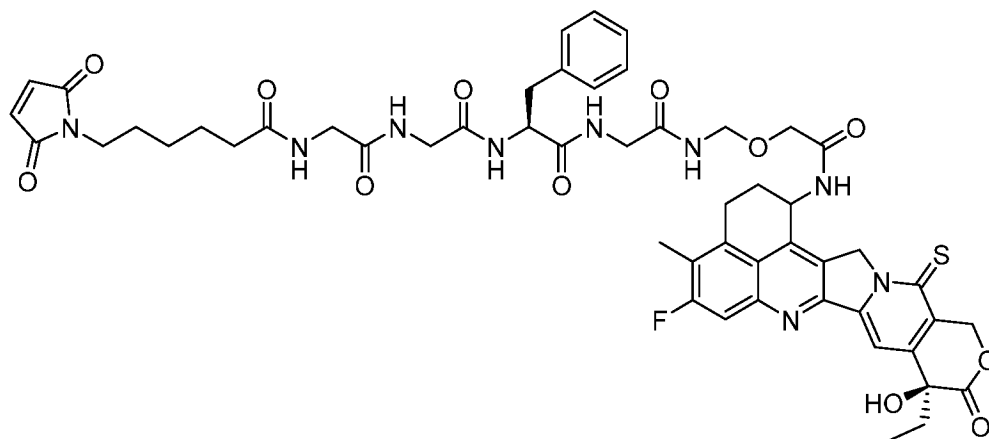


(II-10),

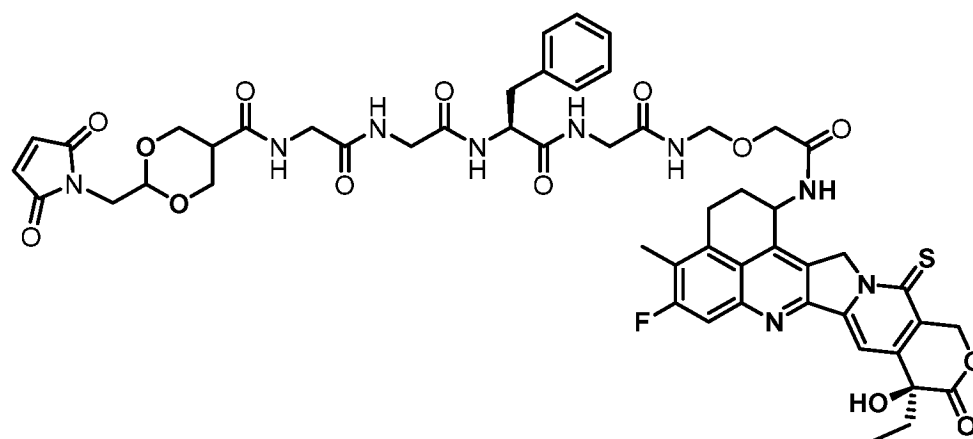
Описание



(II-11),

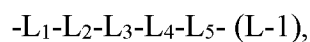


(II-12) и

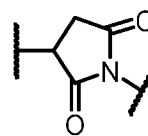


(II-13).

В другом аспекте настоящая заявка представляет линкер, представленный в формуле (L-1), для получения конъюгата лиганд-лекарственное средство, образованного путем связывания единицы лекарственного средства с лигандом через указанный линкер:



где L₁ представляет собой необязательно замещенный



О п и с а н и е

указанный L_2 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(CH_2)_{m1}-X_1-$ $(CH_2)_{m2}-C(O)-$ и необязательно замещенного $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$,

X_1 выбран из группы, состоящей из $-O-$, необязательно замещенного $-C(O)-NH-$, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила и необязательно замещенного алифатического циклила,

где m_1 , m_2 и n независимо выбраны из числа, равного по меньшей мере 0.

В структуре, представленной в формуле (L-1), где n равно 2.

В структуре, представленной в формуле (L-1), где X_1 выбран из группы, состоящей из $-O-$ и необязательно замещенного $-C(O)-NH-$.

В структуре, представленной в формуле (L-1), где m_1 равно 2.

В структуре, представленной в формуле (L-1), где m_2 равно 2.

В структуре, представленной в формуле (L-1), где X_1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

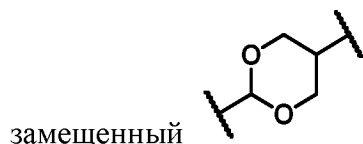
В структуре, представленной в формуле (L-1), где X_1 представляет собой необязательно замещенный фенил.

В структуре, представленной в формуле (L-1), где X_1 представляет собой необязательно замещенный пиридинил.

В структуре, представленной в формуле (L-1), где m_1 равно 0.

В структуре, представленной в формуле (L-1), где m_2 равно 1.

В структуре, представленной в формуле (L-1), где X_1 представляет собой необязательно



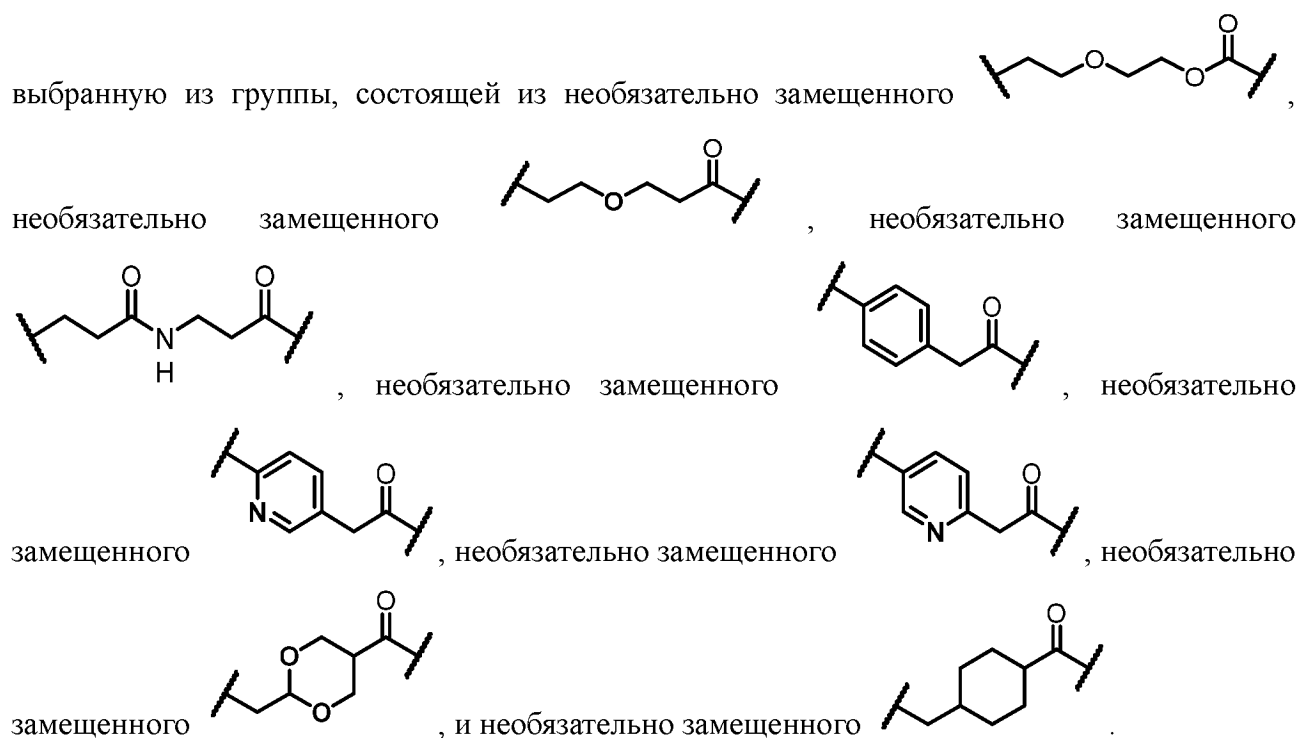
В структуре, представленной в формуле (L-1), где X_1 представляет собой необязательно замещенный циклогексил.

В структуре, представленной в формуле (L-1), где m_1 равно 1.

В структуре, представленной в формуле (L-1), где m_2 равно 0.

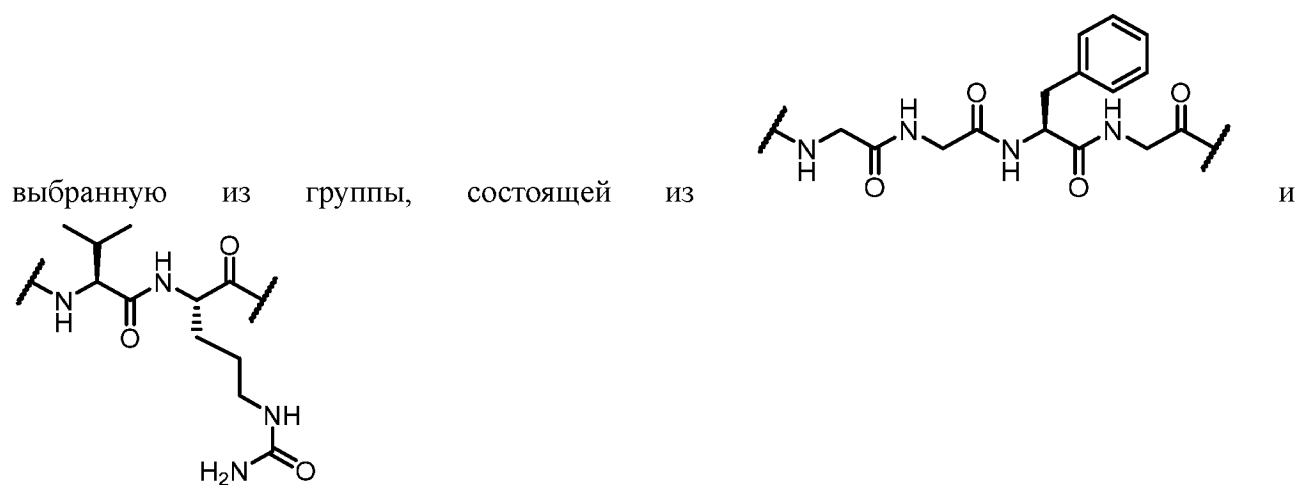
В структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L_2 представляет собой структуру,

О п и с а н и е



В структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L_3 представляет собой пептидный остаток, выбранный из группы, состоящей из -глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Phe-Gly-), -глицин-глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Gly-Phe-Gly-) и -валин-цитруллин- (-Val-Cit-).

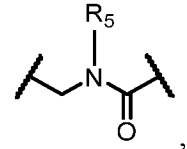
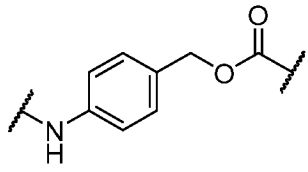
В структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L_3 представляет собой структуру,

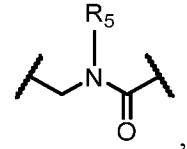


В структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L_4 представляет собой необязательно замещенный $-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-$,

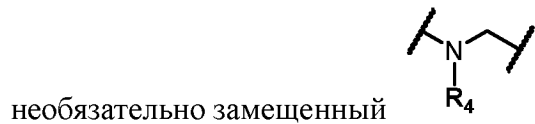
L_{4a} отсутствует или L_{4a} представляет собой необязательно замещенный

О п и с а н и е

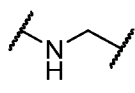


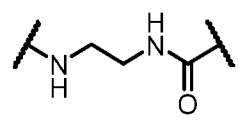
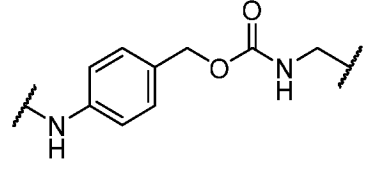
L_{4b} отсутствует или L_{4b} представляет собой необязательно замещенный , R_4 и R_5 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода и обязательно замещенного алкила.

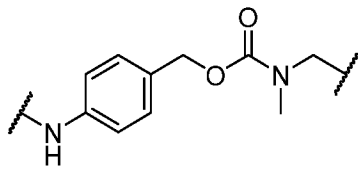
В структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L_4 представляет собой

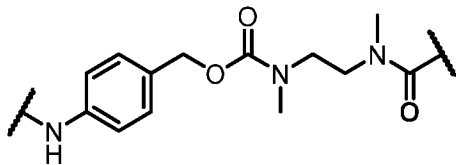


В структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L_4 представляет собой структуру,

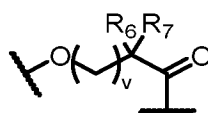
выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного , необязательно

замещенного , необязательно замещенного ,

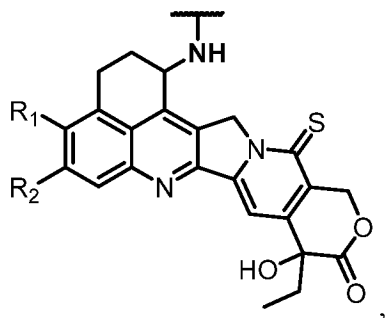
необязательно замещенного , и необязательно замещенного



В структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L_5 представляет собой

необязательно замещенный  и указанный L_5 непосредственно связан со следующей структурой:

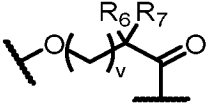
Описание

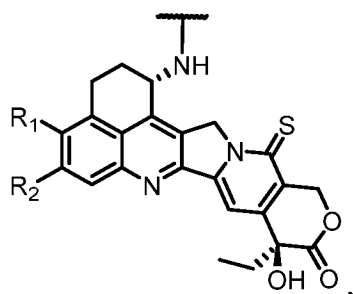


R_6 и R_7 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила, или R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

В структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L_5 представляет собой

необязательно замещенный  и указанный L_5 непосредственно связан со следующей структурой:



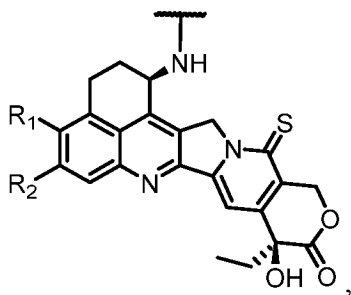
R_6 и R_7 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила, или R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

В структуре, представленной в формуле (L-1), где L_5 представляет собой необязательно

замещенный  и L_5 непосредственно связан со следующей структурой:

О п и с а н и е



R_6 и R_7 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила, или R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

В структуре, представленной в формуле (L-1), указанный R_6 представляет собой водород.

В структуре, представленной в формуле (L-1), указанный R_6 представляет собой необязательно замещенный метил.

В структуре, представленной в формуле (L-1), указанный R_6 представляет собой фторзамещенный метил.

В структуре, представленной в формуле (L-1), указанный R_6 представляет собой трифторметил.

В структуре, представленной в формуле (L-1), указанный R_6 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

В структуре, представленной в формуле (L-1), указанный R_7 представляет собой водород.

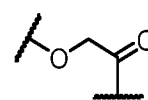
В структуре, представленной в формуле (L-1), R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклопропил.

В структуре, представленной в формуле (L-1), R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклобутил.

В структуре, представленной в формуле (L-1), где v равно 0.

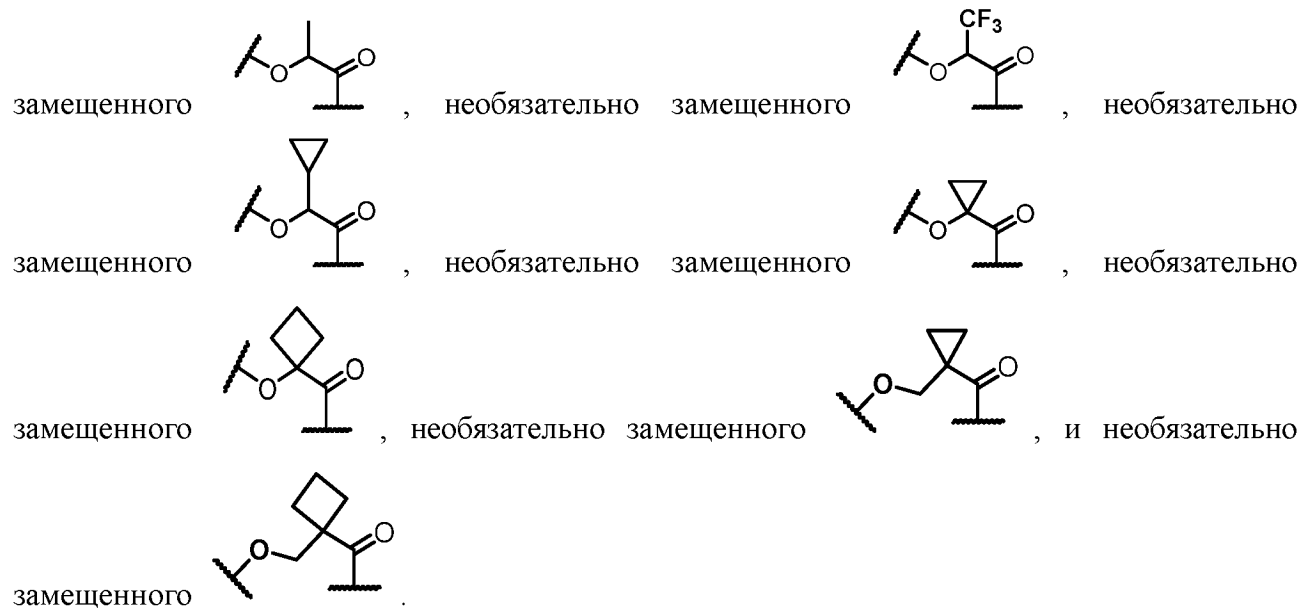
В структуре, представленной в формуле (L-1), где v равно 1.

В структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L_5 представляет собой структуру,

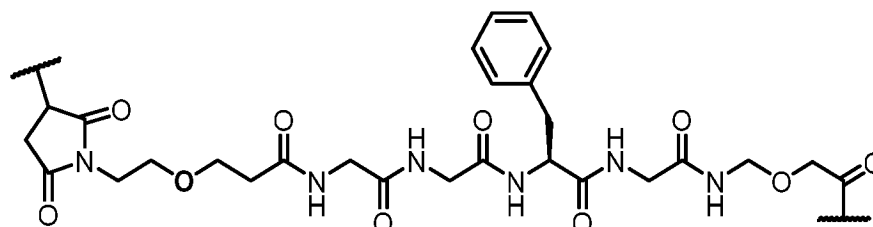


выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного , необязательно

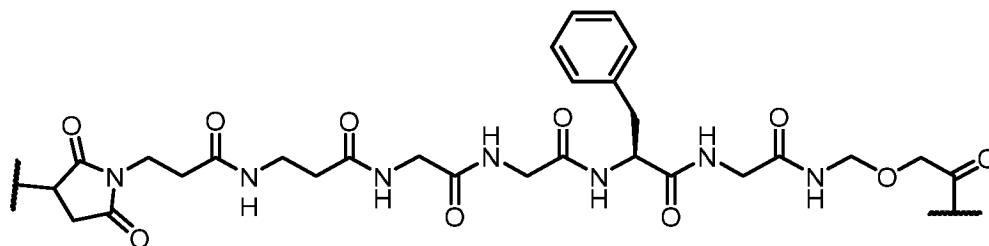
О п и с а н и е



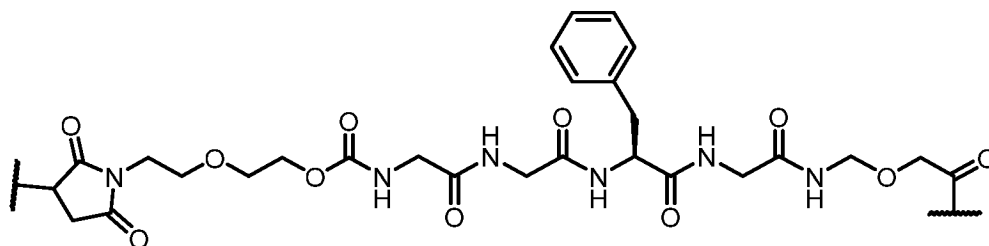
В другом аспекте настоящая заявка представляет линкер, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанный линкер включает структуры, выбранные из группы, состоящей из



(L-1-1),

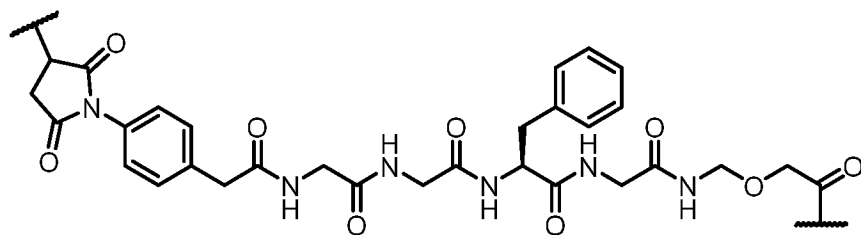


(L-1-2),

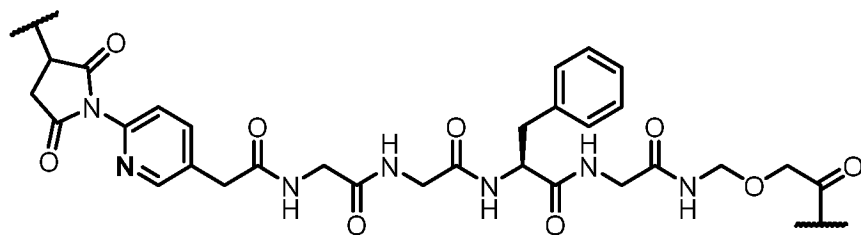


(L-1-3),

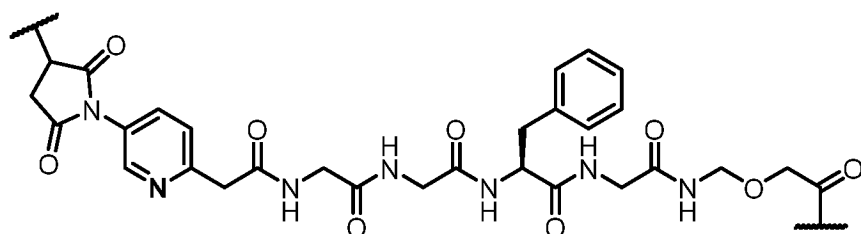
Описание



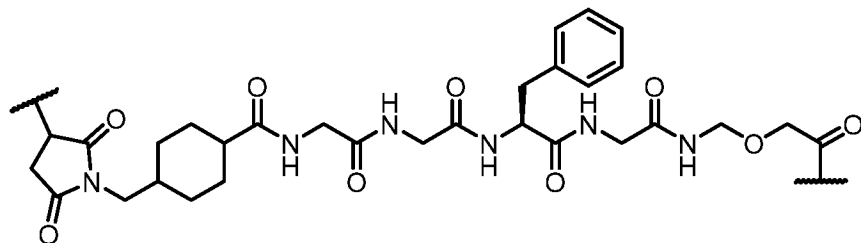
(L-1-4),



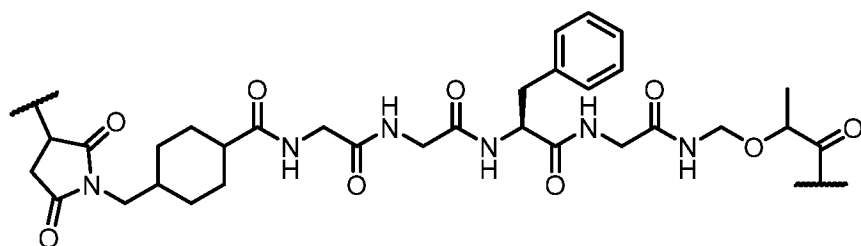
(L-1-5),



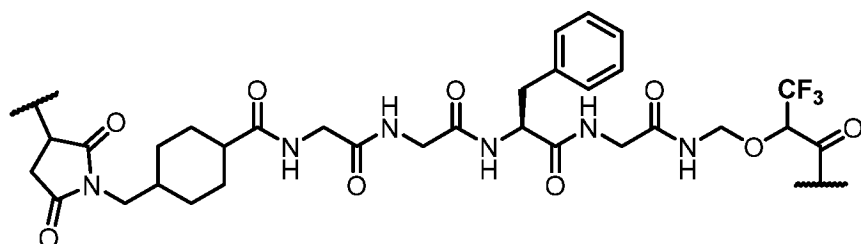
(L-1-6),



(L-1-7),

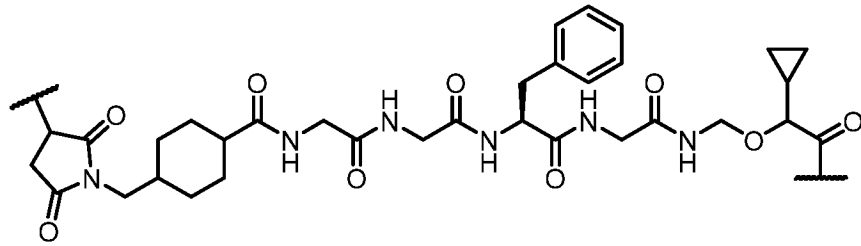


(L-1-8),

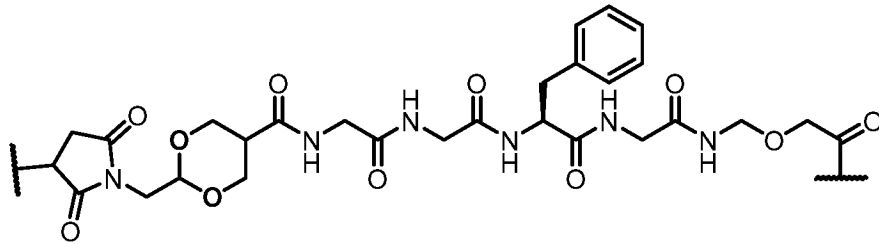


(L-1-9),

О п и с а н и е



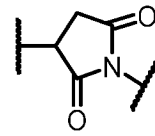
(L-1-10) и



(L-1-11).

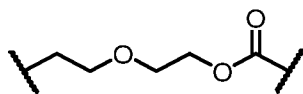
В другом аспекте настоящая заявка представляет линкер, представленный в формуле (L-2), для получения конъюгата лиганд-лекарственное средство, образованного путем связывания единицы лекарственного средства с лигандом через указанный линкер:

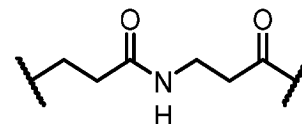
-L₁-L₂-L₃-L₄-L₅- (L-2),



где L₁ представляет собой необязательно замещенный

L₂ представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно

замещенного , необязательно замещенного ,

необязательно замещенного , необязательно замещенного

, необязательно замещенного

, необязательно замещенного

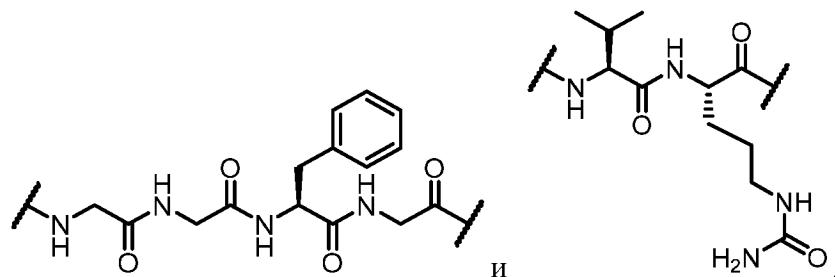
, необязательно замещенного

, необязательно замещенного

О п и с а н и е

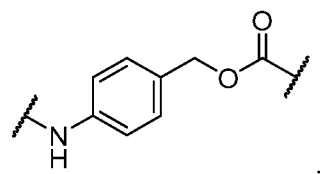


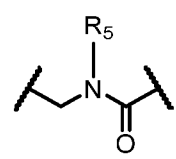
L_3 представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из



L_4 представляет собой необязательно замещенный $-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-$,

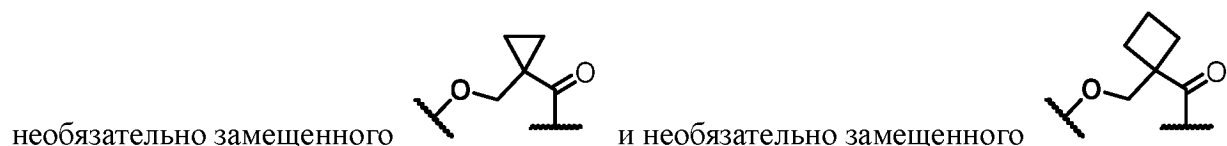
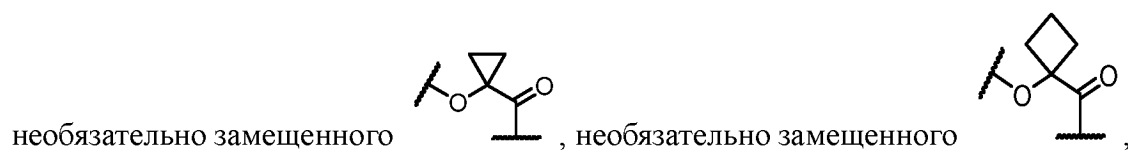
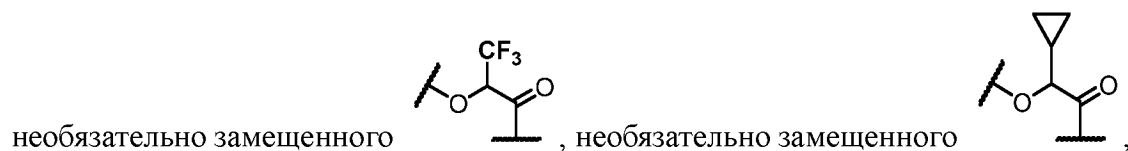
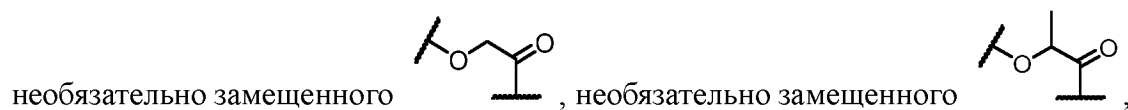
L_{4a} отсутствует или L_{4a} представляет собой необязательно замещенный



L_{4b} отсутствует или L_{4b} представляет собой необязательно замещенный
 
 , L_{4a}
 и L_{4b} не отсутствуют одновременно,

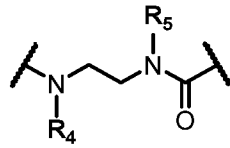
R_4 и R_5 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного алкила.

Указанный L_5 представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из



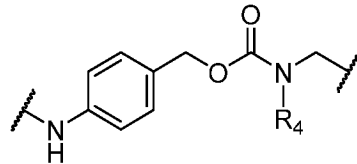
Описание

В структуре, представленной в формуле (L-2), указанный L₄ представляет собой



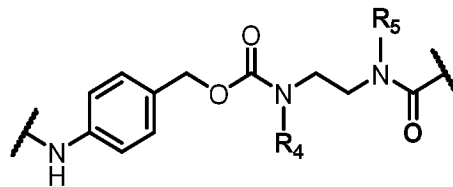
необязательно замещенный

В структуре, представленной в формуле (L-2), указанный L₄ представляет собой



необязательно замещенный

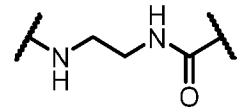
В структуре, представленной в формуле (L-2), указанный L₄ представляет собой



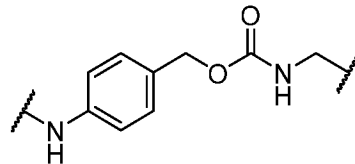
необязательно замещенный

В структуре, представленной в формуле (L-2), указанный L₄ представляет собой структуру,

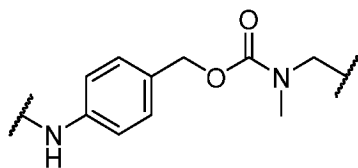
выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного



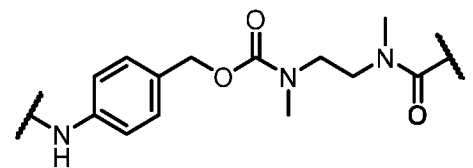
необязательно замещенного



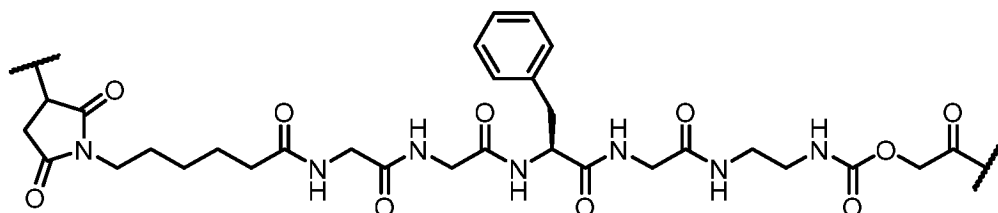
, необязательно замещенного



и необязательно замещенного

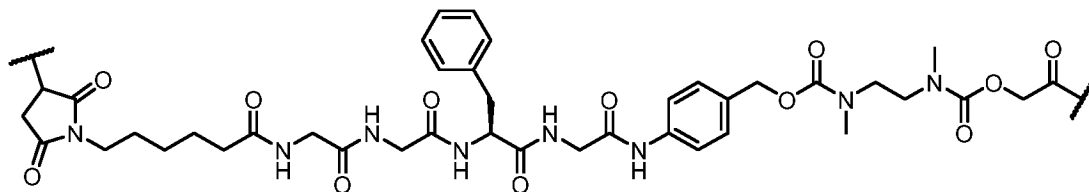


В другом аспекте настоящая заявка представляет линкер, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанный линкер включает структуры, выбранные из группы, состоящей из

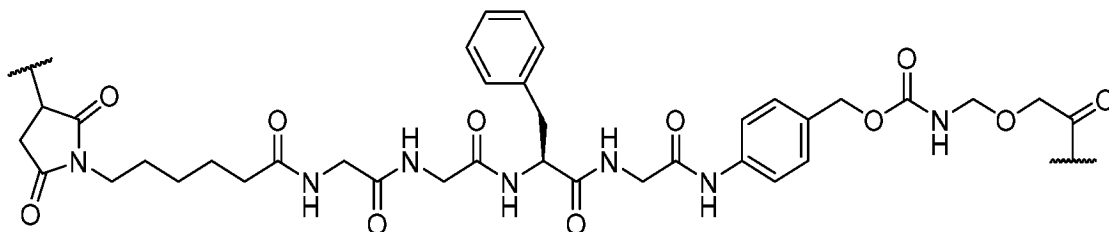


Описание

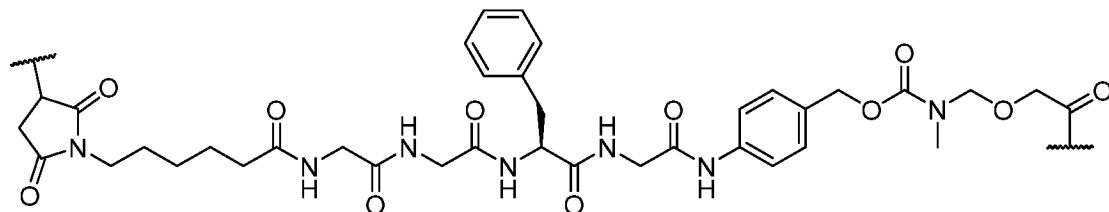
(L-2-1),



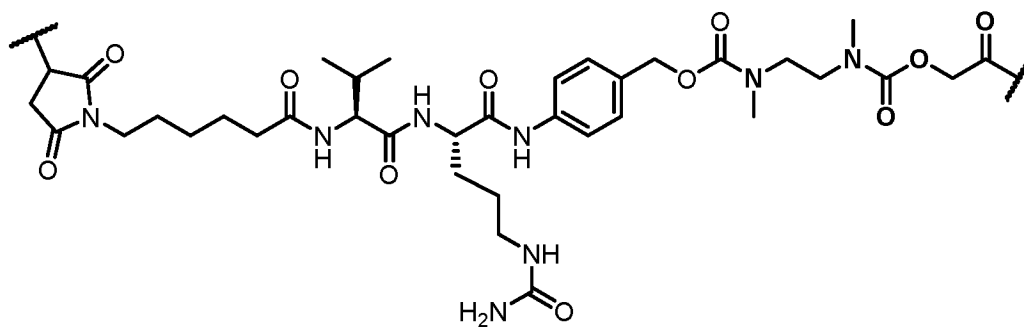
(L-2-2),



(L-2-4),



(L-2-5) и



(L-2-6).

В другом аспекте настоящая заявка представляет фармацевтическую композицию, включающую конъюгат лиганда, как описано в настоящей заявке, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль, пролекарственное средство или сольват, и/или соединение, как описано в настоящей заявке, и необязательно фармацевтически приемлемые носители.

В другом аспекте настоящая заявка также предусматривает применение конъюгата лиганда настоящей заявки, или таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереомера или их смеси, или фармацевтически приемлемой соли, пролекарственного средства или

О п и с а н и е

сольвата, соединений настоящей заявки и/или фармацевтических композиций настоящей заявки для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики опухолей. В одном варианте осуществления изобретения указанная опухоль выбрана из опухолей, связанных с экспрессией мишени, состоящей из HER2 и TROP2.

В одном из вариантов осуществления изобретения опухоль, связанная с экспрессией мишени, включает опухоль с высокой экспрессией мишени и/или опухоль с положительной экспрессией мишени.

В одном из вариантов осуществления изобретения опухоль включает солидные опухоли и/или гематологические опухоли.

В одном из вариантов осуществления изобретения указанная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака яичников, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака эндометрия, рака почки, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы и рака щитовидной железы.

В одном из вариантов осуществления изобретения опухоль выбрана из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака эндометрия, уротелиального рака, рака легких, рака простаты, колоректального рака, рака желудка, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака почки, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы и рака головы и шеи.

Специалисты в данной области техники смогут легко понять другие аспекты и преимущества настоящей заявки из приведенного ниже подробного описания. В приведенном ниже подробном описании показаны и описаны только иллюстративные варианты осуществления настоящей заявки. Как будет понятно специалистам в данной области техники, содержание настоящей заявки позволяет специалистам в данной области техники вносить изменения в конкретные раскрытые варианты осуществления, не отступая от сущности и объема заявки, к которой относится настоящая заявка. Соответственно, описания в спецификации данной заявки являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

Ниже приведены конкретные варианты осуществления, иллюстрирующие способы осуществления настоящей заявки. Те, кто знаком с этой технологией, могут легко понять

другие преимущества и эффекты настоящей заявки из раскрытия данной спецификации.

Определения терминов

В настоящей заявке термин «лиганд» обычно относится к макромолекулярному соединению, способному распознавать и связываться с антигеном или рецептором, связанным с клеткой-мишенью. Роль лигандов может заключаться в доставке лекарственных средств к клеткам-мишеням, с которыми связывается лиганд, и эти лиганды включают, но не ограничиваются, белковые гормоны, лектины, факторы роста, антитела или другие молекулы, способные связываться с клеткой, рецепторами и/или антигенами. В настоящей заявке лиганд может быть представлен в виде АТ, и лиганд образует связь с линкерным блоком через гетероатом на лиганде, который может быть антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. Антитело может быть выбрано из химерного антитела, гуманизированного антитела, полностью человеческого антитела или мышинового антитела. Антитело может быть моноклональным антителом. Например, антитело может представлять собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент, нацеленный на мишени, выбранные из HER2 и TROP2.

В настоящей заявке термины «Trop2» и «TROP2» обычно относятся к моноцепным трансмембранным белкам I типа. В настоящей заявке термин «Trop2» может также охватывать гомологи, варианты и изоформы Trop2, включая изоформы сплайсинга. Термин «Trop» также включает белки, имеющие одну или несколько последовательностей гомологов, вариантов и изоформ Trop 2, а также фрагменты последовательности, при условии, что это вариант белка (включая изоформы). Trop2 может быть человеческим Trop2. Например, номер доступа Uniprot P09758 содержит описание Trop2 и его последовательности.

В настоящей заявке термин «HER2» обычно относится к рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). Например, термин «HER2» относится к любому природному HER2 из любого человеческого источника. Этот термин также охватывает «полноценный» и непротессированный HER2, а также любую форму HER2, полученную в результате процессинга в клетках (например, зрелые белки). Этот термин также охватывает встречающиеся в природе варианты и изоформы HER2, такие как варианты сплайсинга или аллельные варианты. Например, номер доступа Uniprot P04626 содержит описание HER2 и его последовательность.

О п и с а н и е

В настоящей заявке термин «трастузумаб» обычно относится к антителу, нацеленному на HER2. Например, трастузумаб может быть записан в US20060275305A1. В данной заявке трастузумаб может означать антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащий переменную область CDR1-3 тяжелой цепи и переменную область CDR1-3 легкой цепи трастузумаба. В настоящем документе трастузумаб может относиться к антителу или антигенсвязывающему фрагменту, содержащему переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи трастузумаба.

В настоящей заявке термин «пептидный остаток» обычно относится к остатку, состоящему из одного или нескольких аминокислотных остатков, соединенных вместе. Например, одна или несколько аминокислот в остатках пептида могут быть необязательно замещенными. Например, пептидный остаток настоящей заявки может включать глицин-глицин-фенилаланин-глицин (Gly-Gly-Phe-Gly).

В настоящей заявке термин «единица лекарственного средства» обычно относится к химическому соединению, которое прямо или косвенно конъюгировано с антителами или антигенсвязывающими фрагментами для образования иммуноконъюгатов. Например, «единица лекарственного средства» включает, но не ограничивается, соединения с противоопухолевой активностью, описанные в настоящей заявке. Например, единицы лекарственного средства включают ингибиторы топоизомеразы.

В настоящей заявке термин «соединение с противоопухолевой активностью» обычно относится к соединениям, обладающим способностью снижать скорость пролиферации, жизнеспособность или метастатическую способность опухолевых клеток. Например, противоопухолевая активность может быть продемонстрирована снижением скорости роста аномальных клеток, стабильным или уменьшенным размером опухоли во время лечения, или более длительным периодом выживания по сравнению с необработанным контролем. Противоопухолевая активность может быть оценена с помощью признанных моделей опухолей *in vitro* или *in vivo*, таких как модели ксенотрансплантатов.

В настоящей заявке термин «ингибитор топоизомеразы» обычно относится к соединениям, включающим ингибиторы топоизомеразы I и ингибиторы топоизомеразы II или их производные. Примеры ингибитора топоизомеразы I включают, но не ограничиваются, камптотecin и его аналоги. Например, топоизомераза может относиться к ферменту, который

О п и с а н и е

корректирует количество связей ДНК, разрезая фосфодиэфирные связи в одной или двух цепях ДНК, а затем перематывая и запечатывая их.

В настоящей заявке термин «производные камптотецина» обычно относится к соединениям со структурой, подобной камптотецину или полученной из него. Например, структура камптотецина может быть записана в реестре CAS под номером 7689-03-4. Например, производные камптотецина могут относиться к экзатекану (регистрационный номер CAS 171335-80-1).

В настоящей заявке термин «опухоль» обычно относится к любой новой патологической гиперплазии ткани. В данном случае ангиогенез является частью характеристик опухоли. Опухоль может быть доброкачественной или злокачественной. Термин «опухоль» обычно используется для обозначения доброкачественных или злокачественных опухолей, а термин «рак» – для обозначения злокачественных опухолей, которые могут быть как метастатическими, так и неметастатическими. При использовании для исследований эти опухолевые ткани могут быть выделены из легкодоступных ресурсов с помощью методов, известных специалистам в данной области техники.

В настоящей заявке термин «алкил» обычно относится к остатку, полученному в результате удаления одного атома водорода из алкана. Алкил может быть замещенным или незамещенным, замененным или незамененным. Термин «алкил» обычно относится к насыщенным линейным или разветвленным алифатическим углеводородным группам, которые имеют остаток, полученный в результате удаления атома водорода от одного и того же атома углерода или двух разных атомов углерода родительского алкана. Указанный алкил может представлять собой группу с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 20 атомов углерода, такую как алкил с цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, например алкил с цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкила включают, но не ограничиваются, метил, этил, пропил, пропил, бутил и т. д. Алкил может быть замещенным или незамещенным, замененным или незамененным, например, если он замещен, замещение заместителем может быть осуществлено в любой доступной точке соединения, и указанные заместители могут быть независимо и необязательно выбраны из одной или более группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидроксила, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила,

О п и с а н и е

циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклического алкилтио и оксо, например, водород, протий, дейтерий, тритий, галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{H}$ или C_{1-6} алифатические группы.

В настоящей заявке термин «алкилен» обычно относится к насыщенной линейной или разветвленной алифатической углеводородной группе, имеющей два остатка, полученных в результате удаления двух атомов водорода от одного и того же атома углерода или двух разных атомов углерода родительского алкана, который может представлять собой линейную или разветвленную группу, содержащую от 1 до 20 атомов углерода. Например, термин «метилен» может означать остаток, полученный в результате удаления двух атомов водорода из группы с 1 атомом углерода. Метилен может быть замещенным или незамещенным, замененным или незамененным; таким как, алкилен с 1–12 атомами углерода, например, с 1–6 атомами углерода. Примеры алкиленовых групп включают, но не ограничиваются, метилен ($-\text{CH}_2-$), 1,1-этилен ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-этилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-пропилен ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-пропилен ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-пропилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-бутилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) и 1,5-бутилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), и т. д. Алкилен может быть замещенным или незамещенным. Например, если он замещен, замещение заместителем может быть осуществлено в любой доступной точке связывания, и заместитель может независимо и необязательно представлять собой один или несколько заместителей, выбранных из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидроксила, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклического алкилтио и оксо, который может быть, например, водородом, протием, дейтерием, тритием, галогеном, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{H}$ или C_{1-6} алифатическими группами. Метилен или алкилен могут быть замещенными или незамещенными.

В настоящей заявке термин «алкенил» относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, содержащей одну или несколько двойных связей. Иллюстративные примеры алкенила включают аллил, гомоаллил, винил, кротил, бутенил, пентенил, гексенил и т. д. Иллюстративные примеры цепей алкенила C_{2-6} с более чем одной двойной связью включают бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил и гексатриенил, а также их разветвленные

О п и с а н и е

формы. Положение ненасыщенной связи (двойной связи) может быть в любом месте углеродной цепи. Алкенил может быть замещенным или незамещенным.

В настоящей заявке термин «алкенилен» обычно относится к остатку, полученному в результате удаления двух атомов водорода от атома углерода алкена. Например, это может быть аллилиден, этенилиден, бутенилиден, пентенилиден, гексаденилиден и т. д. Алкениленовая группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящей заявке термин «алкинил» обычно относится к ненасыщенной линейной или разветвленной алкинильной группе, такой как этинил, 1-пропинил, пропаргил, бутинил и т. д. Алкинильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящей заявке термин «алкинилен» обычно относится к остатку, полученному в результате удаления двух атомов водорода от атома углерода алкина. Например, это может быть этинилен, пропилен, пропаргилен, бутинил и т. д. Алкинилен может быть замещенным или незамещенным.

В настоящей заявке термин «арил» обычно относится к остатку, полученному в результате удаления одного атома водорода от атома углерода ароматического кольца. Термин «ароматическое кольцо» может означать 6–14-членное полностью углеродное моноциклическое кольцо или конденсированное полициклическое кольцо (т. е. кольцо, имеющее общие соседние пары атомов углерода) с сопряженной π -электронной системой, которое может быть 6–10-членным, например, бензол и нафталин. Ароматическое кольцо может быть соединено с гетероарильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, при этом кольцо, присоединенное к родительской структуре, является ароматическим кольцом. Арил может быть замещенным или незамещенным, в случае замещения заместитель может представлять собой одну или несколько следующих групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидроксила, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио и гетероциклоалкилтио. Алкинильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящей заявке термин «арилен» обычно относится к остатку, полученному в результате удаления двух атомов водорода от атома углерода ароматического кольца. Например, это могут быть фенилен и нафтилен. Арилен может быть замещенным или незамещенным.

О п и с а н и е

В настоящей заявке термин «гетероарил» обычно относится к остатку, полученному в результате удаления одного атома водорода от атома углерода гетероароматического кольца. Термин «гетероароматическое кольцо» относится к гетероароматической системе, состоящей из 1–4 гетероатомов и 5–14 атомов кольца, где гетероатомы могут быть выбраны из группы, состоящей из кислорода, серы и азота. Гетероарил может быть 5–10-членным и может быть 5- или 6-членным, например фуранил, тиофенил, пиридинил, пирролил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиазинил, имидазолил, тетразолил и т. д. Гетероарил может быть соединен с ароматическим, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, при этом кольцо, присоединенное к родительской структуре, представляет собой гетероарильное кольцо. Гетероарил может быть необязательно замещенным или незамещенным, причем в случае замещения заместитель может представлять собой один или несколько заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидроксила, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио и гетероциклоалкилтио. Гетероарил может быть замещенным или незамещенным.

В настоящей заявке термин «гетероарилен» обычно относится к остатку, полученному в результате удаления двух атомов водорода от атомов углерода гетероароматического кольца. Например, это может быть фуранилен, тиенилен, пиридилен, пирролилен, пиримидинил, пиазинил, имидазолил, тетразолил и т. д. Гетероарилен может быть замещенным или незамещенным.

В настоящей заявке термин «алифатический циклил» обычно относится к остатку, полученному в результате удаления атомов водорода от одного и того же атома углерода или нескольких различных атомов углерода алифатического кольца. Термин «циклоалкан» обычно относится к насыщенным или частично ненасыщенным моно- или полициклическим углеводородам, в которых углеродное кольцо содержит 3–20 атомов углерода, 3–12 атомов углерода, 3–10 атомов углерода или 3–8 атомов углерода. Примеры алифатических циклилов включают, но не ограничиваются, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и т. д. Полициклическое углеродное кольцо может включать спиро-, слитные и мостиковые карбоциклы. Алициклическая группа может быть замещенной

О п и с а н и е

или незамещенной. В настоящем документе термин «карбоциклическая группа» обычно относится к остатку, полученному в результате удаления одного водорода от атома углерода углеродного кольца. Термин «углеродное кольцо» обычно относится к насыщенным или частично ненасыщенным моно- или полициклическим углеводородам, которые содержат 3–20 атомов углерода, 3–12 атомов углерода, 3–10 атомов углерода или 3–8 атомов углерода. Примеры моноциклического углеродного кольца включают, но не ограничиваются, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен, циклогексдиен, циклогептан, циклогептатриен, циклооктан и т. д. Полициклическое углеродное кольцо может включать спиро-, слитные и мостиковые карбоциклы. Карбоциклическая группа может быть замещенной или незамещенной. В некоторых случаях алифатические кольца и карбоциклические кольца могут использоваться взаимозаменяемо.

В настоящей заявке термин «частично ненасыщенный», как правило, означает наличие по меньшей мере одной двойной или тройной связи между атомами кольца в циклической структуре. Термин «частично ненасыщенный» охватывает циклические структуры с несколькими ненасыщенными участками, но не предназначен для включения ароматических или гетероароматических колец, как определено в данной заявке. Термин «ненасыщенный» означает частично имеющий одну или несколько степеней ненасыщенности.

В настоящей заявке термин «алифатический циклилен» обычно относится к остатку, полученному в результате удаления двух атомов водорода от атомов углерода алифатического кольца. Например, циклопропилен, циклобутилен, циклопентанилен, циклопентенилен, циклогексанилен, циклогексаденилен, циклогептанилен, циклогептатриенилен, циклооктанилен и т. д.; полициклическое углеродное кольцо может включать спиро-, плавные и мостиковые карбоциклы. Алифатический циклилен может быть замещенным или незамещенным.

В настоящей заявке термин «алифатический гетероциклил» обычно относится к стабильной и неароматической 3–7-членной моноциклической углеродной кольцевой структуре, конденсированным 7–10-членным бициклическим гетероциклическим структурам или мостиковым 6–10-членным бициклическим гетероциклическим структурам. Эти кольцевые структуры могут быть насыщенными или частично насыщенными, и в дополнение к атомам углерода эти кольцевые структуры также содержат один или несколько гетероатомов,

О п и с а н и е

где гетероатом может быть выбран из группы, состоящей из кислорода, серы и азота. Например, он содержит 1–4 гетероатома, как определено выше. Когда термин «азот» используется для обозначения атомов в циклической структуре алифатической гетероциклической группы, он может включать азот, подвергшийся реакции замещения. Например, алифатический гетероциклил может содержать «гетероциклоалкил», который может относиться к стабильным неароматическим 3–7-членным моноциклическим алкильным структурам, конденсированным 7–10-членным бициклическим гетероциклическим структурам или мостиковым 6–10-членным бициклическим гетероциклическим структурам. В дополнение к атомам углерода эти циклические структуры могут содержать один или несколько гетероатомов, причем гетероатомы могут быть выбраны из группы, состоящей из кислорода, серы и азота. Например, он содержит 1–4 гетероатома, как определено выше. Гетероциклоалкил может быть замещенным или незамещенным. Алифатический гетероциклил может быть замещенным или незамещенным.

В настоящей заявке термин «алифатический гетероциклилен» обычно относится к остатку, полученному в результате удаления двух атомов водорода от атомов углерода алифатического гетероциклического кольца. Алифатическая гетероциклиленовая группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящей заявке термин «необязательный» или «необязательно» обычно относится к последующему описанному событию или обстоятельству, которое может, но не обязательно, произойти, и описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит или не происходит. Например, «гетероциклильная группа, необязательно замещенная алкилом» означает, что алкил может, но не обязательно, существовать, и что данное описание может включать случаи, когда гетероциклильная группа замещена или не замещена алкилом.

В настоящей заявке термин «замещенный» обычно означает один или несколько атомов водорода в группе, например, до 5, или 1–3 атома водорода, каждый из которых независимо замещен соответствующим количеством заместителей. Заместители существуют только в своих возможных химических положениях, и специалисты в данной области могут определить

О п и с а н и е

(экспериментально или теоретически) возможные или невозможные замены без излишних усилий. Например, соединение амино- или гидроксильных групп со свободным водородом с атомами углерода с ненасыщенными (например, олефиновыми) связями может быть нестабильным. Например, заместители для необязательно замещенных групп необязательно выбраны из водорода, протия, дейтерия, трития, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, тиола, гидроксила, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклического алкилтио и -оксо, которые могут представлять собой, например, водород, протий, дейтерий, тритий, галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{H}$ или C_{1-6} алифатическую группу.

В настоящей заявке, как известно специалистам в данной области техники, такие термины, как «алкил», «алкенил», «циклоалкил», могут быть снабжены префиксом, указывающим на количество атомов, присутствующих в группе при определенных обстоятельствах, например, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_7 циклоалкокси, C_1 - C_4 алкилкарбониламино и т. д. Подстрочный индекс после «С» указывает на количество атомов углерода, присутствующих в группе. Например, C_3 алкил означает алкил с тремя атомами углерода (такой как *n*-пропил, изопропил). В C_{1-10} члены группы могут иметь любое количество атомов углерода, находящееся в диапазоне 1–10.

Один или несколько атомов водорода в группе, например, до 5, например, 1–3 атомов водорода, независимо замещены соответствующим количеством заместителей. Заместители существуют только в их возможных химических положениях, и специалисты в этой области могут определить (экспериментально или теоретически) возможные или невозможные замены без излишних усилий. Например, соединение амино- или гидроксильных групп со свободным водородом с атомами углерода с ненасыщенными (например, олефиновыми) связями может быть нестабильным.

В настоящей заявке термин «соединение» обычно относится к веществу, содержащему два или более различных элементов. Например, соединение настоящей заявки может быть органическим соединением, например, соединение настоящей заявки может быть соединением с молекулярной массой менее 500, соединением с молекулярной массой менее 1000, соединением с молекулярной массой более 1000, или соединением с молекулярной

О п и с а н и е

массой более 10000 или 100000. В настоящей заявке соединение может также относиться к соединению, которое включает связывание химической связью, например, соединение, в котором одна или несколько молекул с молекулярной массой менее 1000 связаны с биологической макромолекулой посредством химических связей, где биологической макромолекулой могут быть полисахариды, белки, нуклеиновые кислоты, пептиды и т. д. Например, соединение настоящей заявки может включать соединение, в котором белок связан с одной или несколькими молекулами с молекулярной массой менее 1000, может включать соединение, в котором белок связан с одной или несколькими молекулами с молекулярной массой менее 10000, и может включать соединение, в котором белок связан с одной или несколькими молекулами с молекулярной массой менее 100000.

В настоящей заявке термин «включать», «состоять» или «содержать» обычно относится к включению явно указанных признаков, но не исключает другие элементы. Термины «более» и «менее» обычно относятся к ситуациям, включающим это число.

В настоящей заявке термин «примерно» обычно относится к изменению в диапазоне от 0,5 % до 10 % выше или ниже указанного значения, например, к изменению в диапазоне 0,5 %, 1 %, 1,5 %, 2 %, 2,5 %, 3 %, 3,5 %, 4 %, 4,5 %, 5 %, 5,5 %, 6 %, 6,5 %, 7 %, 7,5 %, 8 %, 8,5 %, 9 %, 9,5 % или 10 % выше или ниже указанного значения.

В настоящей заявке, соединение настоящей заявки, или таутомеры, мезомеры, рацематы, энантиомеры, и/или диастереомеры. В настоящем документе термин «диастереомеры» обычно относится к стереоизомерам с двумя или более хиральными центрами, при этом молекулы не являются стереоизомерами, которые зеркально отражают друг друга. Диастереомеры могут иметь разные физические свойства, такие как температура плавления, температура кипения, спектральные свойства и реакционная способность. В настоящей заявке термины «таутомеры» или «таутомерные формы» могут использоваться взаимозаменяемо и обычно относятся к структурным изомерам с различными энергиями, которые могут быть преобразованы друг в друга через низкие энергетические барьеры. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения за счет миграции протонов, такие как изомеризация кето-енола и изомеризация имино-енамина. Валентные таутомеры включают взаимные превращения за счет рекомбинации некоторых связывающих электронов. В данном документе термин «мезомеры» обычно относится к молекуле, которая

О п и с а н и е

содержит асимметричные атомы, но имеет общее внутримолекулярное вращение, равное нулю из-за факторов симметрии. Термин «рацематы» или «рацемические смеси» относится к составу, состоящему из двух энантиомеров в равных молярных количествах.

В настоящей заявке некоторые атомы соединения настоящей заявки могут быть представлены в виде более чем одного изотопа. Например, водород может существовать в виде протия (^1H), дейтерия (^2H) и трития (^3H), а углерод в природе может существовать в виде трех различных изотопов (^{12}C , ^{13}C и ^{14}C). Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединение настоящей заявки, включают, но не ограничиваются, ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{32}P , ^{33}P , ^{129}I , ^{131}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I или аналогичные изотопы. Таким образом, по сравнению с природным содержанием этих изотопов, соединения настоящей заявки могут быть обогащены одним или несколькими из этих изотопов. Как известно специалистам в данной области техники, такое обогащенное изотопами соединение может быть использовано в различных целях. Например, замена тяжелых изотопов, таких как дейтерий (^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества, которые могут быть обусловлены более высокой метаболической стабильностью. Например, естественное содержание дейтерия (^2H) составляет примерно 0,015 %. Таким образом, на каждые 6500 атомов водорода в природе приходится примерно один атом дейтерия. Таким образом, содержание дейтерия в дейтерийсодержащем соединении в настоящей заявке составляет более 0,015 % в одном или нескольких положениях (в зависимости от ситуации). Если не указано иное, структура, описанная в настоящей заявке, может также включать соединения, отличающиеся только наличием или отсутствием одного или нескольких атомов, обогащенных изотопами. Например, за исключением водорода, замененного дейтерием или тритием, или углерода, замененного углеродом-13 или углеродом-14, соединения с остальной структурой, соответствующей соединению настоящей заявки, находятся в пределах объема настоящей заявки.

В настоящей заявке термин «фармацевтическая композиция» обычно относится к смеси, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящей заявке, или физиологически/фармацевтически приемлемые их соли или пролекарственные средства и другие химические компоненты, или другие компоненты, такие как физиологически/фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества.

О п и с а н и е

Фармацевтические композиции могут облегчить введение в организм и способствовать усвоению действующего вещества и, таким образом, проявлению его биологической активности. Приготовление обычных фармацевтических композиций может быть отнесено к общепринятым методам в этой области.

В настоящей заявке термины «фармацевтически приемлемая соль» или «лекарственная соль» обычно означают соль соединения или конъюгата лиганд-лекарственное средство настоящей заявки, или соль соединения, описанного в настоящей заявке, которая может быть безопасной и/или эффективной при применении у млекопитающих и может обладать ожидаемой биологической активностью. Конъюгат антитело-лекарственное средство в настоящей заявке может образовывать соль с кислотой, примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются: гидрохлорид, гидробромид, гидриодат, сульфат, бисульфат, цитрат, ацетат, сукцинат, аскорбат, оксалат, нитрат, сорбат, гидрофосфат, дигидрофосфат, салицилат, гидроцитрат, тартрат, малеат, фумарат, формиат, бензоат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат или *n*-толуолсульфонат.

В настоящей заявке термин «конъюгат» обычно относится к соединению, полученному в результате одной или нескольких химических реакций с соединением настоящей заявки, или путем соединения соединений настоящей заявки друг с другом посредством одной или нескольких связывающих структур, таких как мостики, разделители, или связывающие соединения и т. д.

В настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемый носитель» обычно относится к носителю для введения терапевтических агентов, таких как антитела или пептиды, гены и другие терапевтические агенты. Этот термин относится к любому носителю лекарственного средства, который сам по себе не вызывает выработку антител, вредных для человека, получающего состав, и может быть введен без чрезмерной токсичности. Например, фармацевтически приемлемые носители можно отличить от векторов нуклеиновых кислот, используемых в генной инженерии для содержания целевых генов. Подходящими носителями могут быть крупные, медленно метаболизирующиеся макромолекулы, такие как белки, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевая кислота, полиаминокислоты, сополимеры аминокислот, агрегаты липидов и инактивированные вирусные частицы. Специалистам в данной области такие носители известны. Фармацевтически приемлемые

О п и с а н и е

носители в терапевтических составах могут включать такие жидкости, как вода, физиологический раствор, глицерин и этанол. Эти носители могут также содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие или эмульгирующие агенты, буферные вещества для поддержания рН и т. д.

В настоящей заявке «антитело» может в целом охватывать моноклональные антитела, поликлональные антитела, димеры, полимеры, полиспецифические антитела (такие как биспецифические антитела) и фрагменты антител, если они проявляют желаемую биологическую активность. Антитела могут быть мышинового происхождения, человеческого происхождения, гуманизированные, химерные или полученные из других видов. Антитела – это белки, вырабатываемые иммунной системой, которые распознают и связываются с определенными антигенами. Антиген-мишень обычно имеет большое количество сайтов связывания, распознаваемых CDR различных антител, также известных как эпитопы. Антитела, специфически связывающиеся с разными эпитопами, имеют разную структуру. Поэтому антиген может иметь более одного соответствующего антитела. Антитело включает полноразмерные молекулы иммуноглобулина или иммуноактивную часть полноразмерных молекул иммуноглобулина, то есть молекулы, содержащие антигены или их части, которые специфически связываются с исследуемой мишенью. К таким мишеням относятся, в частности, раковые клетки или клетки, вырабатывающие аутоиммунные антитела, связанные с аутоиммунными заболеваниями. Иммуноглобулин, описанный в данной заявке, может быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса молекул иммуноглобулина. Иммуноглобулин может быть получен от любого вида животных. Однако в одном из аспектов иммуноглобулины происходят от человека, мыши или кролика. «Фрагмент антитела» может содержать часть полноразмерного антитела, как правило, его антигенсвязывающую область или вариабельную область. Примеры фрагмента антитела включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv; диатело; линейное антитело; минитело; фрагменты, полученные с помощью библиотеки экспрессии fab; антиидиотипическое (anti-Id) антитело; CDR (участки, определяющие комплементарность); любой из вышеупомянутых эпитоп-связывающий фрагмент, который иммуноспецифически связывается с антигенами раковых клеток, вирусными антигенами или микробными антигенами; одноцепочечные молекулы антител; и мультиспецифические антитела,

О п и с а н и е

образованные фрагментами антител. Антитела, составляющие конъюгат антитела с лекарственным средством в данной заявке, могут сохранять свою антигенсвязывающую способность в исходном диком состоянии. Поэтому антитело из настоящей заявки может, например, специфически связываться с антигенами. Задействованные антигены включают, например, опухлеассоциированные антигены (ТАА), белки рецепторов клеточной поверхности и другие молекулы клеточной поверхности, регуляторы выживания клеток, регуляторы пролиферации клеток, молекулы, связанные с ростом и дифференцировкой тканей (например, те, которые, как известно или предсказано, являются функциональными), лимфокины, цитокины, молекулы, участвующие в регуляции клеточного цикла, молекулы, участвующие в ангиогенезе, и молекулы, связанные с ангиогенезом (например, антигены, которые связываются с известными антителами, могут относиться к одной или подгруппе вышеупомянутых классификаций, в то время как другие подгруппы содержат другие молекулы/антигены с особыми свойствами (по сравнению с целевым антигеном). Антитела, используемые в конъюгатах антитело-лекарственное средство, включают, но не ограничиваются, антитела, нацеленные на рецепторы клеточной поверхности и антигены, связанные с опухолью. Такие антигены, связанные с опухолями, хорошо известны в данной области техники и могут быть приготовлены с помощью методов получения антител и информации, хорошо известной в данной области техники. Эти мишени могут специфически экспрессироваться на поверхности одной или нескольких раковых клеток, при этом на поверхности одной или нескольких нераковых клеток экспрессия может быть незначительной или отсутствовать. Обычно, по сравнению с поверхностью нераковых клеток, такие опухолевые пептиды могут быть особенно сверхэкспрессированы на поверхности раковых клеток.

В настоящей заявке термин «химерное антитело» обычно относится к антителу, образованному путем конденсирования варибельной области мышинового антитела с константной областью человеческого антитела, которое может ослабить иммунный ответ, индуцированный мышинными антителами. Для создания химерного антитела можно создать гибридому, выделяющую мышинное антиген-специфическое моноклональное антитело, а затем клонировать гены варибельной области из клеток мышинной гибридомы. Гены константной области человеческих антител могут быть клонированы по мере необходимости, а гены

О п и с а н и е

вариабельной области мыши могут быть соединены с генами константной области человека для образования химерных генов и затем вставлены в векторы экспрессии. Химерные молекулы антител могут экспрессироваться в эукариотических или прокариотических системах.

В настоящей заявке термин «гуманизированное антитело», также известный как антитело с привитым CDR, обычно относится к трансплантации последовательности мышинового CDR в рамку вариабельной области человеческого антитела, которая представляет собой антитело, продуцируемое в различных типах каркасных последовательностей антител человеческого происхождения. Оно способно преодолеть гетерологичные реакции, вызываемые химерными антителами, благодаря наличию большого количества компонентов мышинового белка. Такой тип последовательности рамки может быть получен из общедоступной базы данных ДНК или общедоступных ссылок, включающих последовательности генов антител зародышевого типа. Например, последовательности ДНК вариабельной области генов тяжелой и легкой цепей человека можно найти в базе данных последовательностей линий человека «VBase».

В настоящей заявке термины «полностью гуманизированное антитело», «полностью человеческое антитело» или «полностью человеческое производное антитело», также известное как «полностью человеческое моноклональное антитело», могут иметь человеческое происхождение как в вариабельной области, так и в константной области антитела, устраняя иммуногенность и токсические побочные эффекты. Разработка моноклональных антител прошла четыре этапа, а именно: мышинные моноклональные антитела, химерные моноклональные антитела, гуманизированные моноклональные антитела и полностью человеческие моноклональные антитела. Антитела или лиганды, описанные в данной заявке, могут быть полностью человеческими моноклональными антителами. Соответствующие технологии для получения полностью человеческих антител могут включать: технологию гибридомы человека, технологию трансформации В-лимфоцита EBV, технологию фагового дисплея, технологию получения антител из трансгенной мыши, технологию получения антител из одной В-клетки и т. д.

В настоящей заявке термин «CDR» обычно относится к одной из шести высоковариабельных областей в вариабельном домене антитела, которые в первую очередь способствуют связыванию антигена. Одно из наиболее часто используемых определений

О п и с а н и е

шести упомянутых CDR было дано Kabat E.A. et al., Chothia et al. и MacCallum et al. В настоящем документе, определение CDR по Kabat может представлять собой CDR1, CDR2 и CDR3 (CDR L1, CDR L2, CDR L3 или L1, L2, L3) переменных доменов легкой цепи, а также CDR1, CDR2 и CDR3 (CDR H1, CDR H2, CDR H3 или H1, H2, H3) переменных доменов тяжелой цепи.

В настоящей заявке термин «группы, способные связываться с тиоловыми группами» обычно относится к соединению А, имеющему тиоловую группу, соединению В, имеющему группу, способную соединяться с тиоловой группой, и соединению В, реагирующему с тиолом соединения А через группу, способную связываться с тиоловой группой, тем самым достигая соединения между соединением А и соединением В.

В настоящей заявке термин «линкер» обычно относится к фрагменту химической структуры или связи, которая присоединена к одной группе на одном конце и к другой группе на другом конце, а также может быть присоединена к другим линкерам перед присоединением к лекарственным средствам и/или лигандам. Под прямо или косвенно присоединенным лигандом может подразумеваться, что указанная группа непосредственно присоединена к лиганду через ковалентную связь или может быть присоединена к лиганду через линкер. Например, линкер может представлять собой структуру, показанную для линкера, описанного в данной заявке. Например, в качестве линкера может быть использован фрагмент химической структуры, содержащий кислотнотлабильную линкерную структуру (например, гидразон), протеазочувствительную (например, чувствительную к пептидазе) линкерную структуру, светолabileную линкерную структуру, диметильную линкерную структуру или дисульфидную линкерную структуру.

В настоящей заявке термин «линкерная группа» обычно относится к группе, способной связываться с другой группой. Например, для соединения со связывающей группой присоединение между соединением и другой группой может быть достигнуто посредством реакции сочетания между связывающей группой и другой группой. Например, малеимидная группа может служить в качестве связывающей группы.

В настоящей заявке термин «заболевание, связанное с экспрессией» мишени, обычно означает возникновение и/или прогрессирование заболевания, связанного с уровнем экспрессии мишени. Например, когда уровень экспрессии определенной мишени в клетках из

О п и с а н и е

очага заболевания, например, в конкретной ткани или органе пациента, повышен по сравнению с уровнем экспрессии в нормальных клетках из ткани или органа, то есть мишень высоко экспрессирована. Альтернативно, например, когда уровень экспрессии определенной мишени в клетках из очага заболевания, например, в конкретной ткани или органе пациента, повышен по сравнению с уровнем экспрессии в нормальных клетках из ткани или органа, то есть мишень слабо экспрессирована. Альтернативно, например, когда клетки из пораженных участков, например, внутри определенной ткани или органа пациента, экспрессируют конкретную мишень, т. е. клетки являются положительными. Альтернативно, например, когда клетки из пораженных участков, например, внутри конкретной ткани или органа пациента, не экспрессируют конкретную мишень, т. е. клетки являются отрицательными. Например, особенности экспрессии мишени могут быть определены с помощью стандартных анализов, известных в данной области техники.

В настоящей заявке термин «эффективное количество» обычно означает количество терапевтического агента, используемого для лечения, облегчения или предотвращения целевого заболевания или состояния, или количество, которое проявляет измеримый терапевтический или профилактический эффект. Точное эффективное количество для конкретного субъекта зависит от размера его тела и состояния здоровья, характера и степени заболевания, а также от терапевтических агентов и/или комбинации терапевтических агентов, выбранных для введения. Поэтому бесполезно заранее указывать точное эффективное количество. Однако для конкретного состояния можно использовать обычные эксперименты для определения эффективного количества, о котором могут судить врачи.

Если не указано иное, все соединения, представленные в данной заявке, включают все возможные оптические изомеры, такие как одиночные хиральные соединения или смеси различных хиральных соединений (т. е. рацематы). Во всех соединениях данной заявки каждый хиральный атом углерода может иметь конфигурацию R или S, или смесь конфигураций R и S.

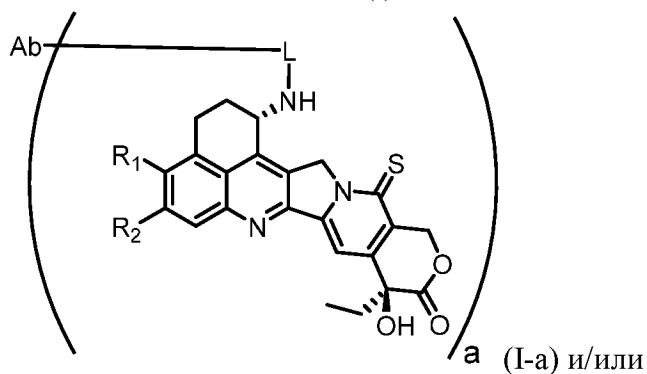
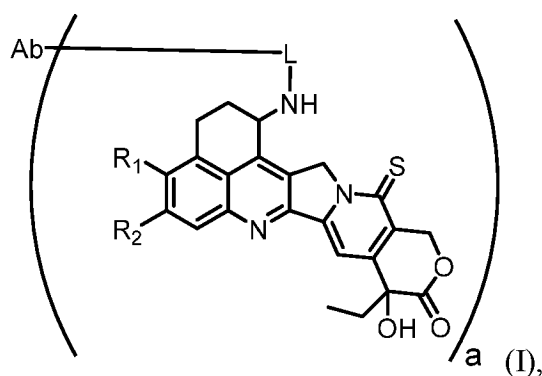
В настоящей заявке термин «соединение настоящей заявки» обычно относится к соединению настоящей заявки. Этот термин также включает различные кристаллические формы, фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты соединения настоящей заявки.

Описание

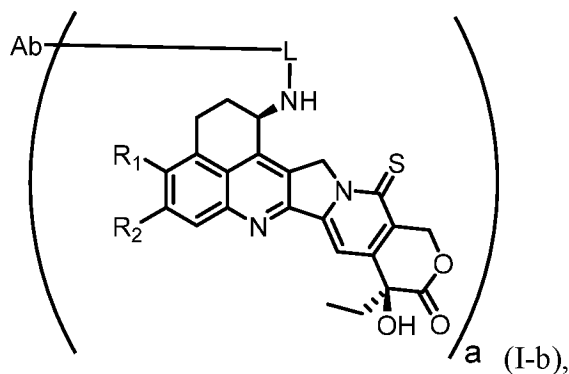
Когда в данном документе используется торговое название, подразумевается, что оно включает состав препарата с торговым названием, соответствующий ему воспроизведенный препарат и активные фармацевтические субстанции препарата с торговым названием.

Подробное описание изобретения

В одном из аспектов настоящая заявка представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может включать структуру, представленную в формуле (I):



Например, это может быть



где R_1 и R_2 могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_8 галоалкила и необязательно замещенного C_1 - C_8 дейтерированного алкила,

или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру,

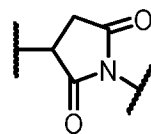
О п и с а н и е

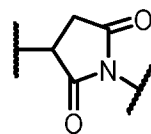
выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила,

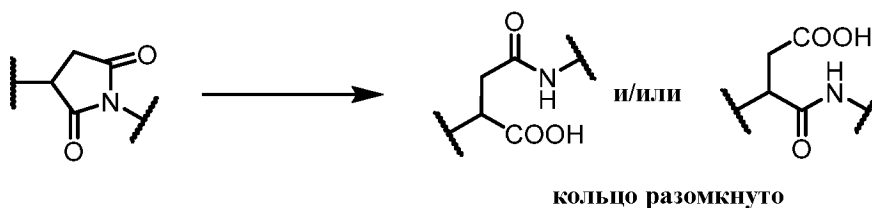
L может представлять собой необязательно замещенный линкер,

Ab может быть лигандом, «a» может быть числом больше 0.

Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный L может включать линкер L₁, причем указанный L₁ может быть прямо или косвенно связан с лигандом. Например,



L₁ может включать необязательно замещенный . Например, L₁ в структуре, представленной в формуле (I), может существовать в кольцевой открытой форме, как показано в следующем уравнении.



Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный L может включать линкер L₂. Например, указанный L₂ может быть прямо или косвенно связан с L₁. Например, указанный L₂ может включать группу, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(\text{CH}_2)_{m1}-\text{X}_1-(\text{CH}_2)_{m2}-\text{C}(\text{O})-$, необязательно замещенного $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{C}(\text{O})-$, и необязательно замещенного $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{O})-$, X₁ может быть выбран из группы, состоящей из -O-, необязательно замещенного $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила и необязательно замещенного алифатического циклила, где m₁, m₂ и n независимо выбраны из числа, равного по меньшей мере 0.

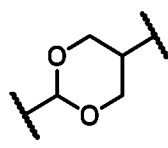
Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный L₂ может включать необязательно замещенный $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{C}(\text{O})-$. Например, где n может быть 2.

Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный L₂ может включать необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_{m1}-\text{X}_1-(\text{CH}_2)_{m2}-\text{C}(\text{O})-$. Например, X₁ может быть выбран из группы, состоящей из -O-, необязательно замещенного $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$. Например, m₁ может быть равно 2. Например, m₂ может быть равно 2.

Описание

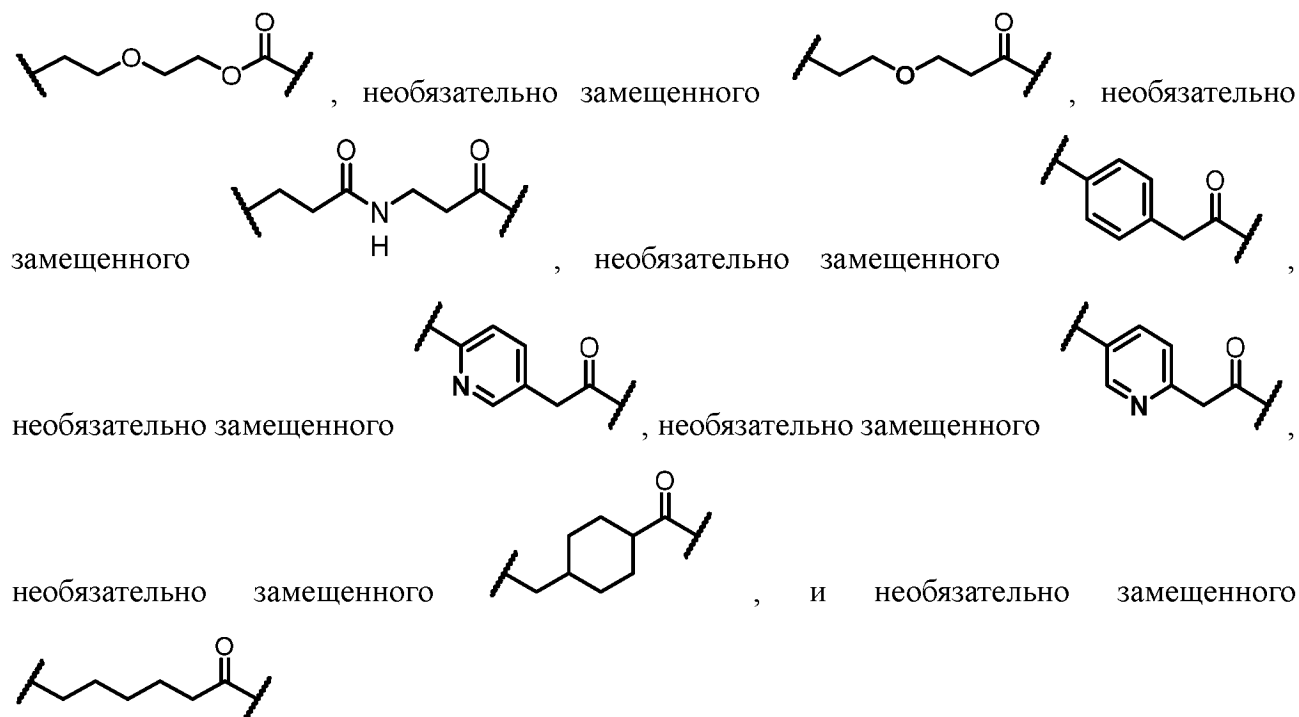
Например, в структуре, представленной в формуле (I), X_1 может включать необязательно замещенный арил и необязательно замещенный гетероарил. Например, X_1 может включать необязательно замещенный фенил. Например, X_1 может включать необязательно замещенный пиридил. Например, m_1 может быть равно 0. Например, m_2 может быть равно 1.

Например, в структуре, представленной в формуле (I), X_1 может включать необязательно замещенный алифатический гетероцикл, включающий два атома кислорода. Например, X_1

может включать необязательно замещенный . Например, X_1 может включать необязательно замещенную циклогексильную группу. Например, m_1 может быть равно 1. Например, m_2 может быть равно 0.

Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный L_2 может включать необязательно замещенный $-(CH_2)_p-C(O)-$. Например, p может быть равно 5.

Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный L_2 может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного



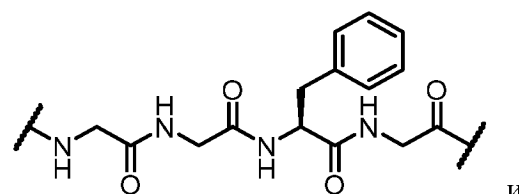
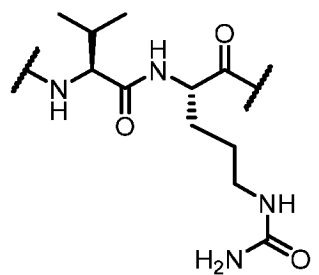
Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный L может также включать линкер L_3 . Например, указанный L_3 может быть прямо или косвенно связан с указанным L_2 . Например, L_3 может включать пептидный остаток.

О п и с а н и е

Например, указанный L_3 может включать пептидные остатки состоящие из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из фенилаланина, изолейцина, лейцина, триптофана, валина, метионина, тирозина, аланина, треонина, гистидина, серина, глутамина, аргинина, лизина, аспарагина, глутамата, пролина, цитруллина, аспартата и глицина. Например, указанный L_3 может включать пептидные остатки состоящие из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из глицина, фенилаланина, валина и цитруллина. Например, указанный L_3 может включать пептидные остатки выбранные из группы, состоящей из -глицин-фенилаланин-глицина (-Gly-Phe-Gly-), -глицин-глицин-фенилаланин-глицина (-Gly-Gly-Phe-Gly-) и -валин-цитруллин (-Val-Cit-).

Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный L_3 может включать

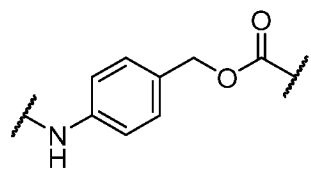
структуру, выбранную из группы, состоящей из



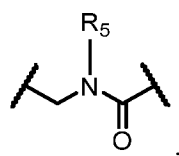
Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный L может также включать линкер L_4 . Например, указанный L_4 может быть прямо или косвенно связан с указанным L_3 .

Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный L_4 может включать необязательно замещенный $-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-$,

L_{4a} может отсутствовать или L_{4a} может включать необязательно замещенный



L_{4b} может отсутствовать или L_{4b} может включать необязательно замещенный

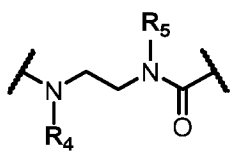


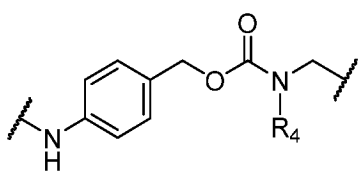
Описание

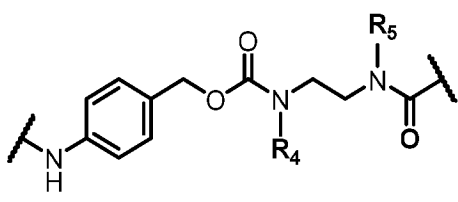
R_4 и R_5 независимо друг от друга могут быть выбраны из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного алкила.

Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный L_4 может включать

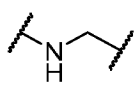
необязательно замещенный . Например, указанный L_4 может включать

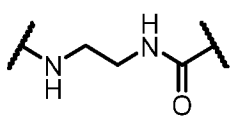
необязательно замещенный . Например, L_4 может включать необязательно

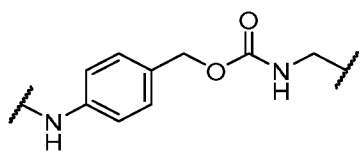
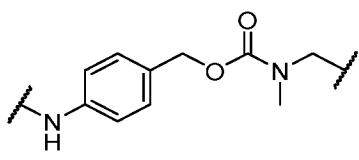
замещенный . Например, L_4 может включать необязательно

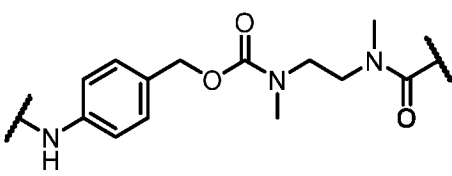
замещенный . Например, указанный R_4 может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила. Например, указанный R_5 может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный L_4 может включать

структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного ,

необязательно замещенного , необязательно замещенного

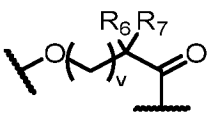
, необязательно замещенного ,

необязательно замещенного .

Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный L может также включать линкер L_5 . Например, указанный L_5 может быть прямо или косвенно связан с указанным L_4 .

Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный L_5 может включать

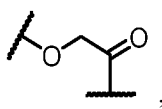
О п и с а н и е

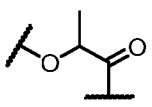
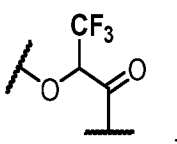
необязательно замещенный  , R₆ и R₇ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкила, или R₆ и R₇ могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклоалкила, где v может быть выбран из числа по меньшей мере 0.

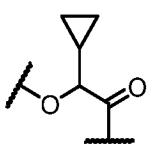
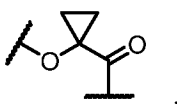
Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный R₆ может быть водородом. Например, указанный R₆ может быть необязательно замещенным метилом. Например, указанный R₆ может быть необязательно замещенным галометилом. Например, указанный R₆ может быть фторзамещенным метилом. Например, указанный R₆ может быть трифторметилом. Например, указанный R₆ может быть необязательно замещенным циклоалкилом. Например, указанный R₆ может быть необязательно замещенным циклопропилем. Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный R₇ может быть водородом.

Например, в структуре, представленной в формуле (I), R₆ и R₇ могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклопропила. Например, R₆ и R₇ могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклобутила. Например, v может быть равно 0. Например, v может быть равно 1.

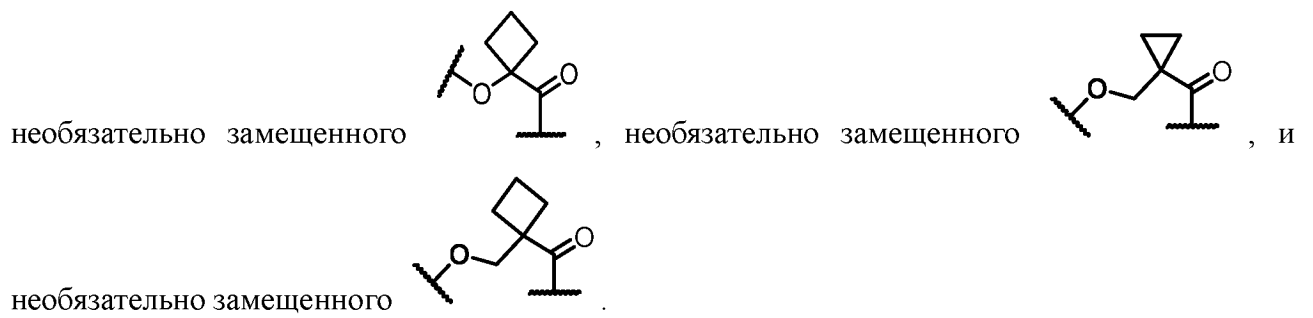
Например, в структуре, представленной в формуле (I), указанный L₅ может включать

структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного  ,

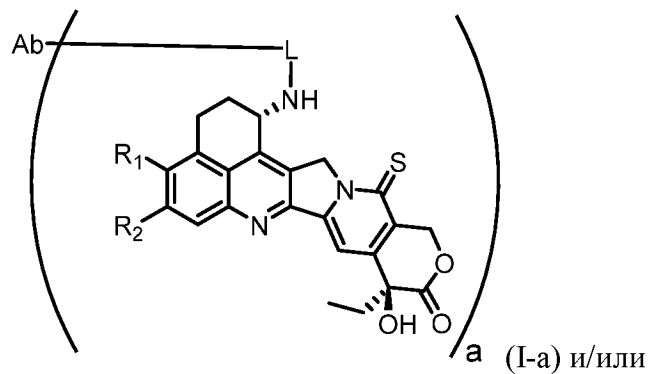
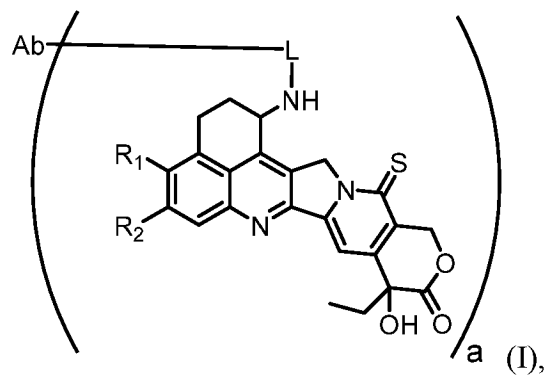
необязательно замещенного  , необязательно замещенного  ,

необязательно замещенного  , необязательно замещенного  ,

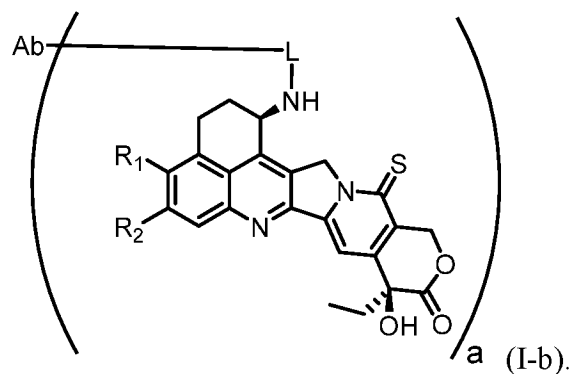
Описание



В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может включать структуру, представленную в формуле (I):



Например, это может быть



где R_1 и R_2 могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия,

О п и с а н и е

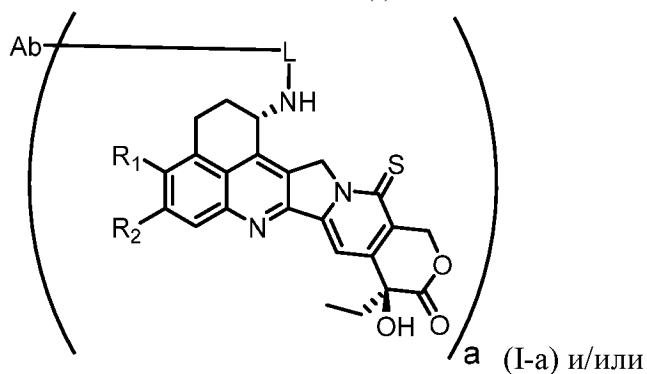
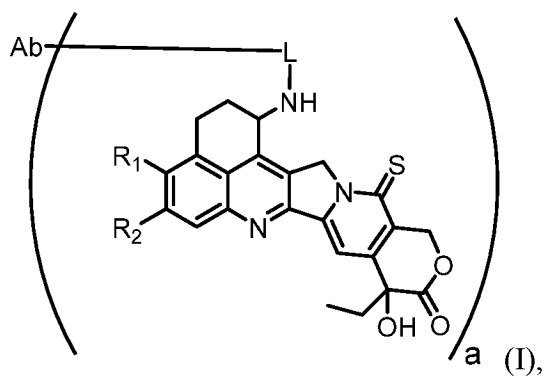
галогена, необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₁-C₈ галоалкила и необязательно замещенного C₁-C₈ дейтерированного алкила;

или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила,

L может быть необязательно замещенным линкером, причем L может включать -L₁-L₂-L₃-L₄-L₅-.

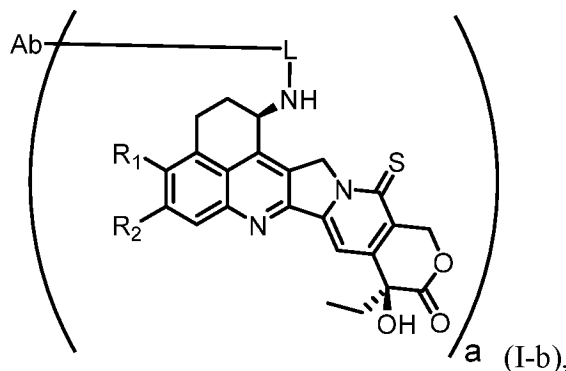
Ab может быть лигандом и «a» может быть числом по меньшей мере 0.

В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может включать структуру, представленную в формуле (I):



Например, это может быть

О п и с а н и е



где R_1 и R_2 могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_8 галоалкила и необязательно замещенного C_1 - C_8 дейтерированного алкила,

или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила,

L может быть необязательно замещенным линкером, причем L может включать $-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-$.

Ab может быть лигандом и « a » может быть числом по меньшей мере 0,

где L_1 может включать линкер после присоединения к тиоловой группе,

указанный L_2 может включать группу, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного

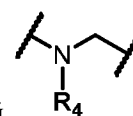
$-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$, необязательно замещенного $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ и необязательно замещенного $-(CH_2)_p-C(O)-$, X_1 может быть выбран из группы, состоящей из $-O-$,

необязательно замещенного $-C(O)-NH-$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного пиридила, необязательно замещенного алифатического гетероцикла,

содержащего два атома кислорода и четыре атома углерода, и необязательно замещенного циклогексила, где m_1 , m_2 и n могут быть независимо выбраны из числа по меньшей мере 0,

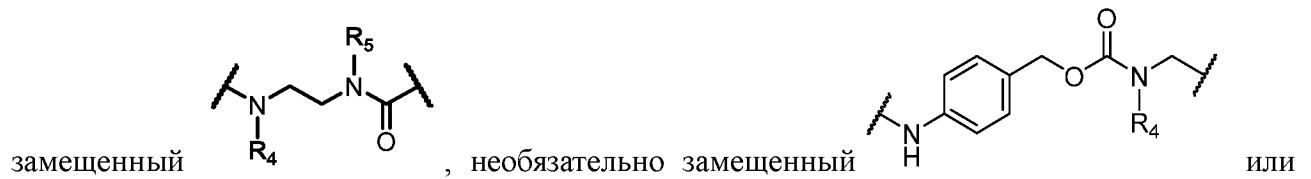
указанный L_3 может включать пептидные остатки.

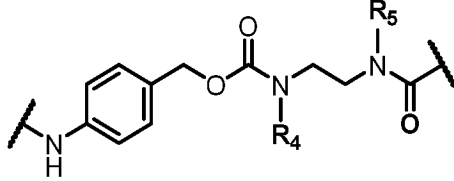
указанный L_4 может включать необязательно замещенный

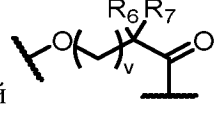


, необязательно

О п и с а н и е

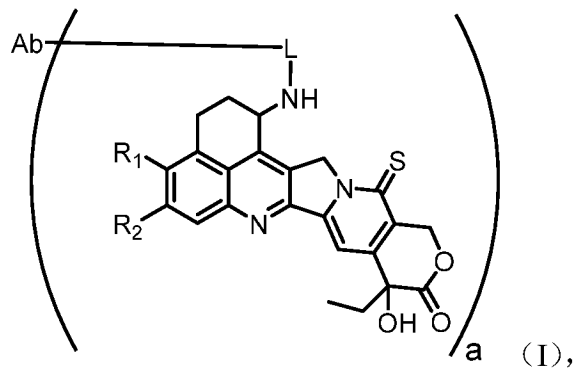


необязательно замещенный  . Например, указанный R₄ может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила. Например, указанный R₅ может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила.

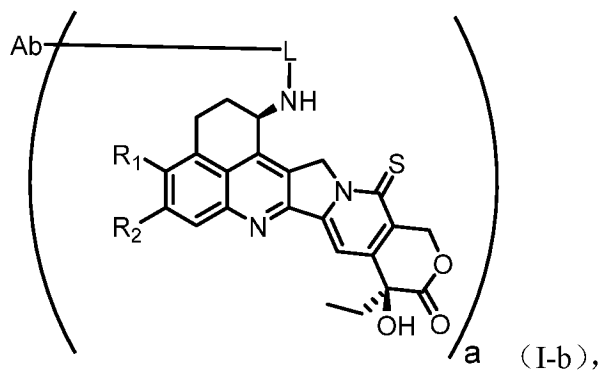
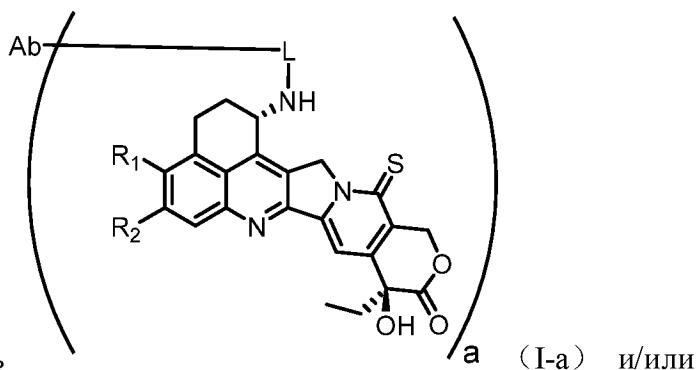
указанный L₅ может включать необязательно замещенный  . R₆ и R₇ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкила, или R₆ и R₇ могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклоалкила, где v может быть выбрано из числа по меньшей мере 0. Например, циклоалкилалкил в настоящей заявке может означать алкильную группу, замещенную циклоалкилом, при этом циклоалкилалкильная группа может быть необязательно замещена дополнительной группой.

В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может включать структуру, представленную в формуле (I):

Описание



например, это может быть



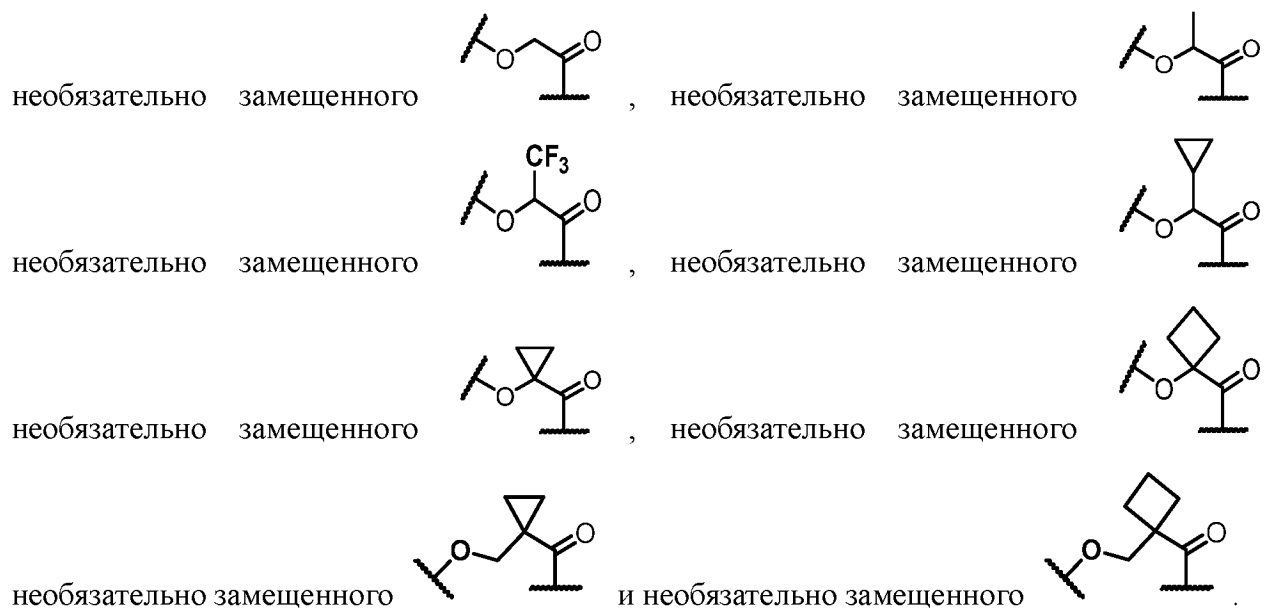
где R_1 и R_2 могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_8 галоалкила и необязательно замещенного C_1 - C_8 дейтерированного алкила;

или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

L может быть необязательно замещенным линкером, причем L может включать $-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-$.

Ab может быть лигандом, «а» может быть числом по меньшей мере 0.

О п и с а н и е



Например, Ab настоящей заявки может включать антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

Например, указанное антитело может быть выбрано из группы, состоящей из мышиного антитела, химерного антитела, гуманизированного антитела и полностью человеческого антитела. Например, указанное антитело может включать моноклональное антитело. Например, указанное антитело может включать биспецифическое антитело. Например, указанный антигенсвязывающий фрагмент может быть выбран из группы, состоящей из Fab, Fab', Fv фрагмента, F(ab')₂, F(ab)₂, scFv, di-scFv, VHH и dAb.

Например, указанное Ab может быть выбрано из группы, состоящей из антител к HER2 и антител к TROP2.

Указанные лиганды, описанные в настоящей заявке, могут включать по меньшей мере один CDR в варибельной области VH тяжелой цепи антитела. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать HCDR1, а указанный HCDR1 может включать аминокислотную последовательность, представленную в любом из SEQ ID №: 1 и 11. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать HCDR2, а указанный HCDR2 может включать аминокислотную последовательность, представленную в любом из SEQ ID №:

О п и с а н и е

2 и 12. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать HCDR3, а указанный HCDR3 может включать аминокислотную последовательность, представленную в любом из SEQ ID №: 3 и 13. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

В настоящей заявке указанный выделенный лиганд может включать HCDR1-3, где указанный HCDR1 включает аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 1 и 11; указанный HCDR2 включает аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 2 и 12; и указанный HCDR3 включает аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 3 и 13. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

Например, лиганд, описанный в настоящей заявке, может включать HCDR1-3, где указанный HCDR1 может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 1; указанный HCDR2 может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 2; и указанный HCDR3 может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 3. Например, лиганд, описанный в настоящей заявке, может обладать способностью связывать HER2. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

Например, лиганд, описанный в настоящей заявке, может включать HCDR1-3, где указанный HCDR1 может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 11; указанный HCDR2 может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 12; и указанный HCDR3 может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 13. Например, лиганд, описанный в настоящей заявке, может обладать способностью связывать TROP2. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать по меньшей мере один CDR в переменной области VL легкой цепи антитела. Указанный CDR настоящей заявки может быть определен в соответствии с Kabat; он также может быть определен в соответствии с Chothia, и последовательности CDR, определенные различными способами, включены в объем защиты настоящей заявки.

О п и с а н и е

В настоящей заявке указанный лиганд может включать LCDR1, а указанный LCDR1 может включать аминокислотную последовательность, представленную в любом из SEQ ID №: 4 и 14. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать LCDR2, а указанный LCDR2 может включать аминокислотную последовательность, представленную в любом из SEQ ID №: 5 и 15. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать LCDR3, а указанный LCDR3 может включать аминокислотную последовательность, представленную в любом из SEQ ID №: 6 и 16. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

В настоящей заявке указанный выделенный лиганд может включать LCDR1-3, где указанный LCDR1 включает аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 4 и 14; указанный LCDR2 включает аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 5 и 15; и указанный LCDR3 включает аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 6 и 16. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

Например, лиганд, описанный в настоящей заявке, может включать LCDR1-3, где указанный LCDR1 может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 4; указанный LCDR2 может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 5; и указанный LCDR3 может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 6. Например, лиганд, описанный в настоящей заявке, может обладать способностью связывать HER2. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

Например, лиганд, описанный в настоящей заявке, может включать LCDR1-3, где указанный LCDR1 может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 14; указанный LCDR2 может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 15; и указанный LCDR3 может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 16. Например, лиганд, описанный в настоящей заявке, может обладать способностью связывать TROP2. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

О п и с а н и е

В настоящей заявке указанный лиганд может включать LCDR1-3 и HCDR1-3, где указанный HCDR1 включает аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 1 и 11; указанный HCDR2 включает аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 2 и 12; и указанный HCDR3 включает аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 3 и 13; указанный LCDR1 включает аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 4 и 14; указанный LCDR2 включает аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 5 и 15; и указанный LCDR3 включает аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 6 и 16. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

Например, лиганды, описанные в настоящей заявке, могут включать LCDR1-3 и HCDR1-3, где указанный HCDR1 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 1; указанный HCDR2 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 2; и указанный HCDR3 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 3. Указанный LCDR1 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 4; указанный LCDR2 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 5; и указанный LCDR3 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 6. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

Например, лиганды, описанные в настоящей заявке, могут включать LCDR1-3 и HCDR1-3, где указанный HCDR1 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 11; указанный HCDR2 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 12; и указанный HCDR3 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 13. Указанный LCDR1 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 14; указанный LCDR2 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 15; и указанный LCDR3 включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 16. Указанный CDR может быть определен в соответствии с Kabat.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать переменную область VH тяжелой цепи, а указанный VH может включать аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID №: 7 и 17.

О п и с а н и е

В настоящей заявке указанный лиганд может включать переменную область легкой цепи VL, а указанный VL может включать аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID №: 8 и 18.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать переменную область легкой цепи VL и переменную область тяжелой цепи VH, где указанный VH может включать аминокислотную последовательность, показанную в любом из SEQ ID №: 7 и 17, а указанный VL может включать аминокислотную последовательность, показанную в любом из SEQ ID №: 8 и 18.

Например, лиганд, описанный в настоящей заявке, может включать переменную область легкой цепи VL и переменную область тяжелой цепи VH, где указанная VH может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 7, а указанная VL может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 8. Например, лиганды, описанные в настоящей заявке, могут обладать способностью связывать HER2.

Например, лиганд, описанный в настоящей заявке, может включать переменную область легкой цепи VL и переменную область тяжелой цепи VH, где указанная VH может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 17, а указанная VL может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 18. Например, лиганды, описанные в настоящей заявке, могут обладать способностью связывать TROP2.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать HCDR1-3 в переменной области VH тяжелой цепи, а указанный VH может включать аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 7 и 17.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать LCDR1-3 в переменной области VL легкой цепи, а указанная VL может включать аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 8 и 18.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать LCDR1-3 в переменной области легкой цепи VL и HCDR1-3 в переменной области тяжелой цепи VH, где указанный VH может включать аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 7 и 17, а указанный VL может включать аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 8 и 18.

Например, лиганд, описанный в настоящей заявке, может включать LCDR1-3 в

О п и с а н и е

вариабельной области легкой цепи VL и HCDR1-3 в вариабельной области тяжелой цепи VH, где указанный VH может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 7, а указанный VL может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 8. Например, лиганды, описанные в данной заявке, могут обладать способностью связывать HER2.

Например, лиганд, описанный в настоящей заявке, может включать LCDR1-3 в вариабельной области легкой цепи VL и HCDR1-3 в вариабельной области тяжелой цепи VH, где указанный VH может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 17, а указанный VL может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 18. Например, лиганды, описанные в настоящей заявке, могут обладать способностью связывать TROP2.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать тяжелую цепь, а указанная тяжелая цепь может включать аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 9 и 19.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать легкую цепь, а указанная легкая цепь может включать аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 10 и 20.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать легкую цепь антитела и тяжелую цепь антитела, при этом тяжелая цепь может включать аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 9 и 19, а легкая цепь может включать аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID №: 10 и 20.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать легкую цепь антитела и тяжелую цепь антитела, при этом тяжелая цепь может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 9, а легкая цепь может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 10.

В настоящей заявке указанный лиганд может включать легкую цепь антитела и тяжелую цепь антитела, при этом тяжелая цепь может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 19, а легкая цепь может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 20.

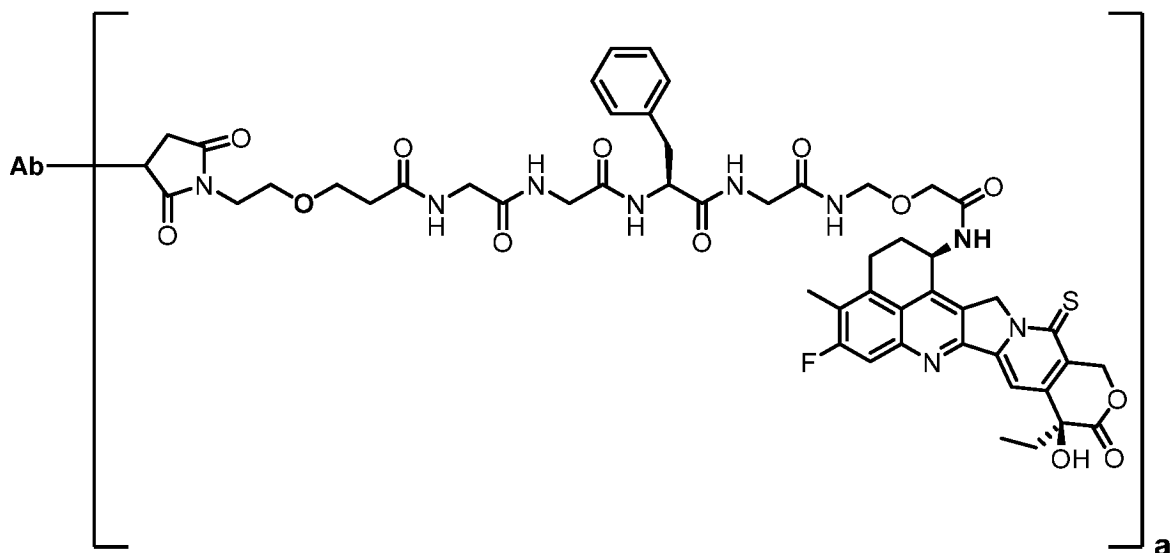
О п и с а н и е

Антитела настоящей заявки могут быть получены с помощью методов, хорошо известных в данной области техники, таких как методы гибридомы, методы рекомбинантной ДНК, методы фагового дисплея, синтетические методы или комбинации таких методов, или другие методы, известные в данной области техники. Варианты могут относиться к мутантам аминокислотной последовательности антитела, а также к ковалентным производным природного полипептида, при условии сохранения биологической активности, эквивалентной активности природного полипептида. Мутанты аминокислотной последовательности отличаются от природной аминокислотной последовательности, как правило, тем, что живое множество аминокислот в природной аминокислотной последовательности заменено или одна или несколько аминокислот отсутствуют и/или вставлены в полипептидную последовательность. Делеционные мутанты включают фрагменты природного полипептида и N-концевые и/или C-концевые укороченные мутанты. Как правило, мутанты аминокислотных последовательностей имеют по меньшей мере 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % или 99 % гомологии по сравнению с природной последовательностью.

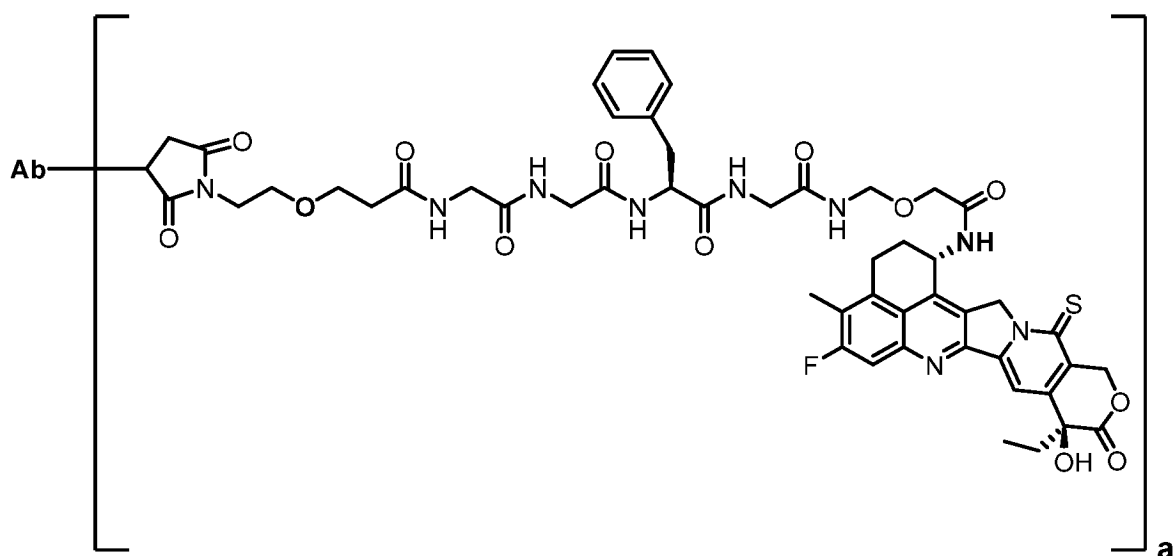
Например, где указанное «а» может быть взято как среднее значение молярного отношения молекул лекарственного средства к молекулам антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство, полученном путем соединения одной молекулы антитела с молекулами лекарственного средства, и где «а» может быть целым или десятичным числом от 1 до 8, например, «а» может быть от примерно 1 до примерно 2, от примерно 1 до примерно 3, от примерно 1 до примерно 4, от примерно 1 до примерно 5, от примерно 1 до примерно 6, от примерно 1 до примерно 7, или от примерно 1 до примерно 8; например, «а» может составлять от примерно 2 до примерно 8, от примерно 3 до примерно 8, от примерно 4 до примерно 8, от примерно 5 до примерно 8, от примерно 6 до примерно 8, от примерно 7 до примерно 8, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7 или примерно 8. Например, где указанное «а» может быть определено методом, выбранным из группы, состоящей из гидрофобной хроматографии, электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии натрия додецилсульфата и жидкостной масс-спектрометрии.

Описание

В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из

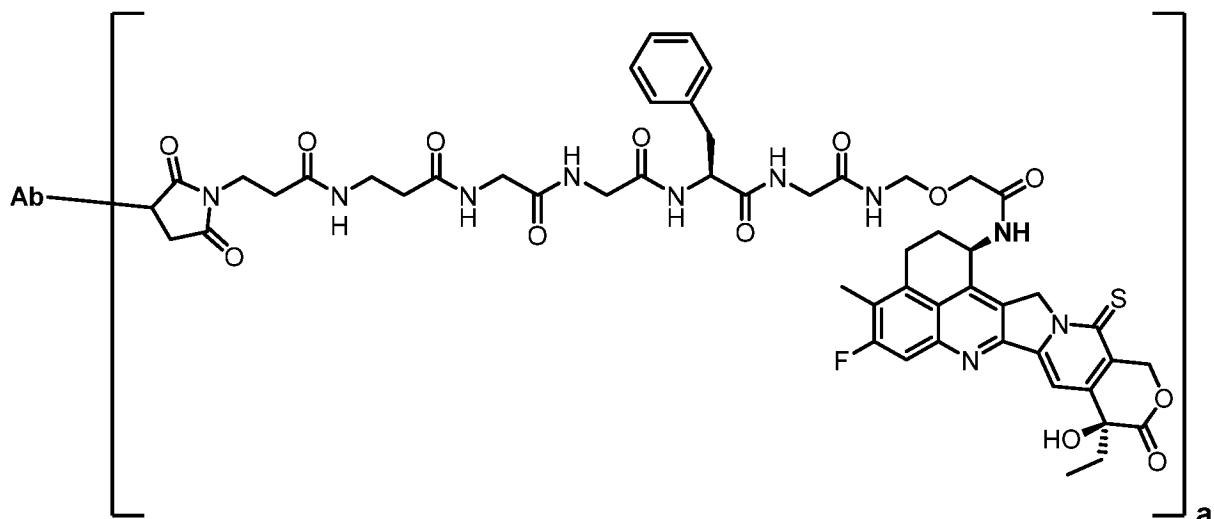


(I-1-b),

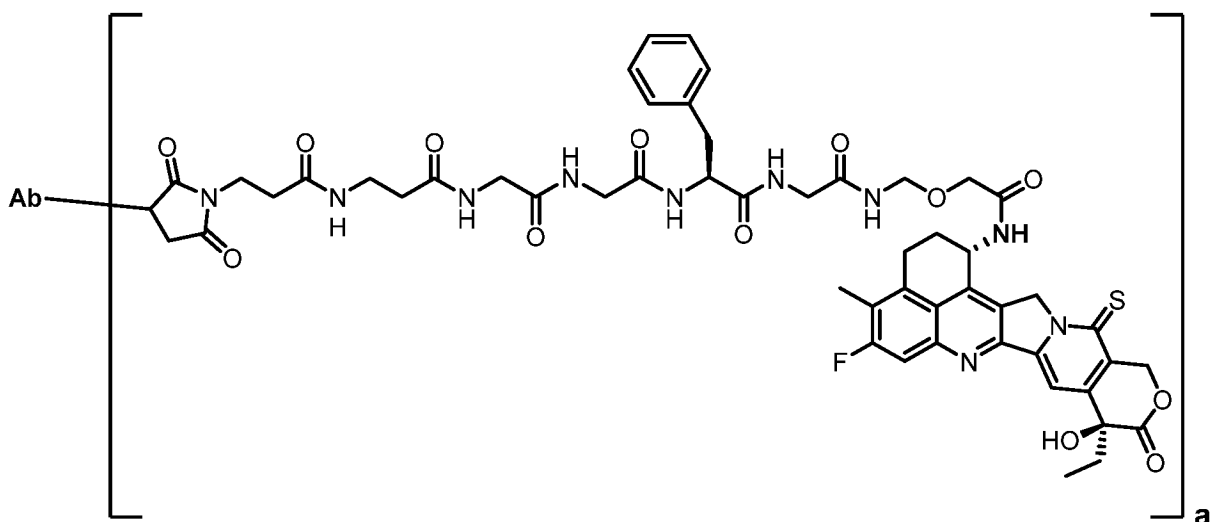


(I-1-a),

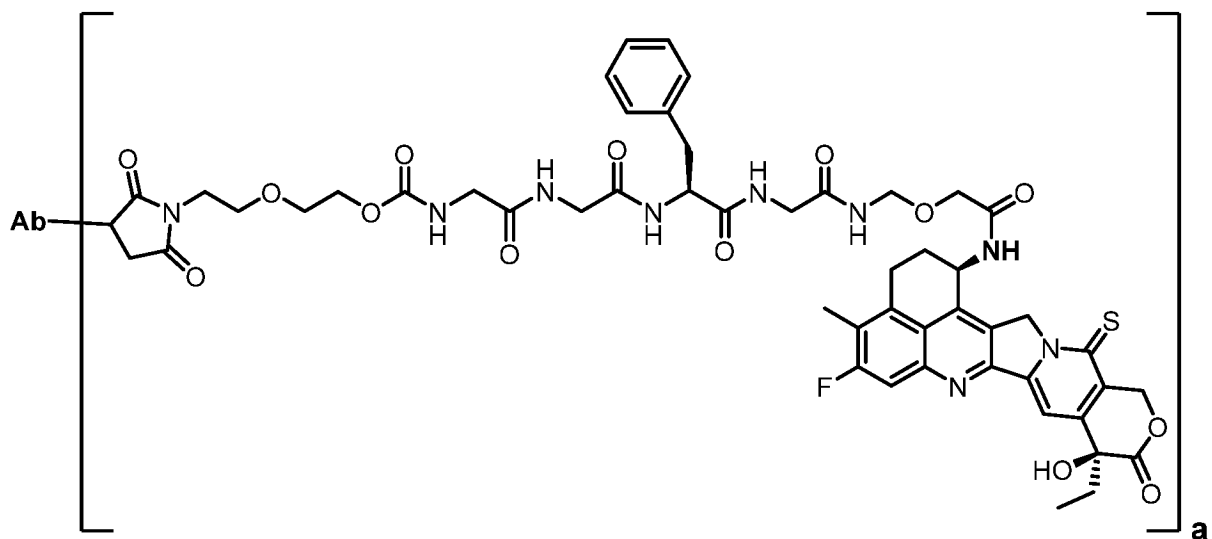
Описание



(I-2-b),

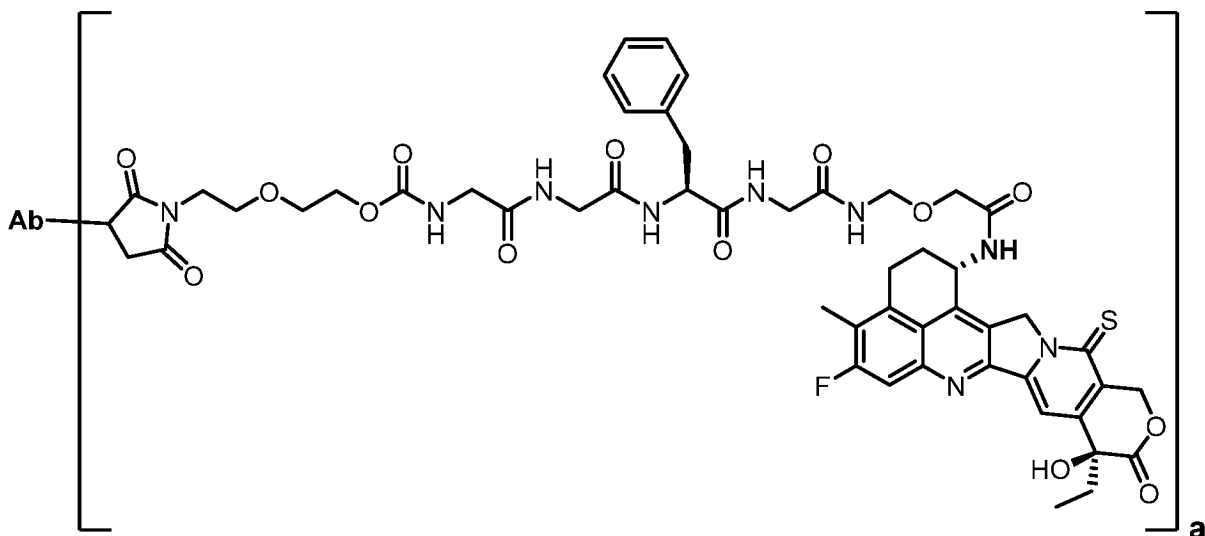


(I-2-a),

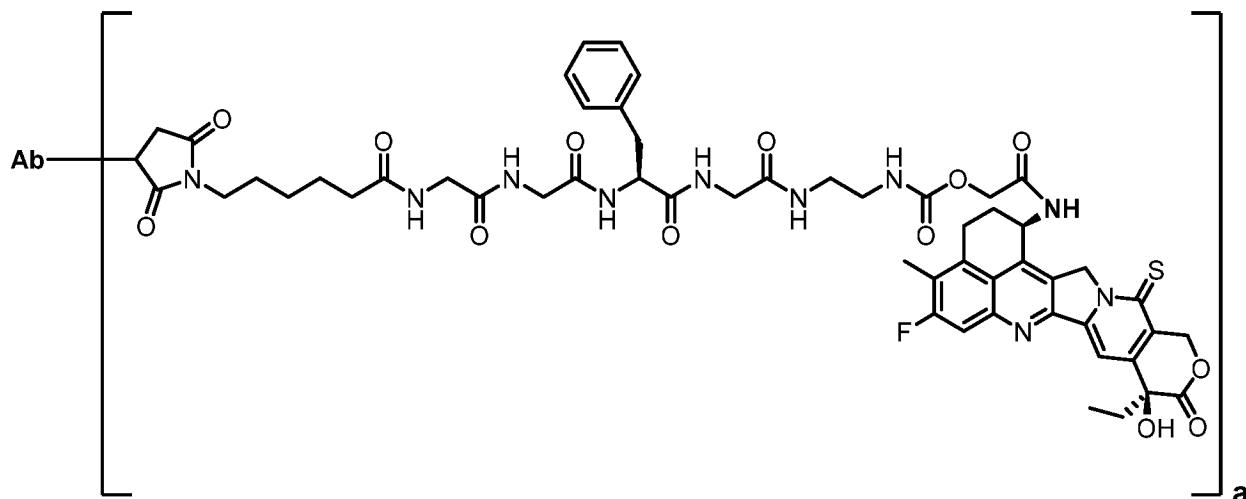


(I-3-b),

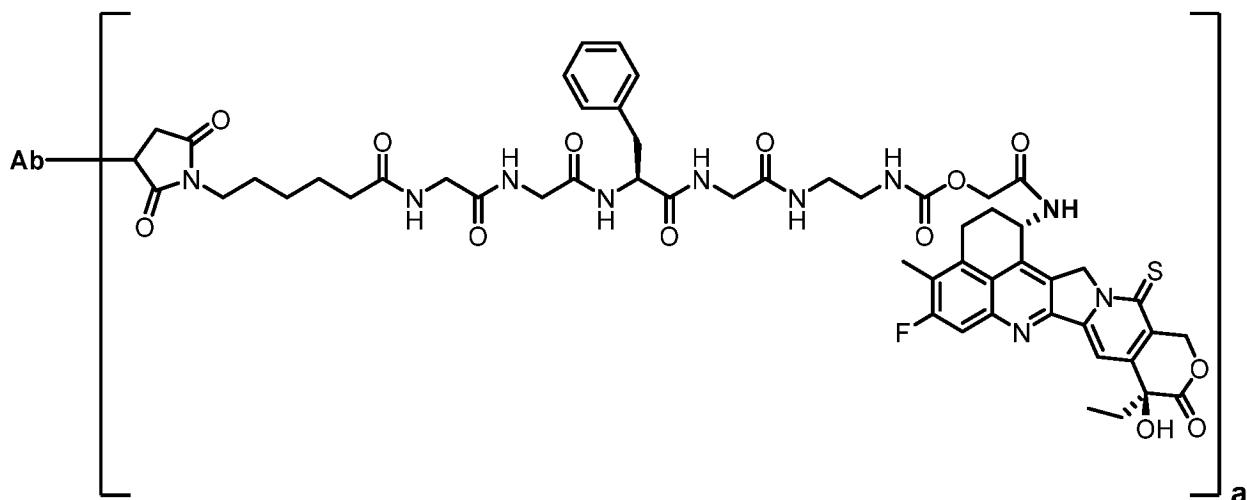
Описание



(I-3-a),

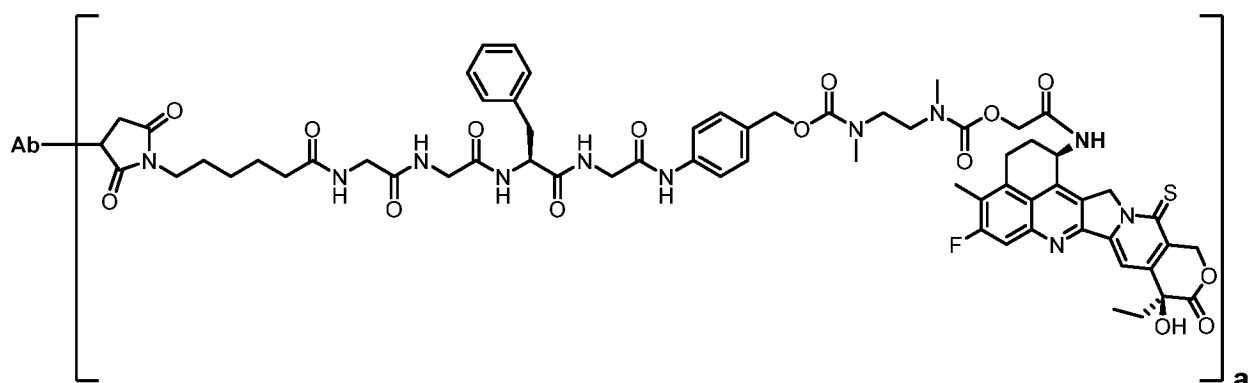


(I-4-b),

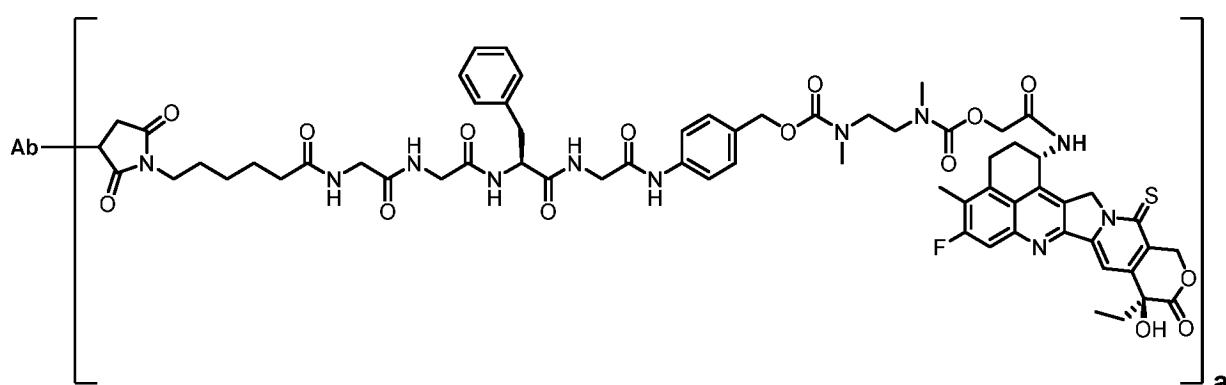


(I-4-a),

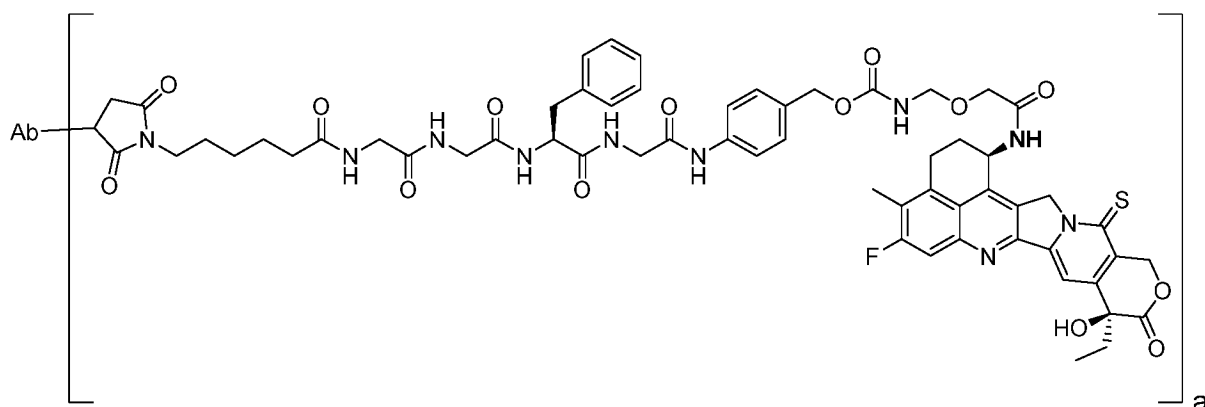
Описание



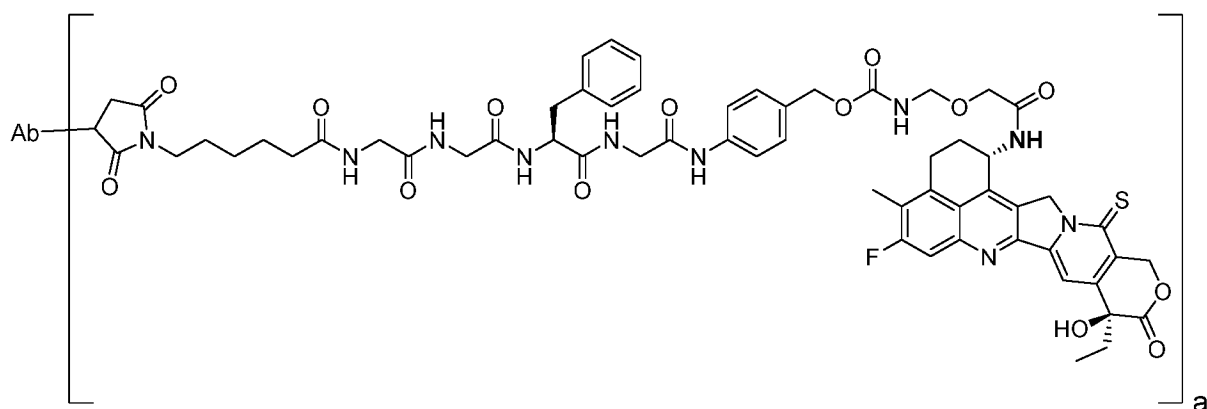
(I-5-b),



(I-5-a),

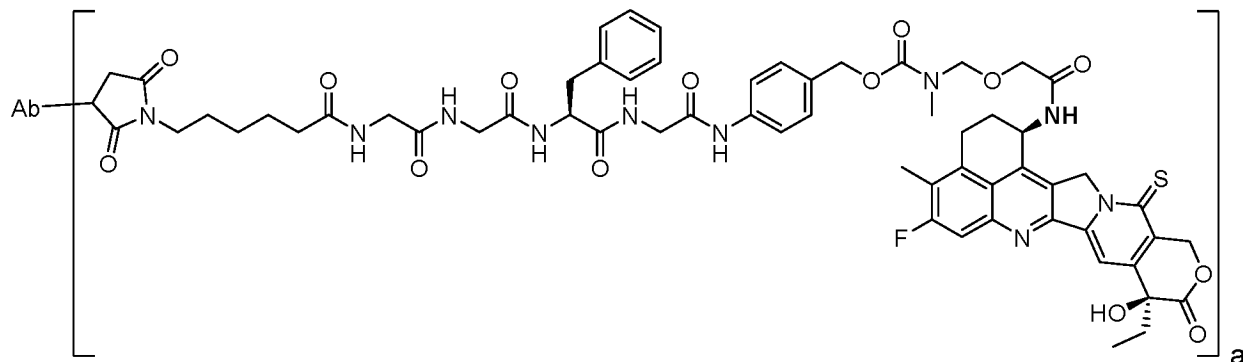


(I-6-b),

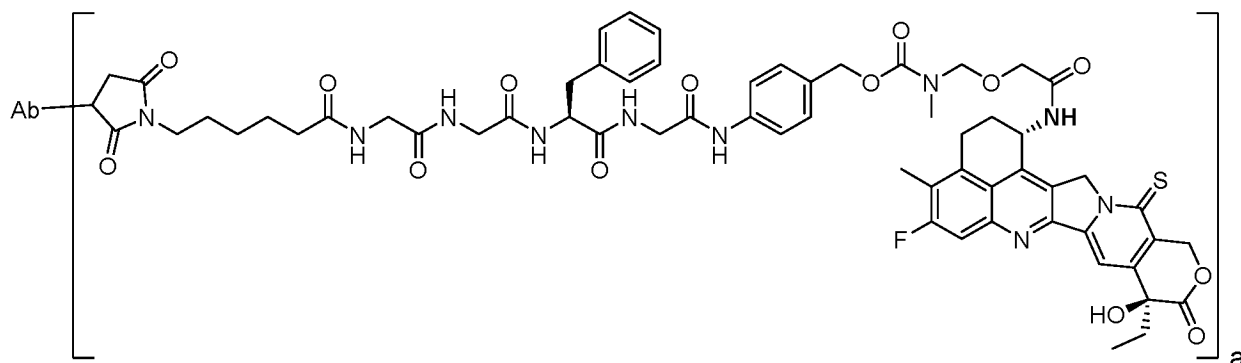


(I-6-a),

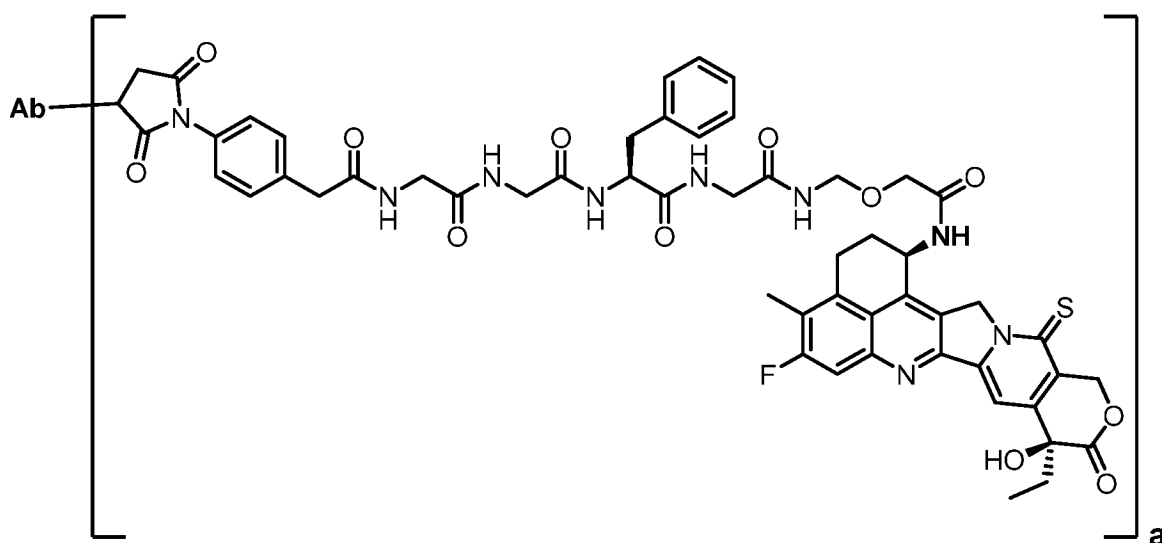
Описание



(I-7-b),

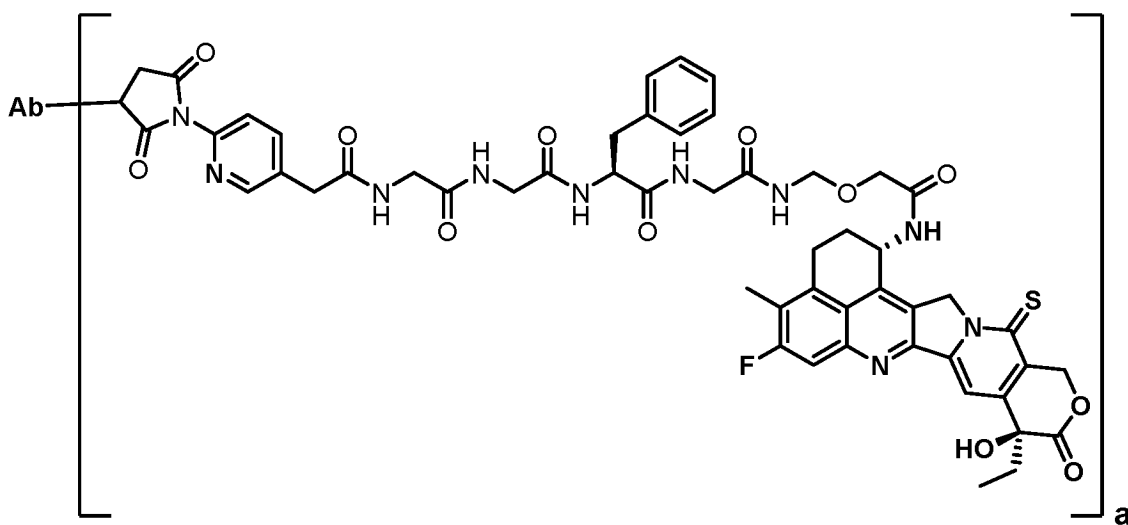
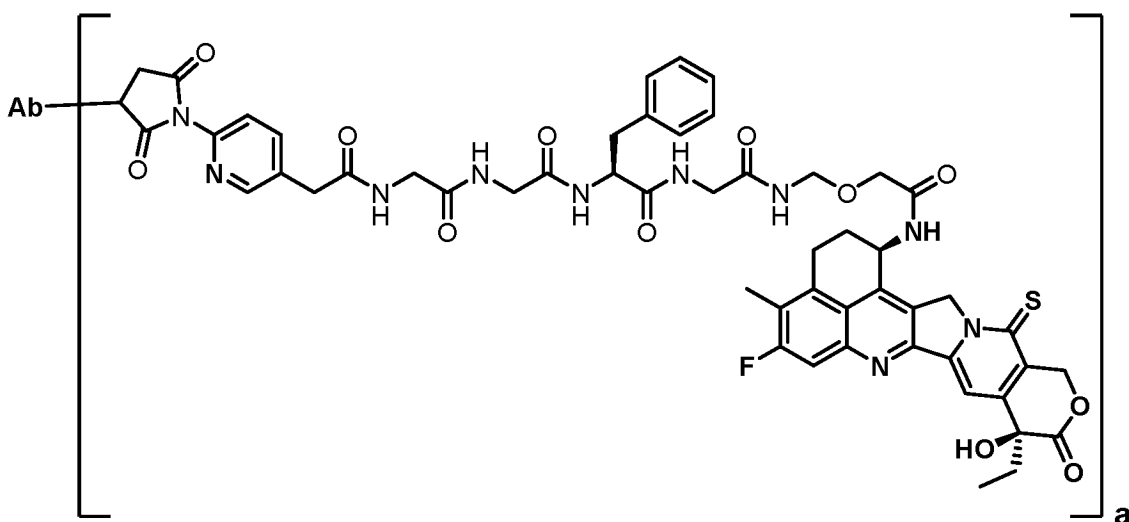
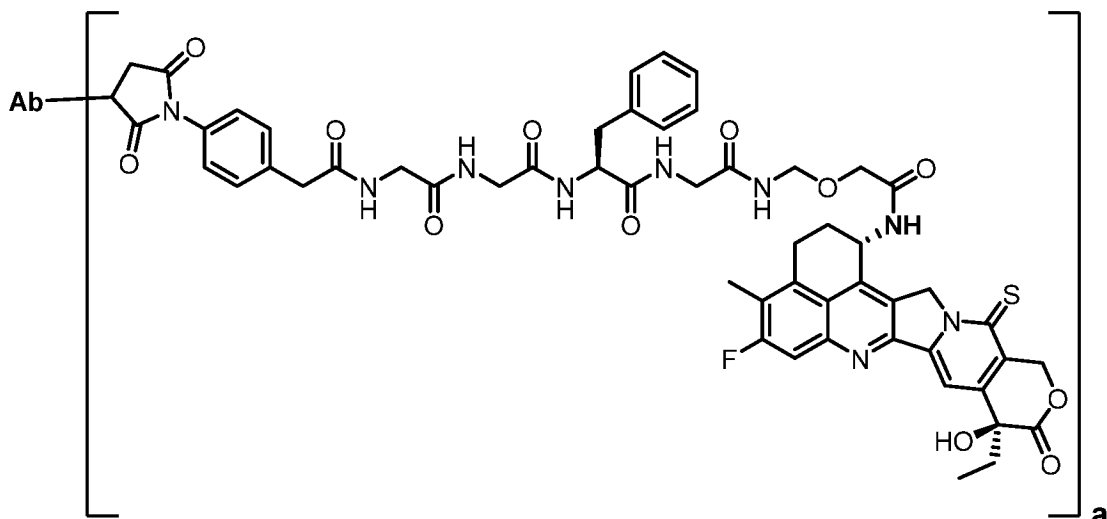


(I-7-a),

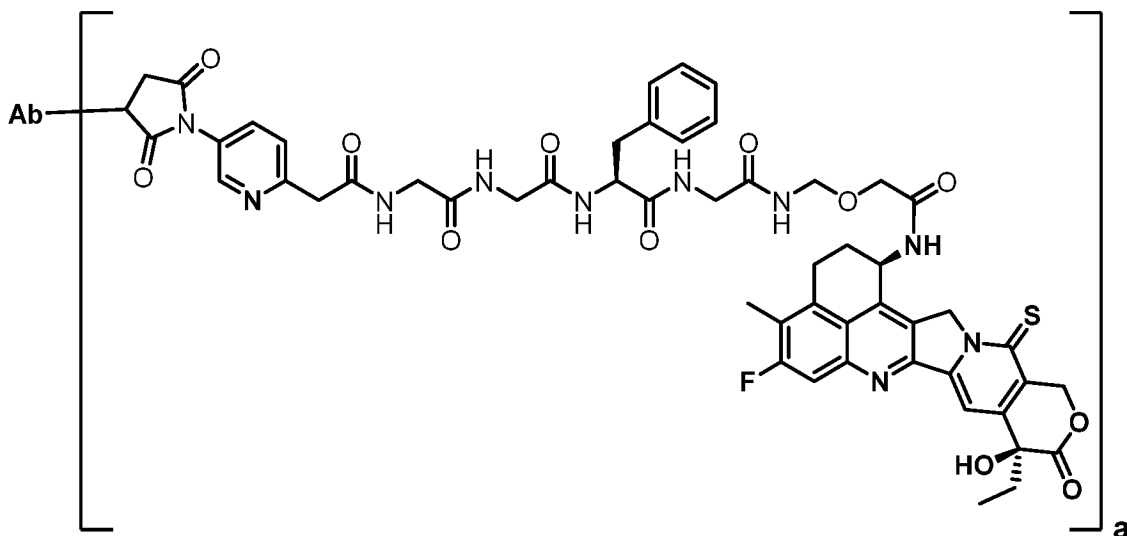


(I-8-b),

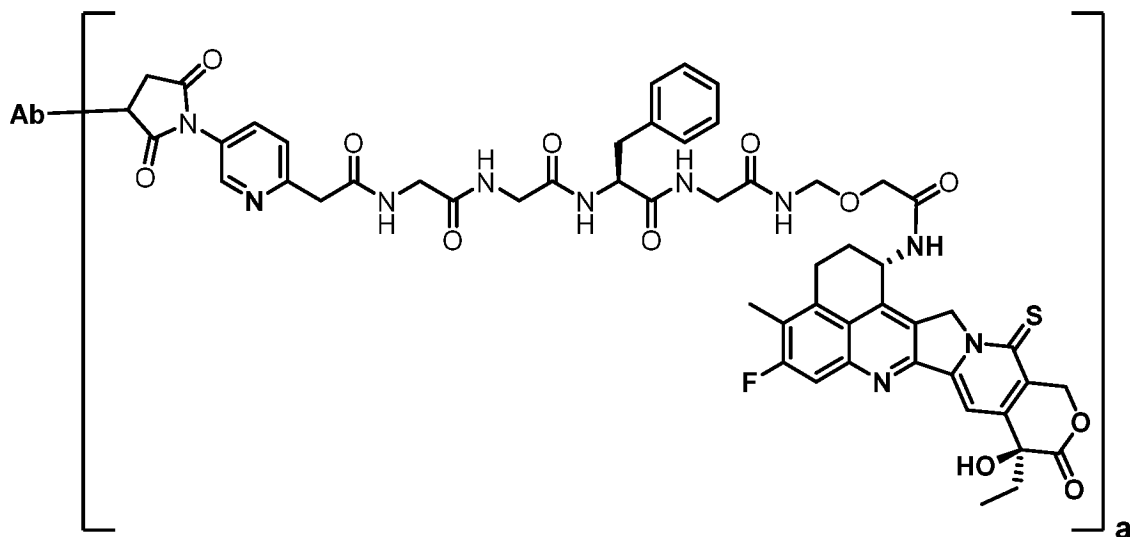
Описание



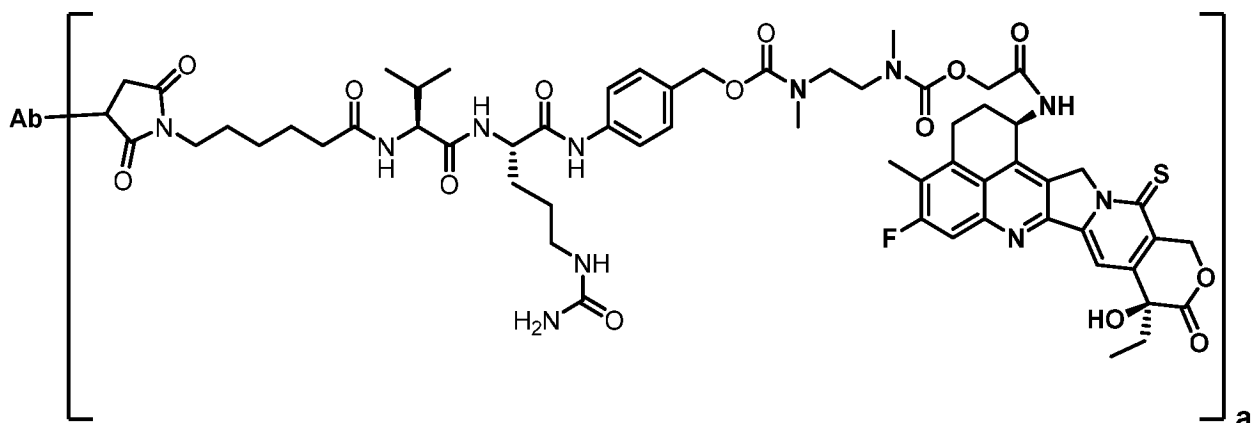
Описание



(I-10-b),

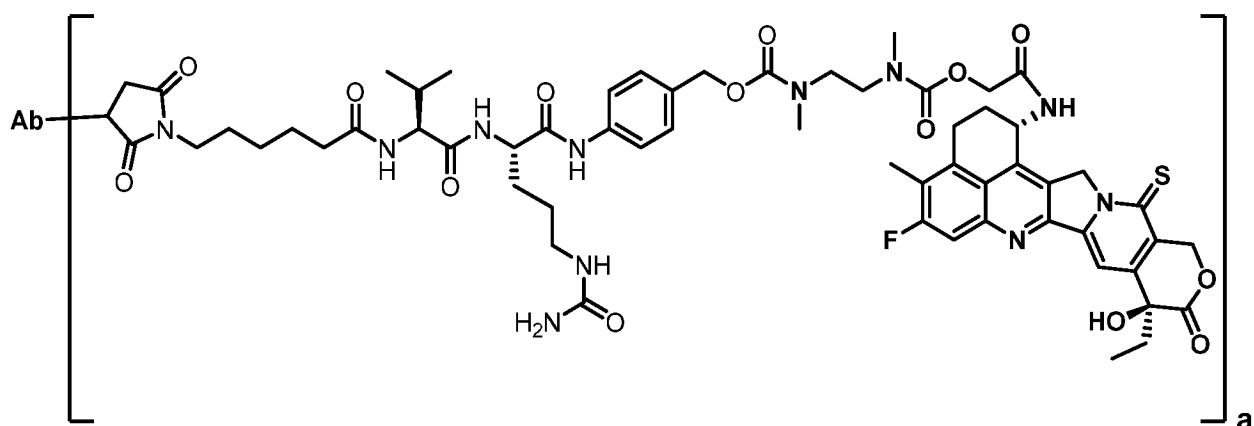


(I-10-a),

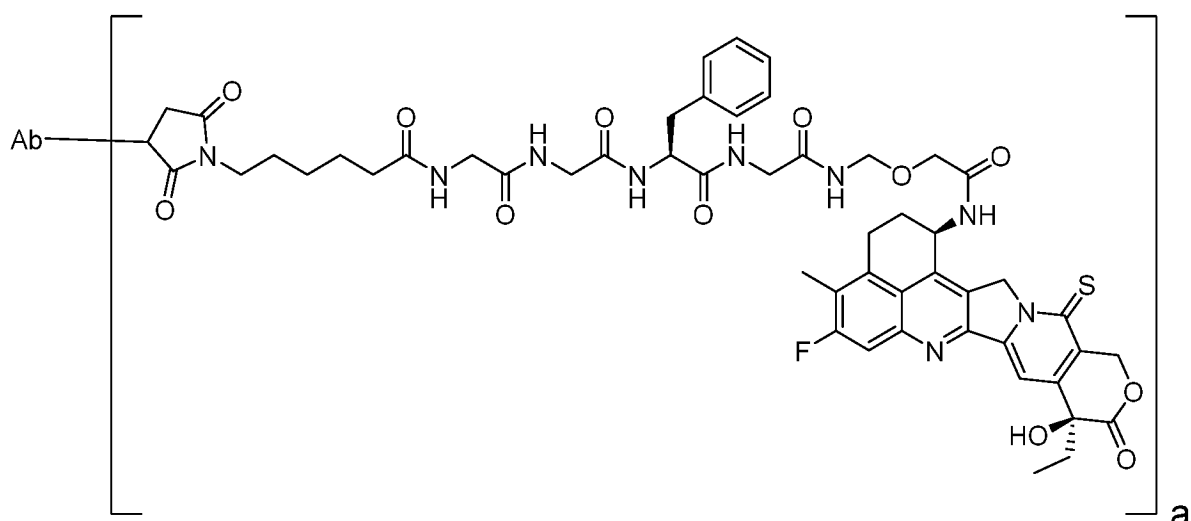


(I-11-b),

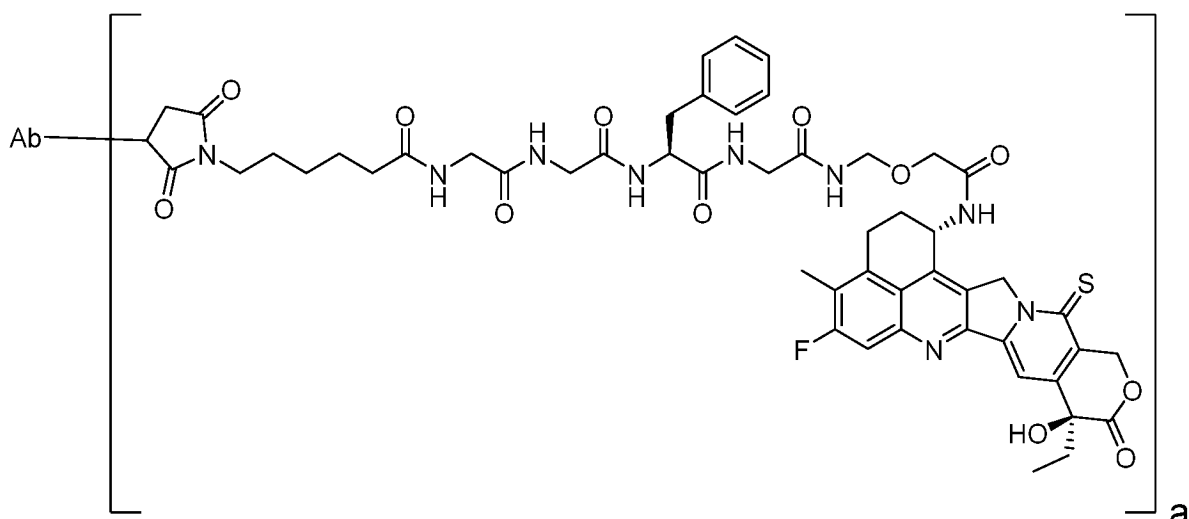
Описание



(I-11-a),

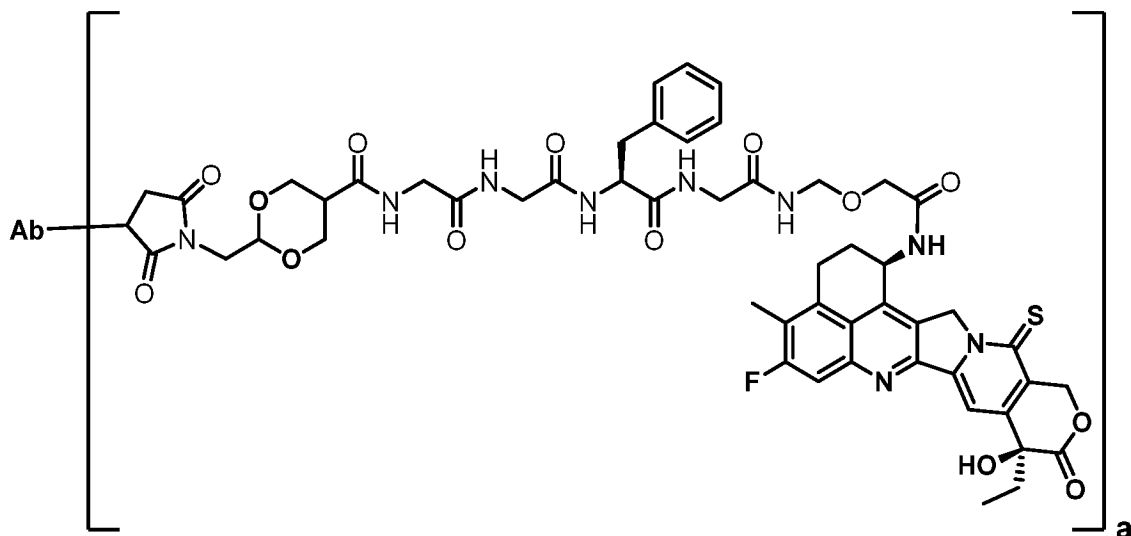


(I-12-b),

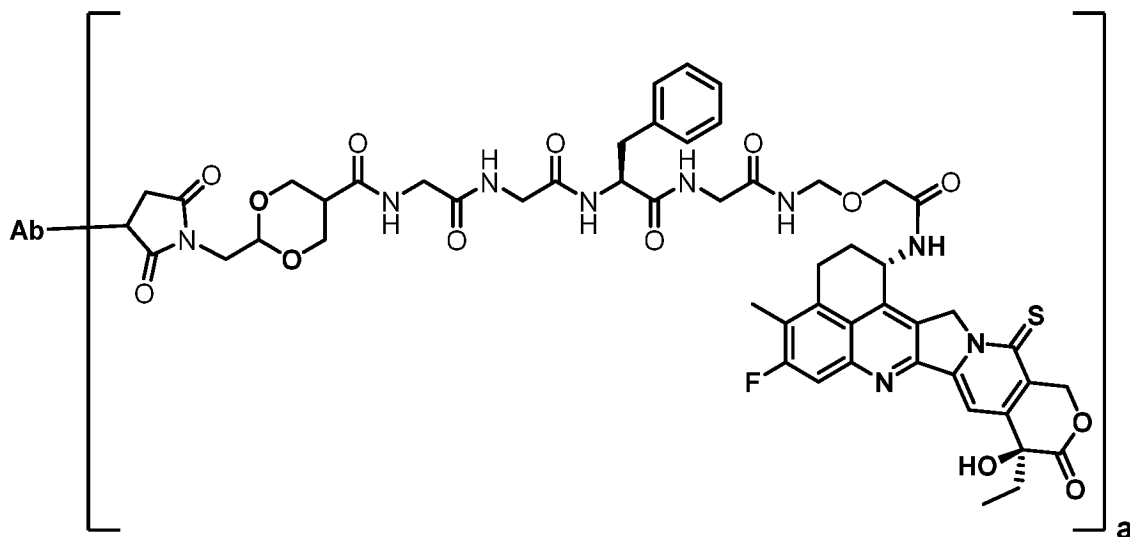


(I-12-a),

О п и с а н и е



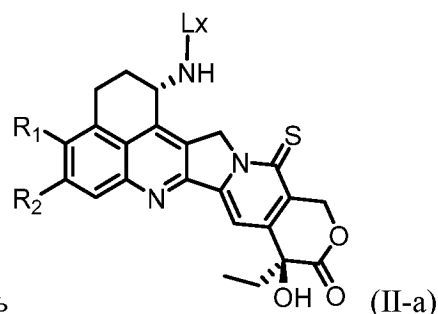
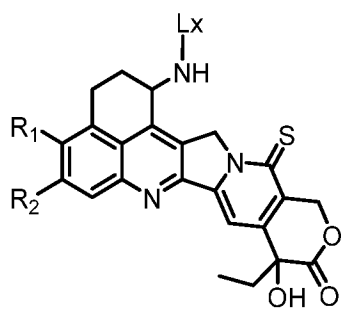
(I-13-b) и



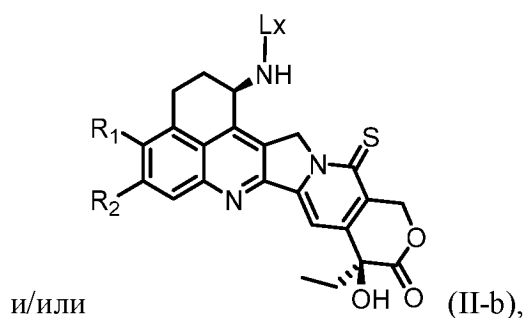
(I-13-a),

где Ab представляет собой лиганд, «а» представляет собой число больше 0 и «а» представляет собой десятичное или целое число.

В одном из аспектов настоящая заявка представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где конъюгат лиганда включает структуру, представленную в формуле (II):



О п и с а н и е



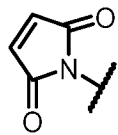
где,

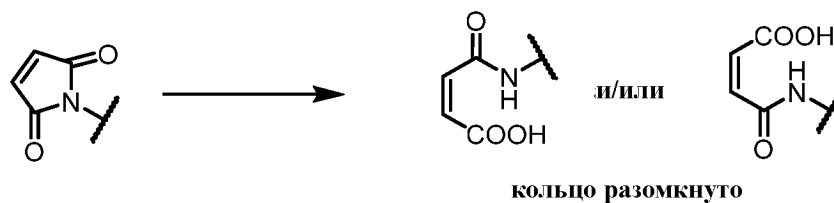
R_1 и R_2 могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_8 галоалкила и необязательно замещенного C_1 - C_8 дейтерированного алкила,

или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила,

L_x представляет собой связывающую группу.

Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный L_x может включать линкер L_{1x} , причем указанный L_{1x} может быть прямо или косвенно связан с лигандом. Например, указанный L_{1x} может быть прямо или косвенно связан стиоловой группой лиганда.

Например, L_{1x} может включать необязательно замещенный . Например, L_{1x} в структуре, представленной в формуле (II), может существовать в кольцевой открытой форме, как показано в следующем уравнении.



Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный L_x может включать линкер L_2 . Например, указанный L_2 может быть прямо или косвенно связан с L_{1x} . Например, указанный L_2 может включать группу, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$, необязательно замещенного $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$, и

О п и с а н и е

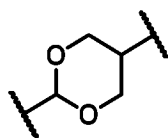
необязательно замещенного $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{O})-$, X_1 может быть выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, обязательно замещенного $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, обязательно замещенного арила, обязательно замещенного гетероарила, обязательно замещенного алифатического гетероциклила и обязательно замещенного алифатического циклила, где m_1 , m_2 и p независимо выбраны из числа, равного по меньшей мере 0.

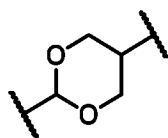
Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный L_2 может включать обязательно замещенный $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{C}(\text{O})-$. Например, где n может быть 2.

Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный L_2 может включать обязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_{m_1}-X_1-(\text{CH}_2)_{m_2}-\text{C}(\text{O})-$. Например, X_1 может быть выбран из группы, состоящей из $-\text{O}-$, обязательно замещенного $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$. Например, m_1 может быть равно 2. Например, m_2 может быть равно 2.

Например, в структуре, представленной в формуле (II), X_1 может включать группу, выбранную из группы, состоящей из обязательно замещенного арила и обязательно замещенного гетероарила. Например, X_1 может включать обязательно замещенный фенил. Например, X_1 может включать обязательно замещенный пиридил. Например, m_1 может быть равно 0. Например, m_2 может быть равно 1.

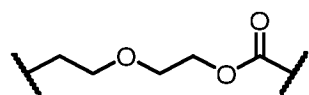
Например, в структуре, представленной в формуле (II), X_1 может включать обязательно замещенный алифатический гетероциклил, включающий два атома кислорода. Например, X_1



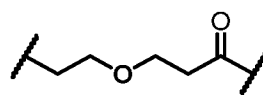
может включать обязательно замещенный . Например, X_1 может включать обязательно замещенную циклогексильную группу. Например, m_1 может быть равно 1. Например, m_2 может быть равно 0.

Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный L_2 может включать обязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{O})-$. Например, p может быть равно 5.

Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный L_2 может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из обязательно замещенного

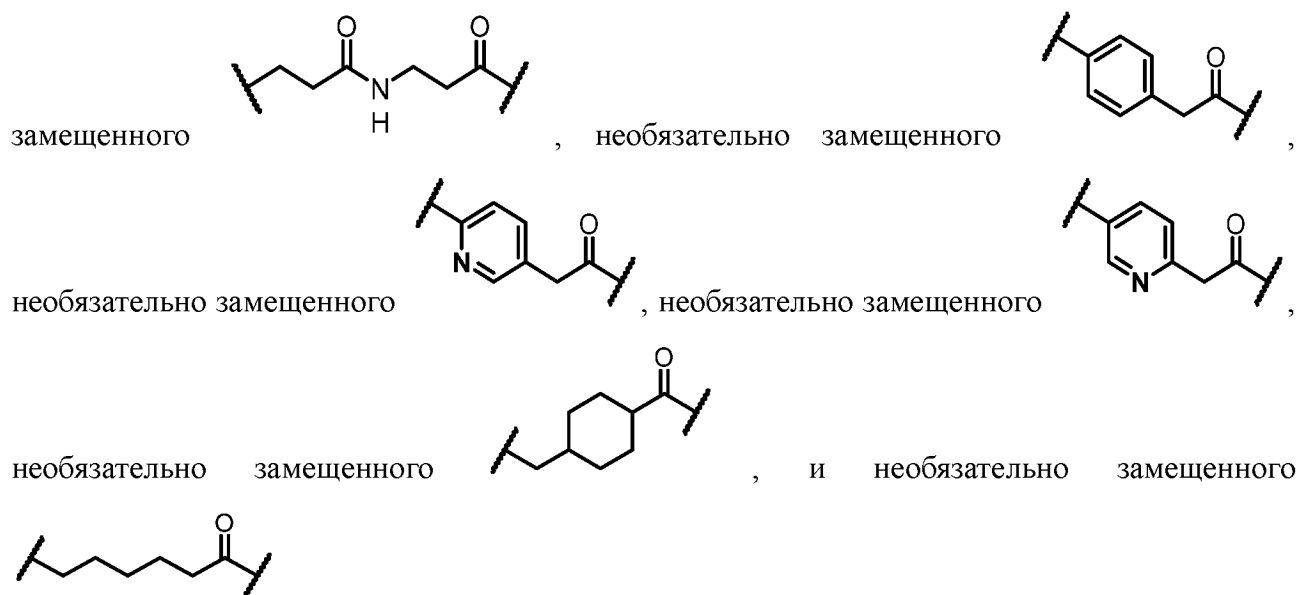


, обязательно замещенного



, обязательно

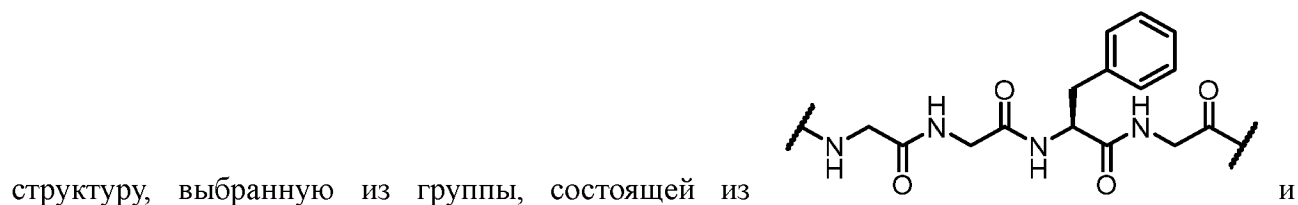
О п и с а н и е



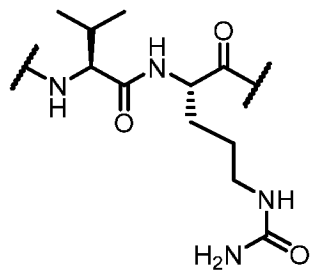
Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный L_x может также включать линкер L_3 . Например, указанный L_3 может быть прямо или косвенно связан с указанным L_2 . Например, L_3 может включать пептидный остаток.

Например, указанный L_3 может включать пептидные остатки состоящие из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из фенилаланина, изолейцина, лейцина, триптофана, валина, метионина, тирозина, аланина, треонина, гистидина, серина, глутамина, аргинина, лизина, аспарагина, глутамата, пролина, цитруллина, аспартата и глицина. Например, указанный L_3 может включать пептидные остатки состоящие из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из глицина, фенилаланина, валина и цитруллина. Например, указанный L_3 может включать пептидные остатки выбранные из группы, состоящей из -глицин-фенилаланин-глицина (-Gly-Phe-Gly-), -глицин-глицин-фенилаланин-глицина (-Gly-Gly-Phe-Gly-) и -валин-цитруллин (-Val-Cit-).

Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный L_3 может включать



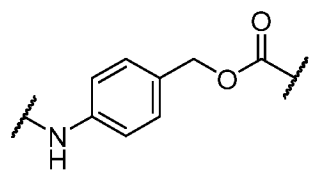
О п и с а н и е



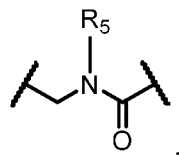
Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный L_x может также включать линкер L_4 . Например, указанный L_4 может быть прямо или косвенно связан с указанным L_3 .

Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный L_4 может включать необязательно замещенный $-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-$,

L_{4a} может отсутствовать или L_{4a} может включать необязательно замещенный



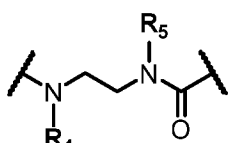
L_{4b} может отсутствовать или L_{4b} может включать необязательно замещенный

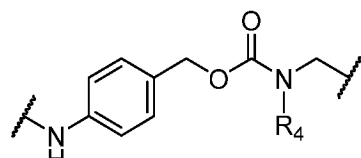


R_4 и R_5 независимо друг от друга могут быть выбраны из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного алкила.

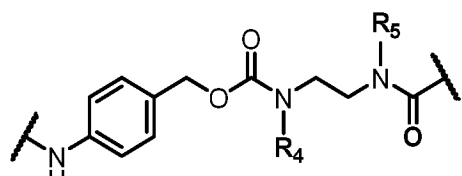
Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный L_4 может включать

необязательно замещенный . Например, указанный L_4 может включать

необязательно замещенный . Например, указанный L_4 может включать

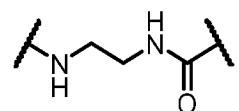
необязательно замещенный . Например, L_4 может включать

О п и с а н и е

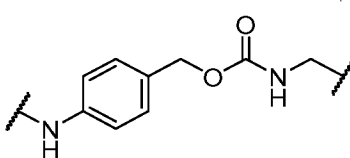


необязательно замещенный . Например, указанный R₄ может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила. Например, указанный R₅ может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

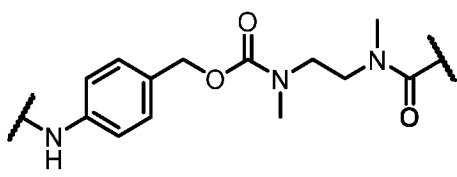
Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный L₄ может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного



необязательно замещенного , необязательно замещенного



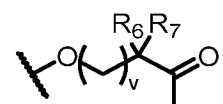
необязательно замещенного ,



необязательно замещенного .

Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный L_x может также включать линкер L₅. Например, указанный L₅ может быть прямо или косвенно связан с указанным L₄.

Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный L₅ может включать



необязательно замещенный , R₆ и R₇ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкила, или R₆ и R₇ могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклоалкила, где v может быть выбран из числа по меньшей мере 0.

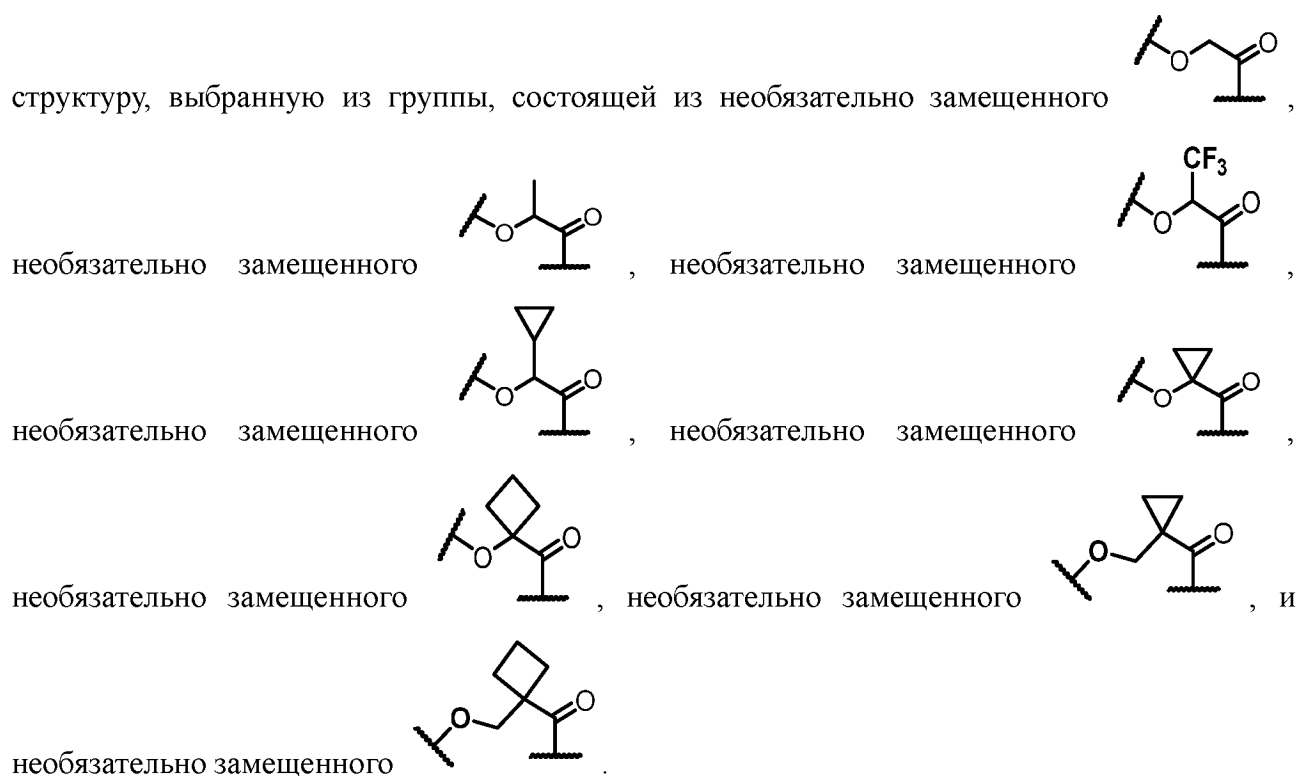
Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный R₆ может быть водородом. Например, указанный R₆ может быть необязательно замещенным метилом. Например, указанный R₆ может быть необязательно замещенным

О п и с а н и е

галометилем. Например, указанный R_6 может быть фторзамещенным метилом. Например, указанный R_6 может быть трифторметилом. Например, указанный R_6 может быть необязательно замещенным циклоалкилом. Например, указанный R_6 может быть необязательно замещенным циклопропилом. Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный R_7 может быть водородом.

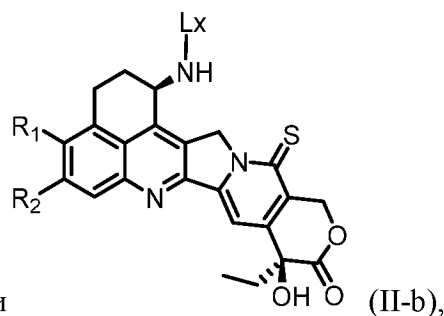
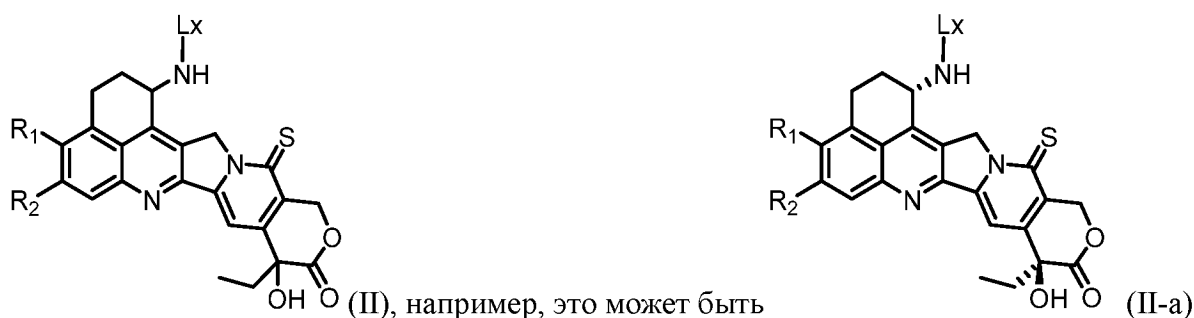
Например, в структуре, представленной в формуле (II), R_6 и R_7 могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклопропила. Например, R_6 и R_7 могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклобутила. Например, v может быть равно 0. Например, v может быть равно 1.

Например, в структуре, представленной в формуле (II), указанный L_5 может включать



В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может иметь структуру, представленную в формуле (II):

О п и с а н и е



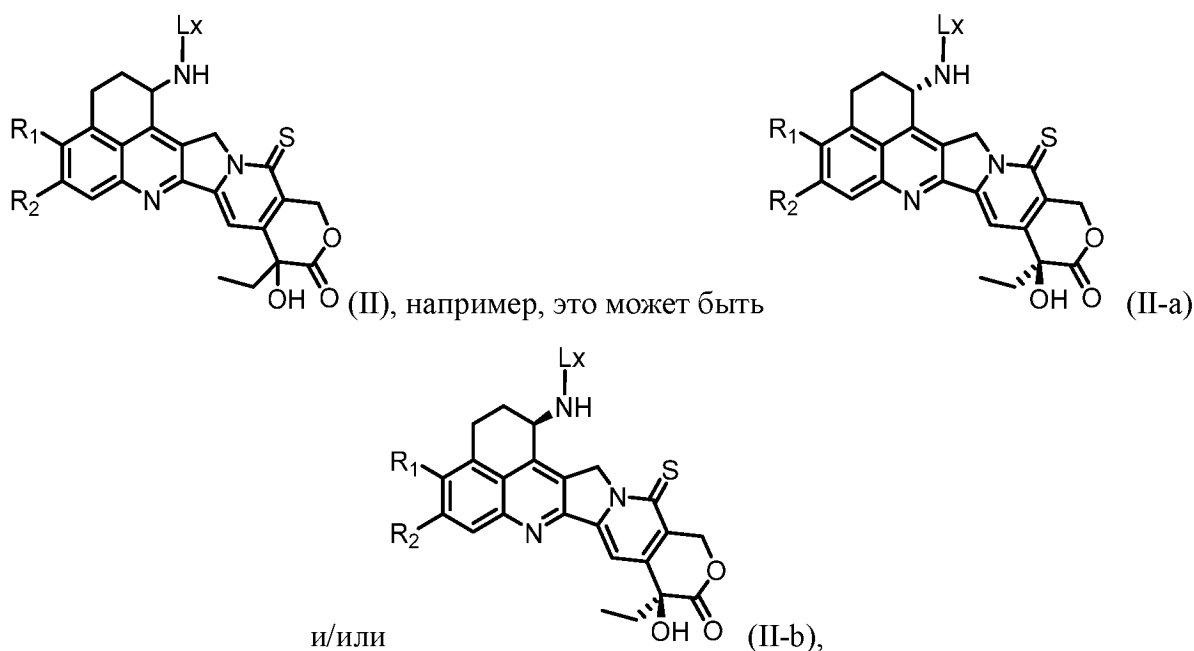
где R_1 и R_2 могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_8 галоалкила и необязательно замещенного C_1 - C_8 дейтерированного алкила;

или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила,

L_x может быть необязательно замещенной линкерной группой, причем L_x может включать L_{1x} - L_2 - L_3 - L_4 - L_5 .

В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может включать структуру, представленную в формуле (II):

Описание



где R_1 и R_2 могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_8 галоалкила и необязательно замещенного C_1 - C_8 дейтерированного алкила;

или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила,

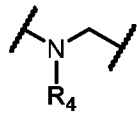
L_x может быть необязательно замещенным линкером, причем L_x может включать L_{1x} - L_2 - L_3 - L_4 - L_5 -,


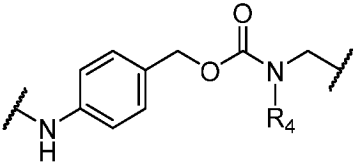
при этом L_{1x} может включать линкерную группу, которая может быть связана с тиоловой группой,

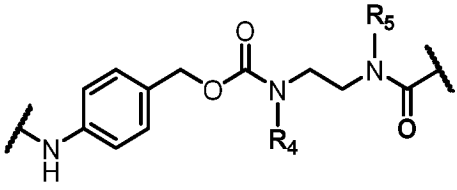
указанный L_2 может включать группу, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$, необязательно замещенного $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$, и необязательно замещенного $-(CH_2)_p-C(O)-$, X_1 может быть выбран из группы, состоящей из $-O-$, необязательно замещенного $-C(O)-NH-$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного пиридила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, содержащего два атома кислорода и четыре атома углерода, и необязательно замещенного циклогексила, где m_1 , m_2 и n могут быть независимо выбраны из числа по меньшей мере 0;

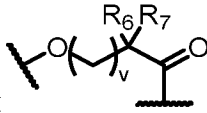
указанный L_3 может включать пептидные остатки,

Описание

указанный L_4 может включать необязательно замещенный , необязательно

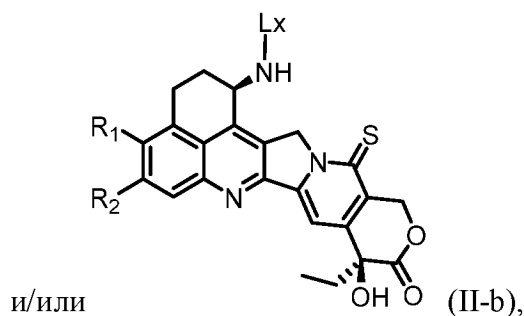
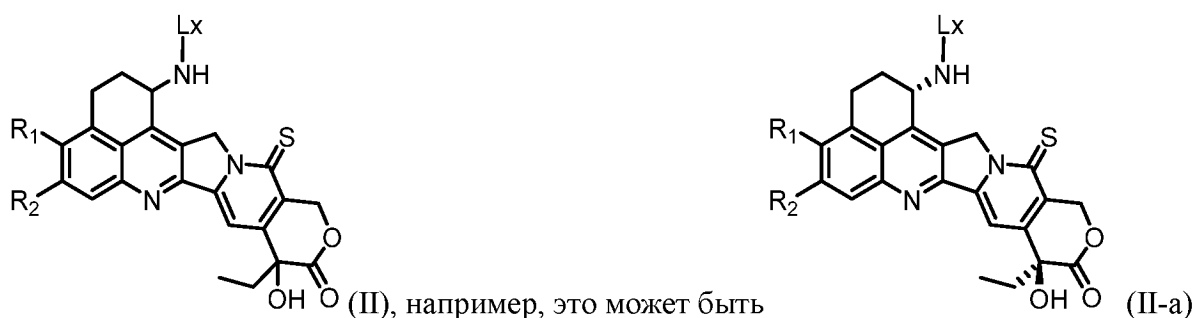
замещенный , необязательно замещенный , или

необязательно замещенный . Например, указанный R_4 может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила. Например, указанный R_5 может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила.

указанный L_5 может включать необязательно замещенный . R_6 и R_7 могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкила, или R_6 и R_7 могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклоалкила, где v может быть выбрано из числа по меньшей мере 0. Например, циклоалкилалкил в настоящей заявке может означать алкильную группу, замещенную циклоалкилом, при этом циклоалкилалкильная группа может быть необязательно замещена дополнительной группой.

В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может включать структуру, представленную в формуле (II):

О п и с а н и е



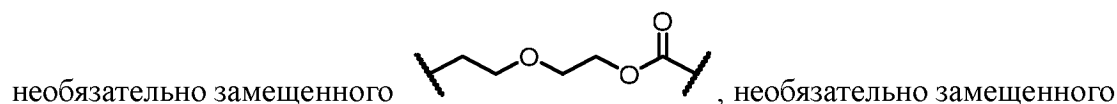
где R_1 и R_2 могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_8 галоалкила и необязательно замещенного C_1 - C_8 дейтерированного алкила;

или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила,

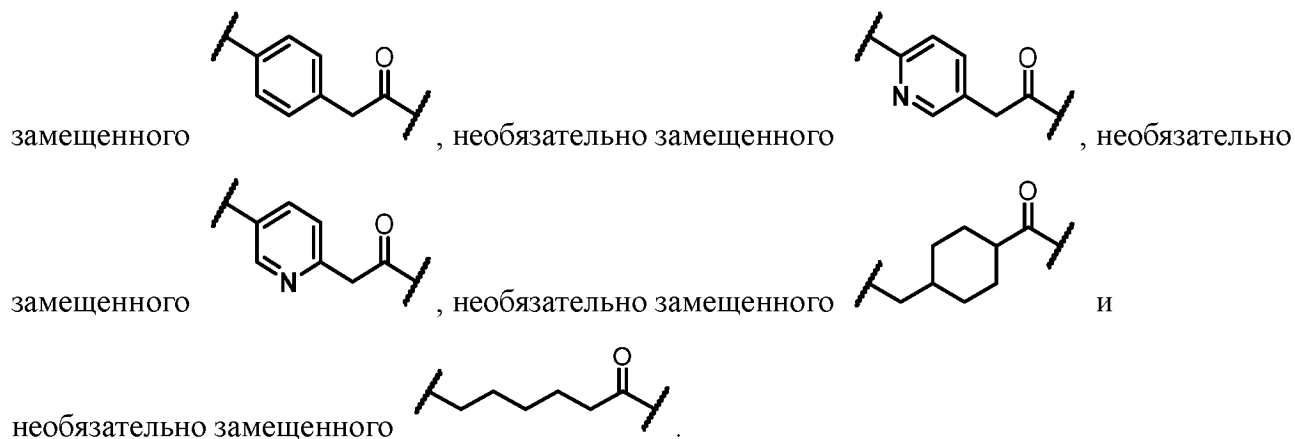
L_x может быть необязательно замещенной линкерной группой, причем L_x может включать L_{1x} - L_2 - L_3 - L_4 - L_5 .



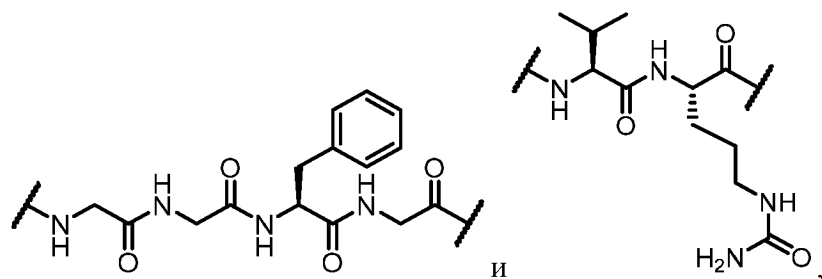
указанный L_2 может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из



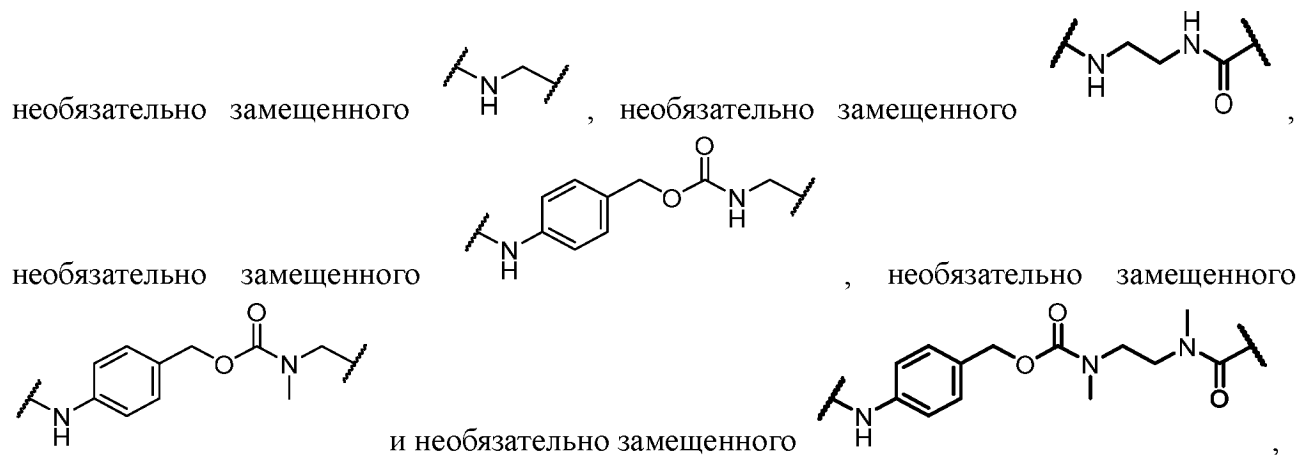
Описание



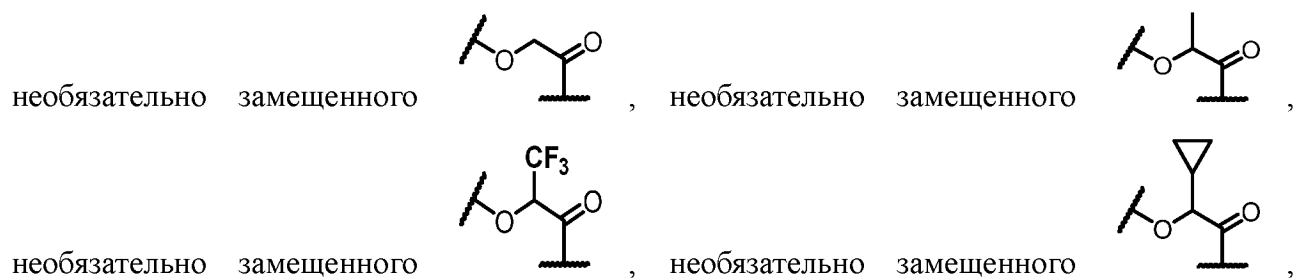
указанный L₃ может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из



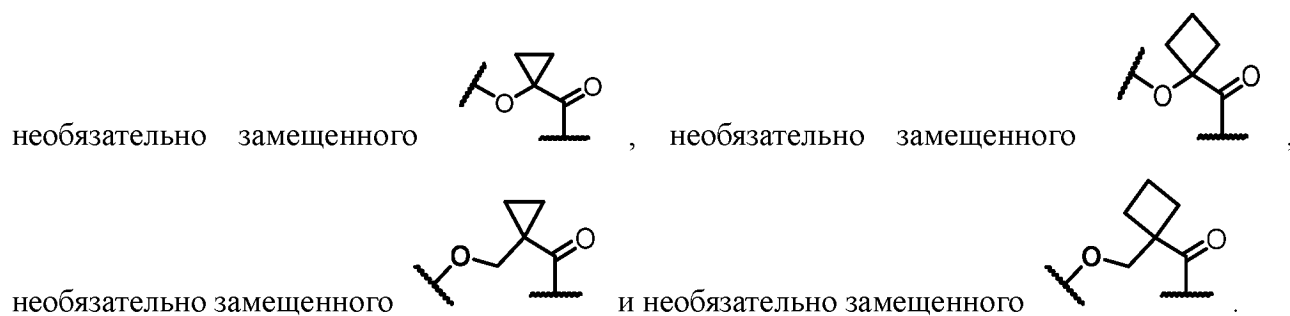
указанный L₄ может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из



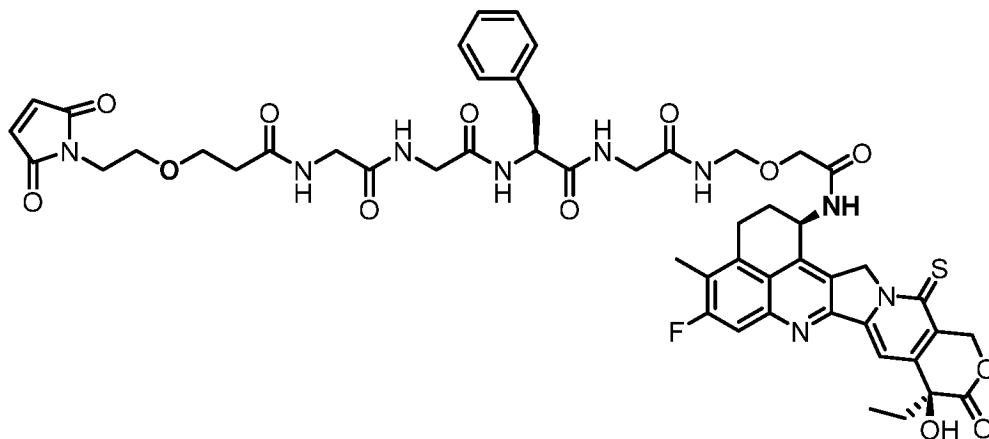
указанный L₅ может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из



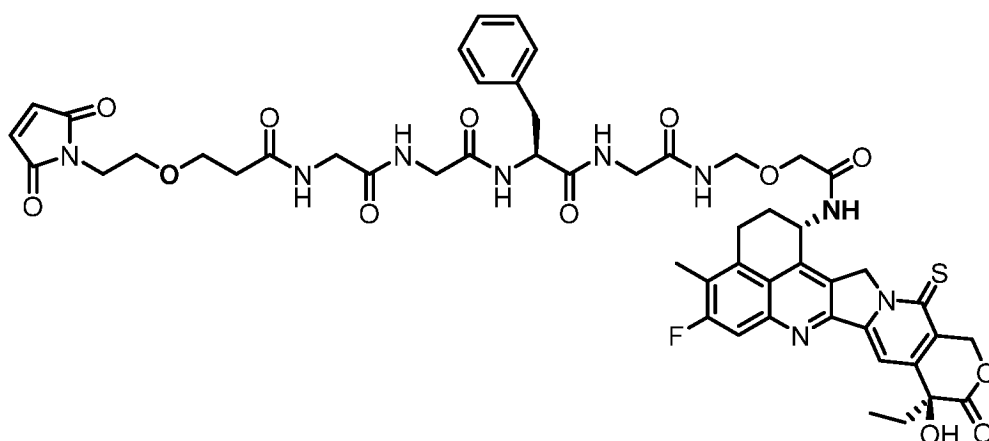
Описание



В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из

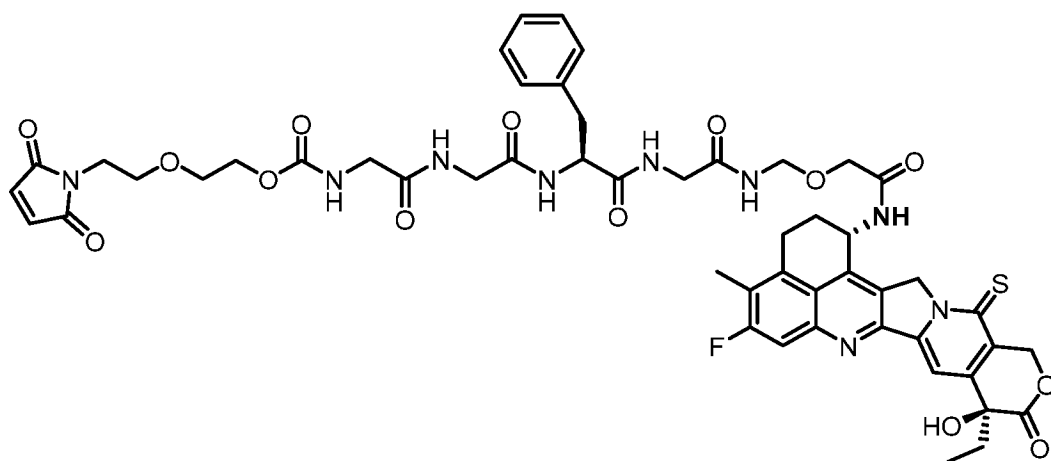


(II-1-b),

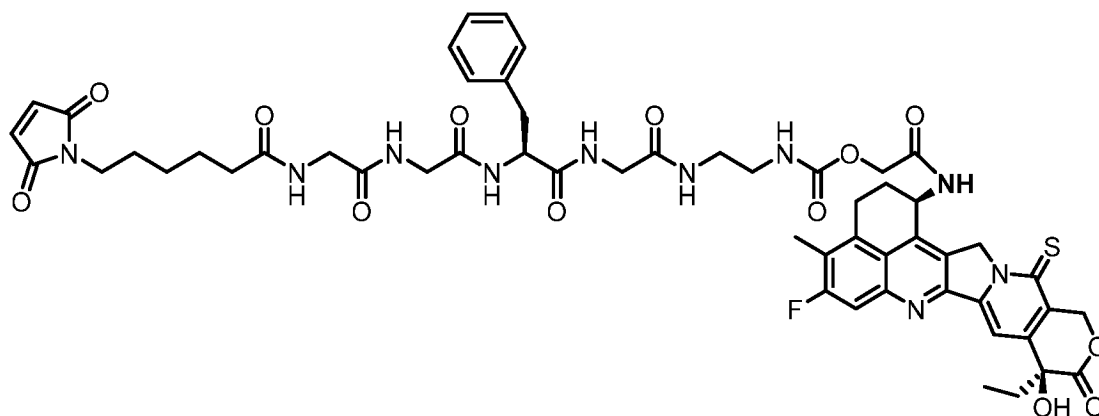


(II-1-a),

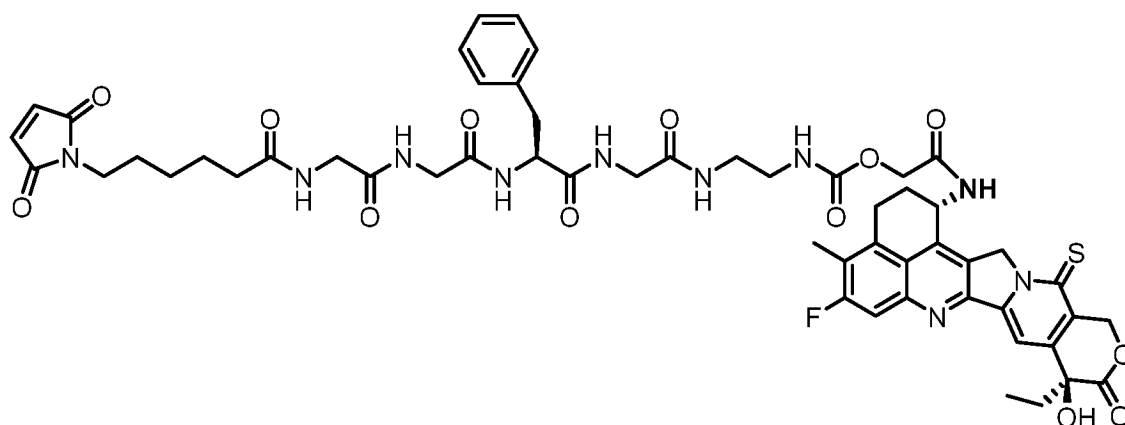
Описание



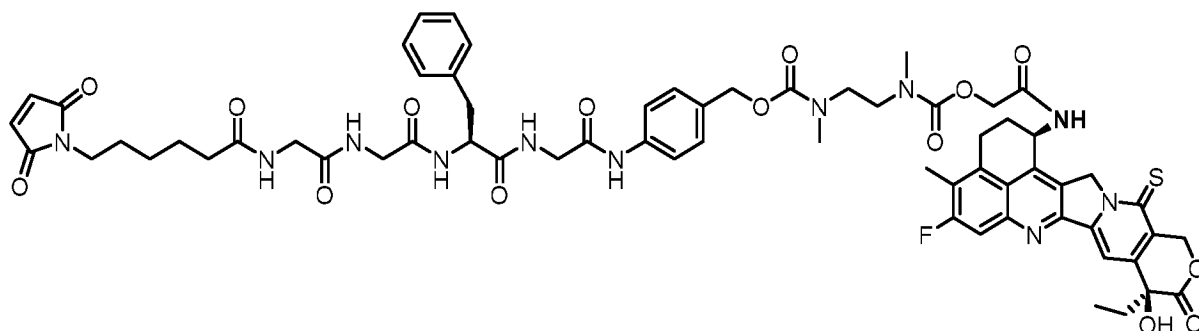
(II-3-a),



(II-4-b),

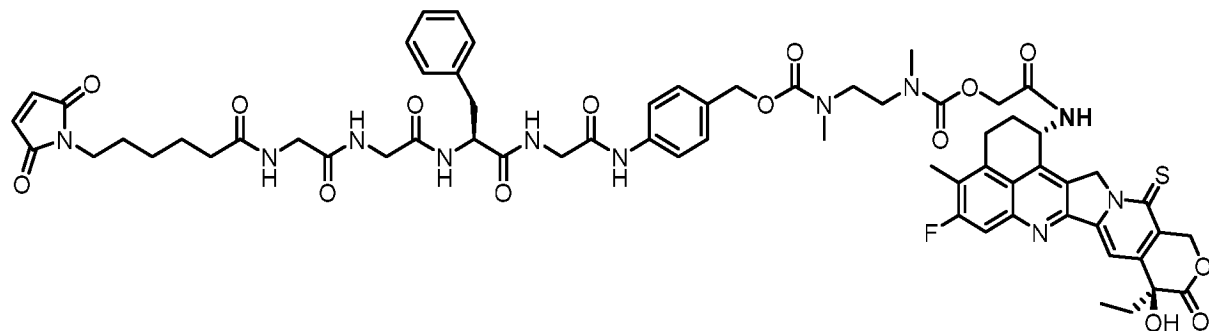


(II-4-a),

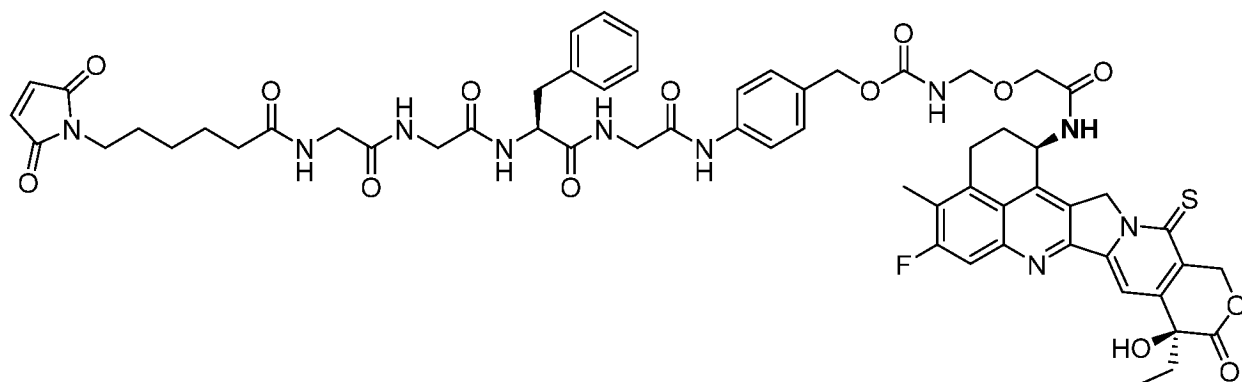


Описание

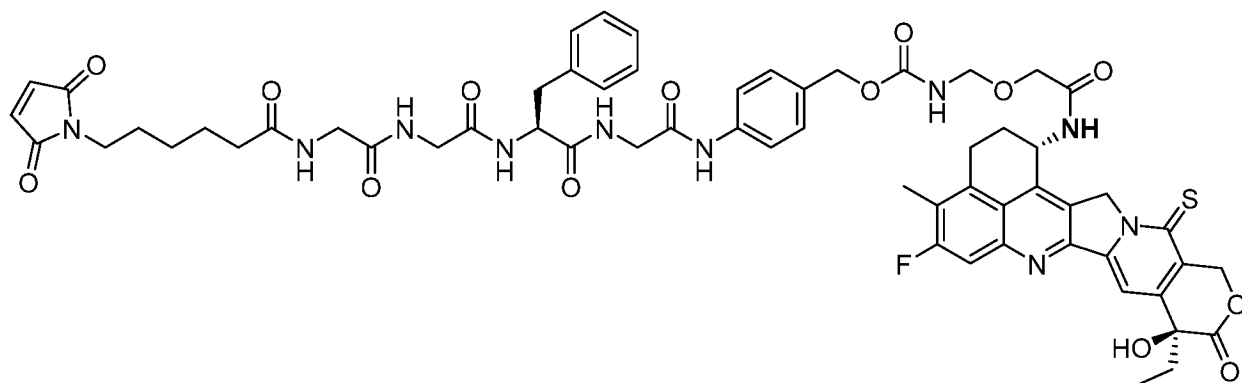
(II-5-b),



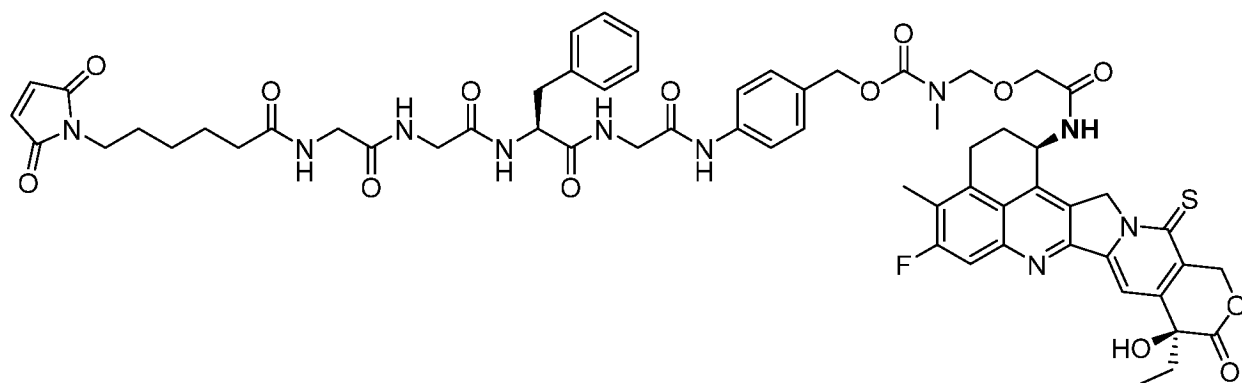
(II-5-a),



(II-6-b),

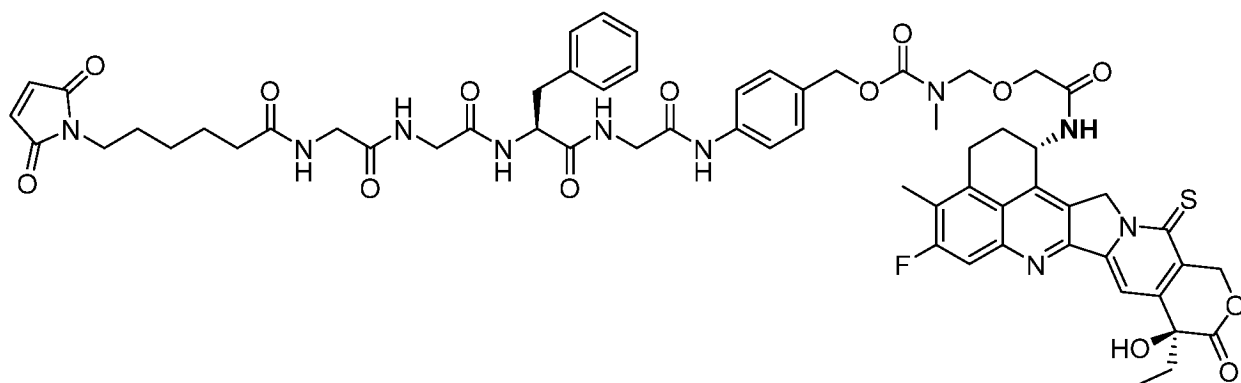


(II-6-a),

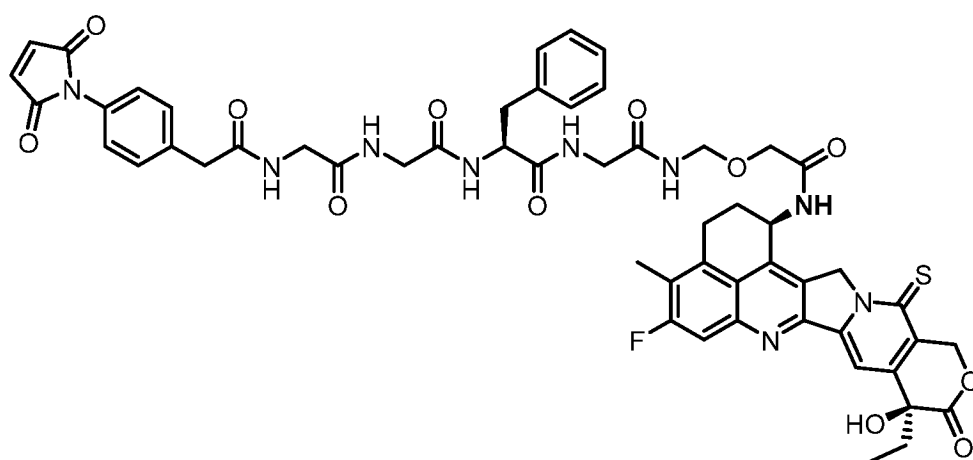


(II-7-b),

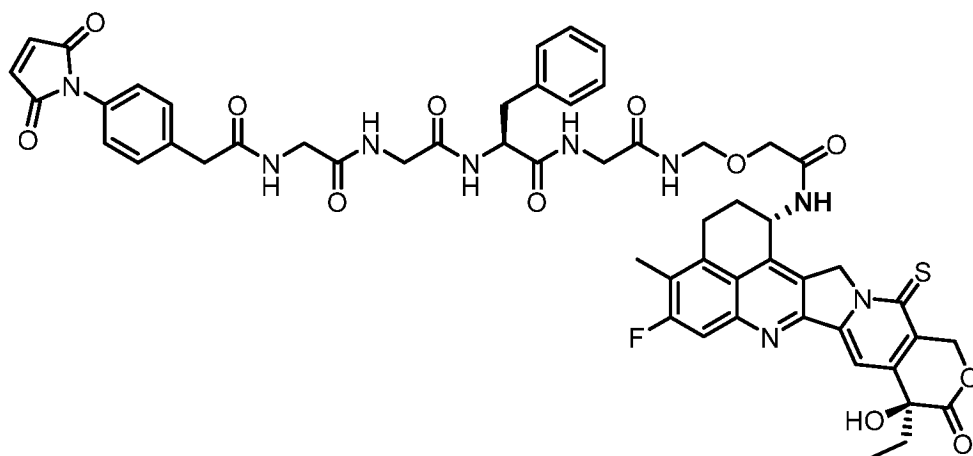
Описание



(II-7-a),

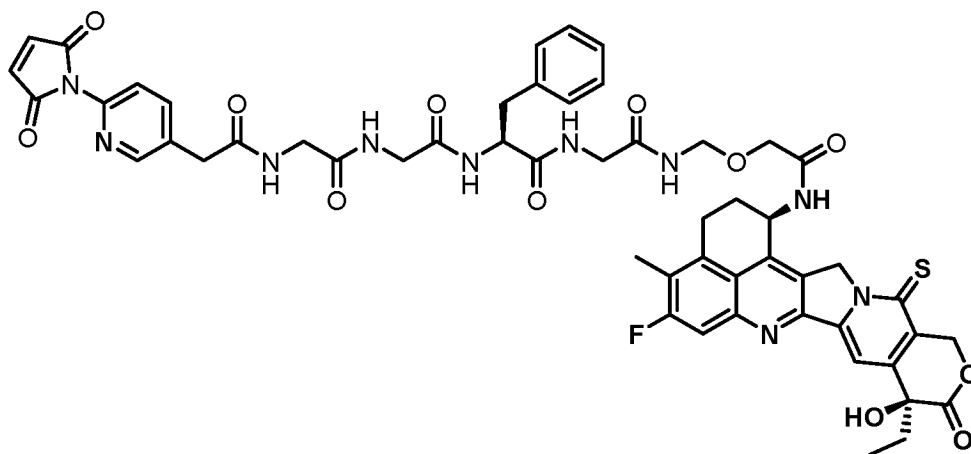


(II-8-b),

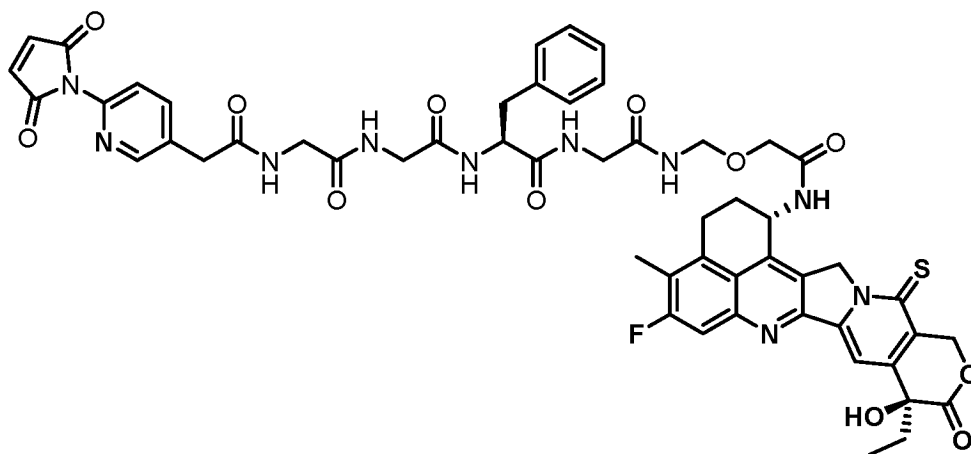


(II-8-a),

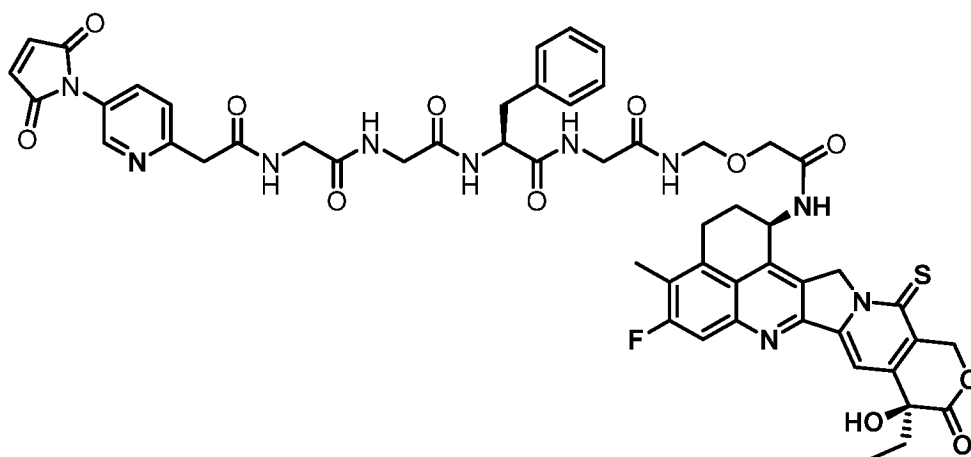
Описание



(II-9-b),

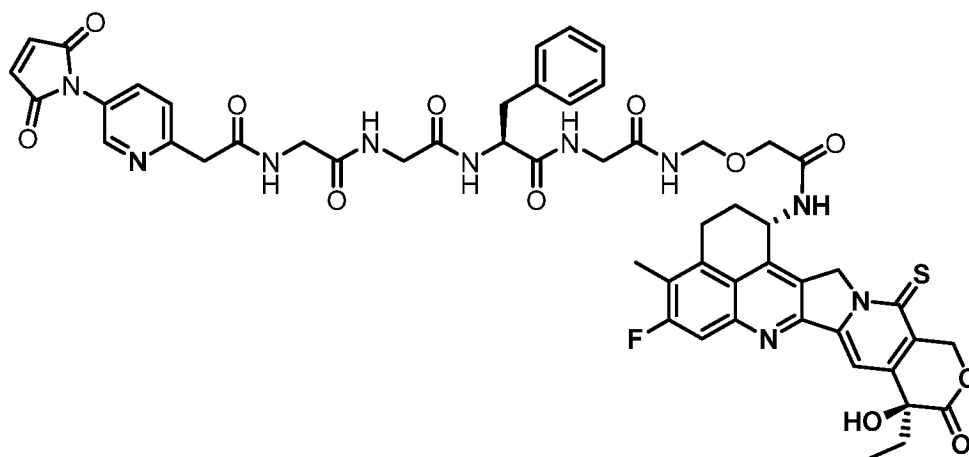


(II-9-a),

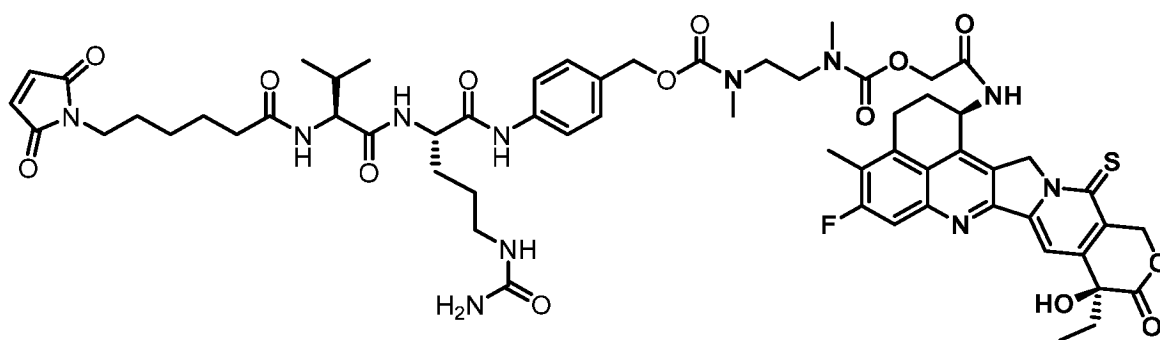


(II-10-b),

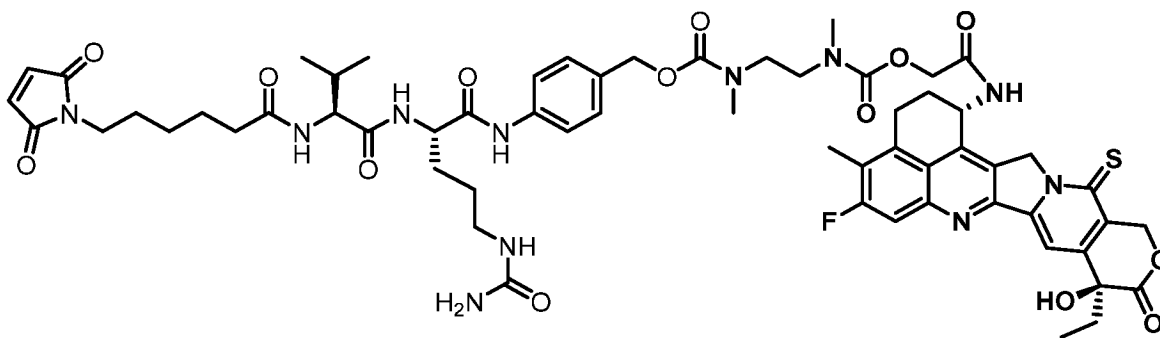
Описание



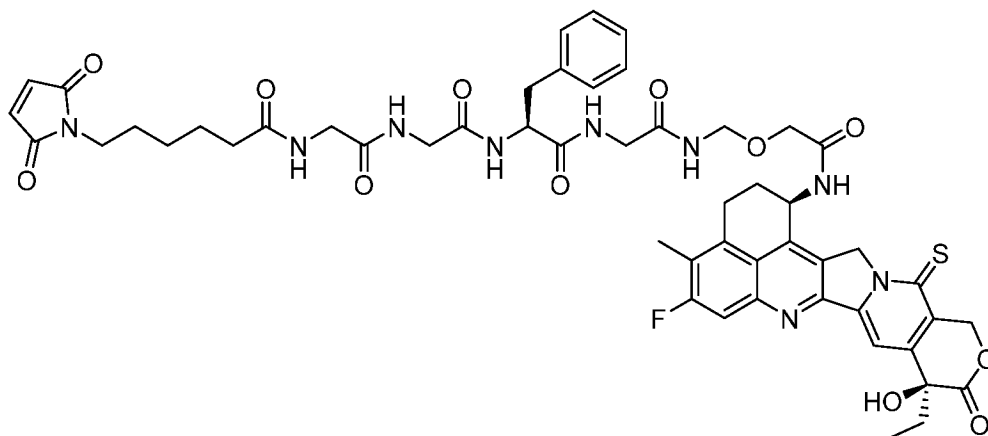
(II-10-a),



(II-11-b),

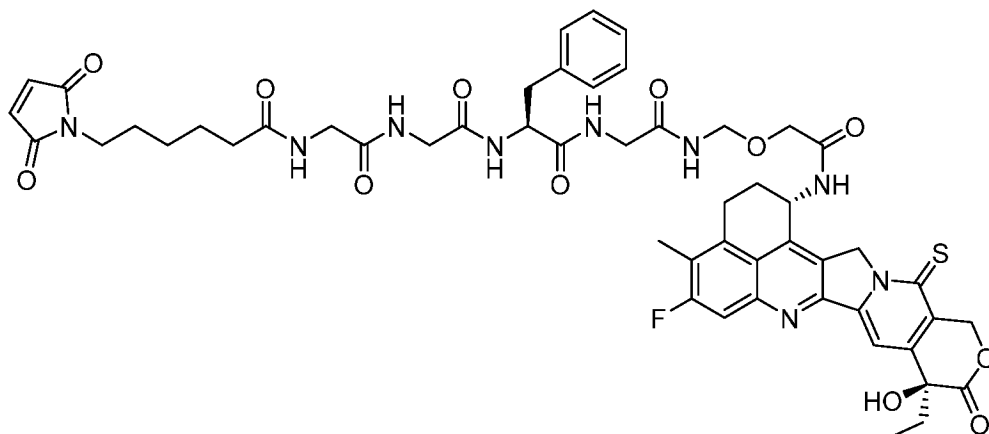


(II-11-a),

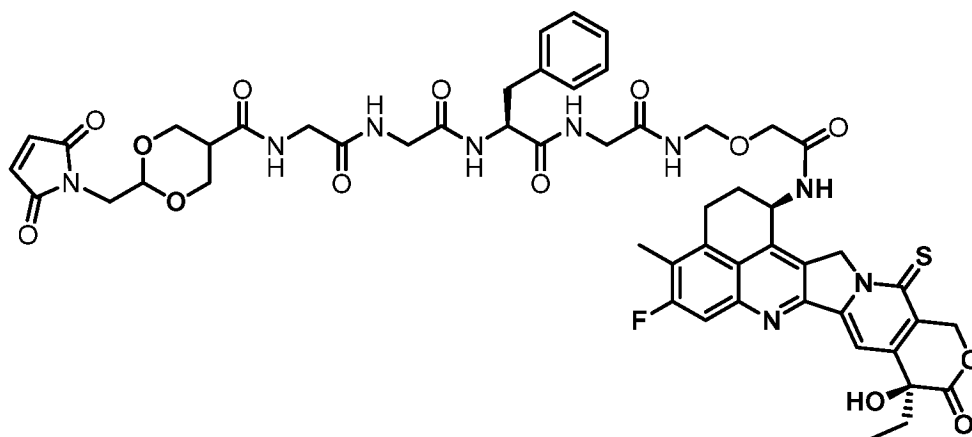


Описание

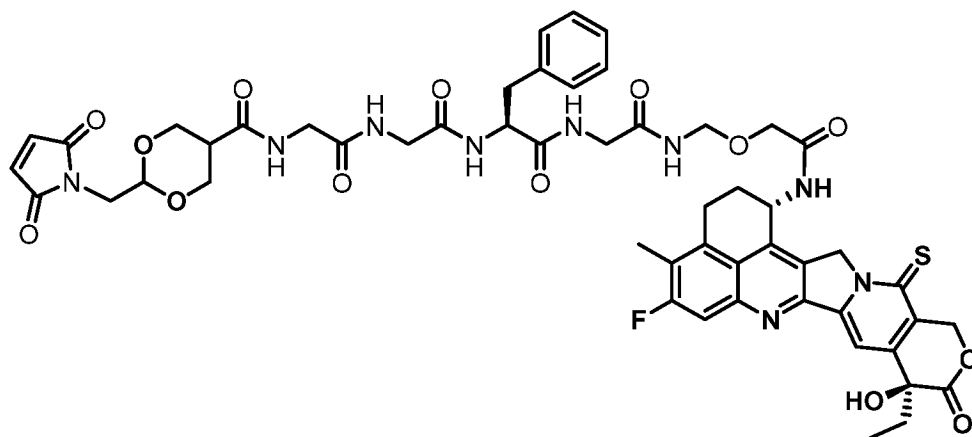
(II-12-b),



(II-12-a),



(II-13-b) и

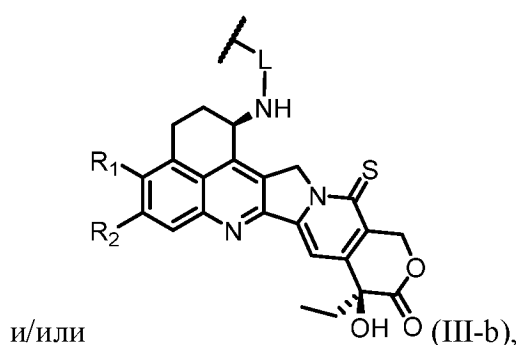
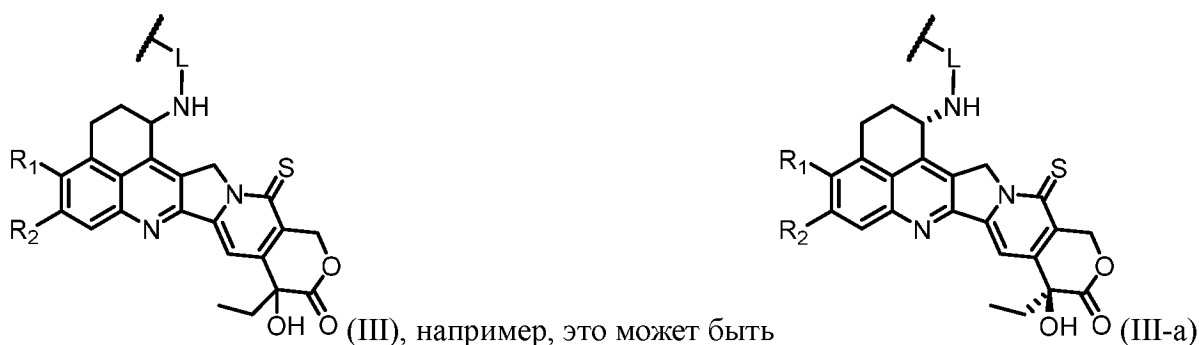


(II-13-a).

В другом аспекте настоящая заявка представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может включать структуру, представленную в

Описание

формуле (III):



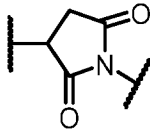
где,

R_1 и R_2 могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_8 галоалкила и необязательно замещенного C_1 - C_8 дейтерированного алкила,

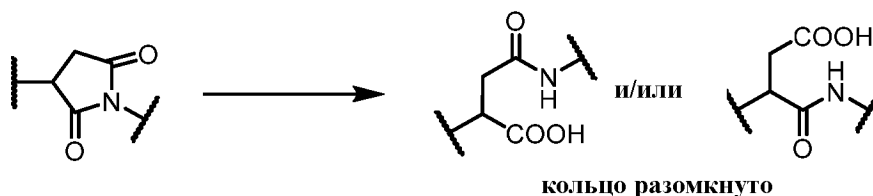
или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила,

L может представлять собой необязательно замещенный линкер,

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L может включать линкер L_1 , причем указанный L_1 может быть прямо или косвенно связан с лигандом. Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L_1 может включать необязательно

замещенный . Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L_1 может существовать в кольцевой открытой форме, как показано в следующем уравнении.

О п и с а н и е



Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L может также включать линкер L₂.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L₂ может быть прямо или косвенно связан с указанным L₁.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L₂ может включать группу, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(CH_2)_{m1}-X_1-$ $(CH_2)_{m2}-C(O)-$, необязательно замещенного $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ и необязательно замещенного $-(CH_2)_p-C(O)-$, X₁ может быть выбран из группы, состоящей из -O-, необязательно замещенного $-C(O)-NH-$, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила и необязательно замещенного алифатического циклила, где m₁, m₂ и p могут быть независимо выбраны из числа, по меньшей мере, 0;

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L₂ может включать необязательно замещенный $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), где n может быть равно 2.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L₂ может включать необязательно замещенный $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), X₁ может быть выбран из группы, состоящей из -O- и необязательно замещенного $-C(O)-NH-$.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), где m₁ может быть равно 2.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), где m₂ может быть равно 2.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), X₁ может включать группу, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), X₁ может включать необязательно замещенный фенил.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), X₁ может включать необязательно

О п и с а н и е

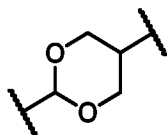
замещенный пиридил.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), где m_1 может быть равно 0.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), где m_2 может быть равно 1.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), X_1 может включать необязательно замещенный алифатический гетероцикл, включающий два атома кислорода.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), X_1 может включать необязательно



замещенный

Например, в структуре, представленной в формуле (III), X_1 может включать необязательно замещенный циклогексил.

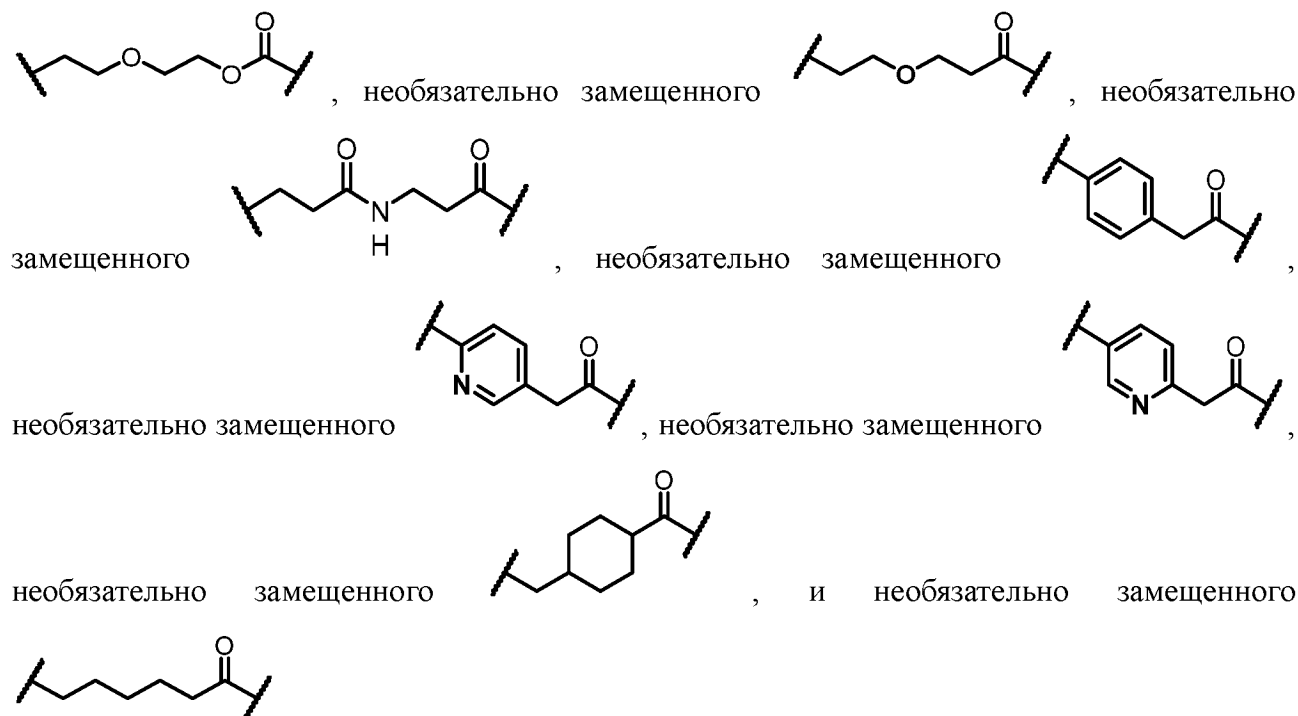
Например, в структуре, представленной в формуле (III), m_1 может быть равно 1.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), m_2 может быть равно 0.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L_2 может включать необязательно замещенный $-(CH_2)_p-C(O)-$.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), p может быть равно 5.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L_2 может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного



Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L может также

О п и с а н и е

включать линкер L₃.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L₃ может быть прямо или косвенно связан с указанным L₂.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L₃ может включать пептидный остаток.

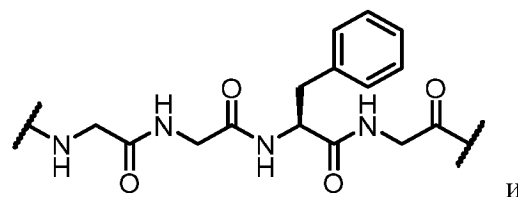
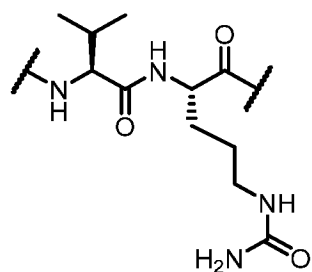
Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L₃ может включать пептидные остатки состоящие из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из фенилаланина, изолейцина, лейцина, триптофана, валина, метионина, тирозина, аланина, треонина, гистидина, серина, глутамина, аргинина, лизина, аспарагина, глутамата, пролина, цитруллина, аспартата и глицина.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L₃ может включать пептидные остатки состоящие из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из глицина, фенилаланина, валина и цитруллина.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L₃ может включать пептидные остатки выбранные из группы, состоящей из -глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Phe-Gly-), -глицин-глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Gly-Phe-Gly-), и -валин-цитруллин- (-Val-Cit-).

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L₃ может включать

структуру, выбранную из группы, состоящей из



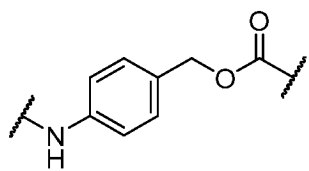
Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L может также включать линкер L₄.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L₄ может быть прямо или косвенно связан с указанным L₃.

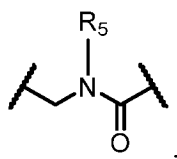
О п и с а н и е

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L_4 может включать необязательно замещенный $-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-$,

L_{4a} может отсутствовать или L_{4a} может включать необязательно замещенный



L_{4b} может отсутствовать или L_{4b} может включать необязательно замещенный



R_4 и R_5 независимо друг от друга могут быть выбраны из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного алкила.

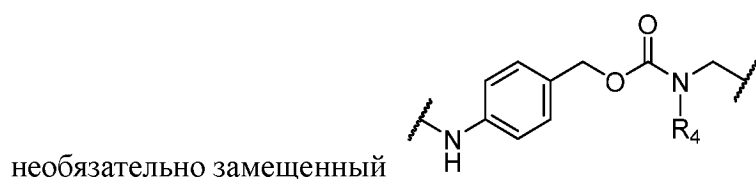
Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L_4 может включать



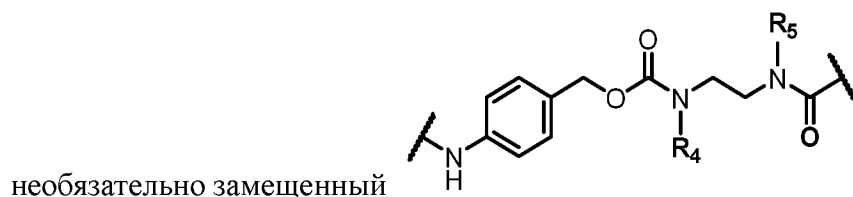
Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L_4 может включать



Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L_4 может включать



Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L_4 может включать



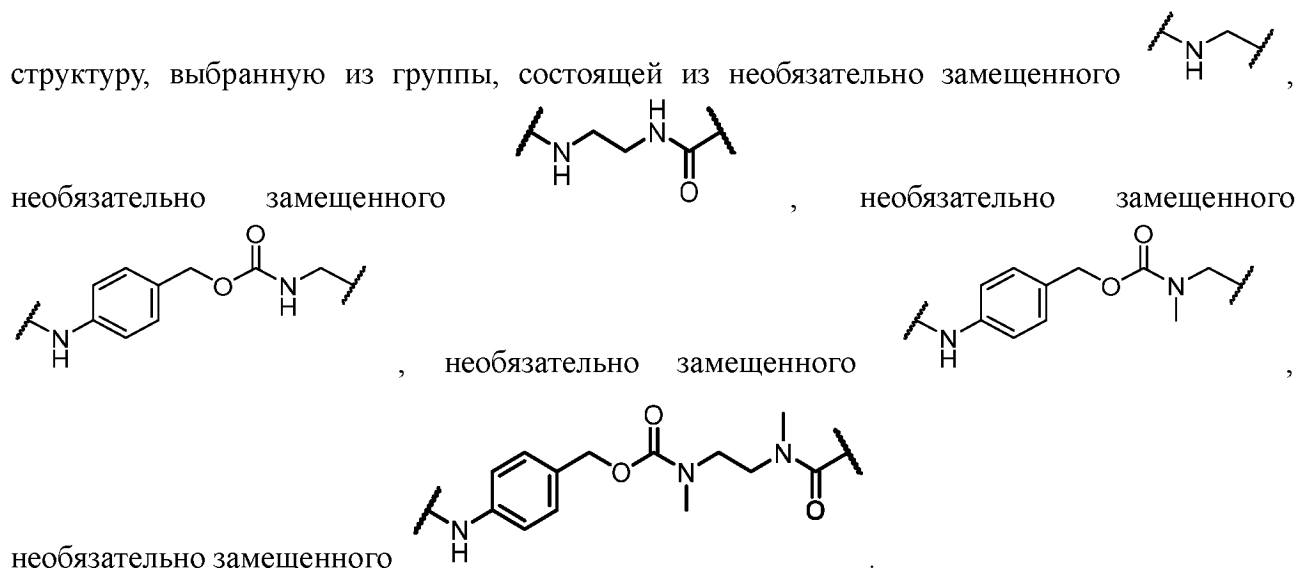
Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный R_4 может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный R_5 может быть выбран

О п и с а н и е

из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

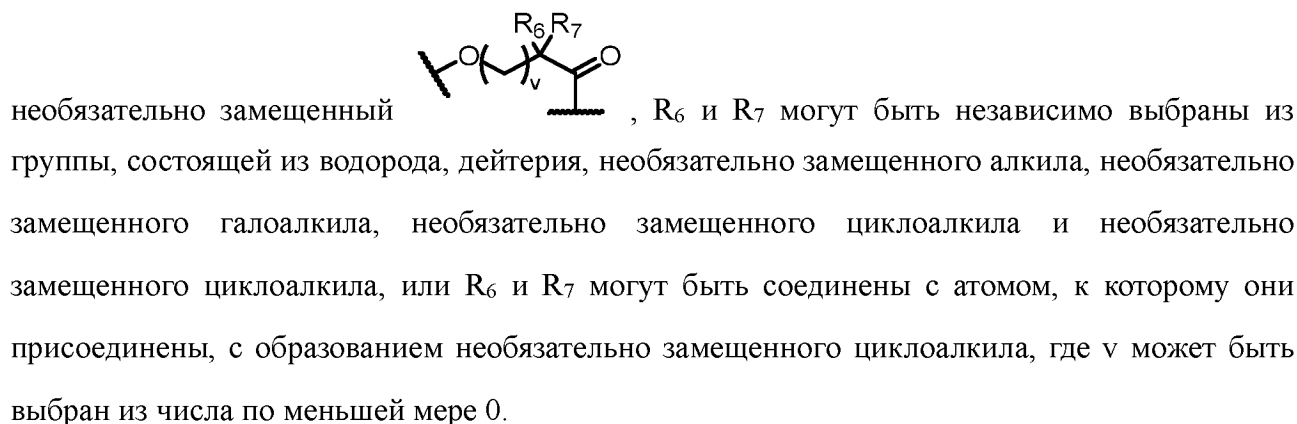
Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L₄ может включать



Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L может также включать линкер L₅.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L₅ может быть прямо или косвенно связан с указанным L₄.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L₅ может включать



Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный R₆ может быть водородом.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный R₆ может быть необязательно замещенным метилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный R₆ может быть необязательно замещенным галометилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный R₆ может быть

Описание

фторзамещенным метилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный R_6 может быть трифторметилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный R_6 может быть обязательно замещенным циклоалкилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный R_6 может быть обязательно замещенным циклопропилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный R_7 может быть водородом.

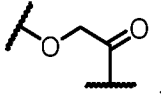
Например, в структуре, представленной в формуле (III), R_6 и R_7 могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием обязательно замещенного циклопропила.

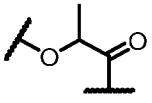
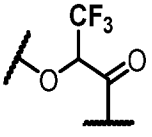
Например, в структуре, представленной в формуле (III), R_6 и R_7 могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием обязательно замещенного циклобутила.

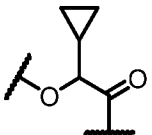
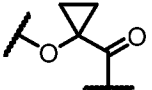
Например, в структуре, представленной в формуле (III), v может быть равно 0.

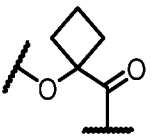
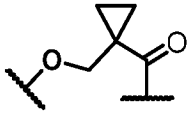
Например, в структуре, представленной в формуле (III), v может быть равно 1.

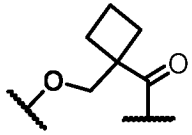
Например, в структуре, представленной в формуле (III), указанный L_5 может включать

структуру, выбранную из группы, состоящей из обязательно замещенного 

необязательно замещенного  , обязательно замещенного 

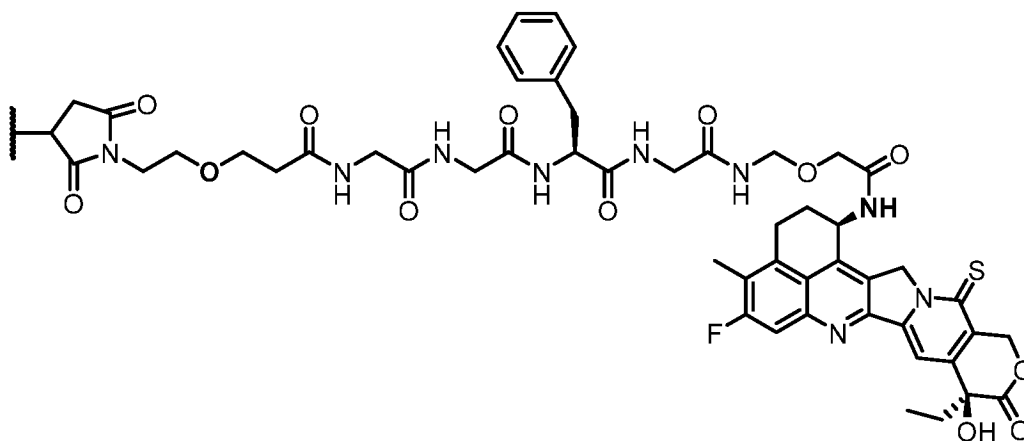
необязательно замещенного  , обязательно замещенного 

необязательно замещенного  , обязательно замещенного  и

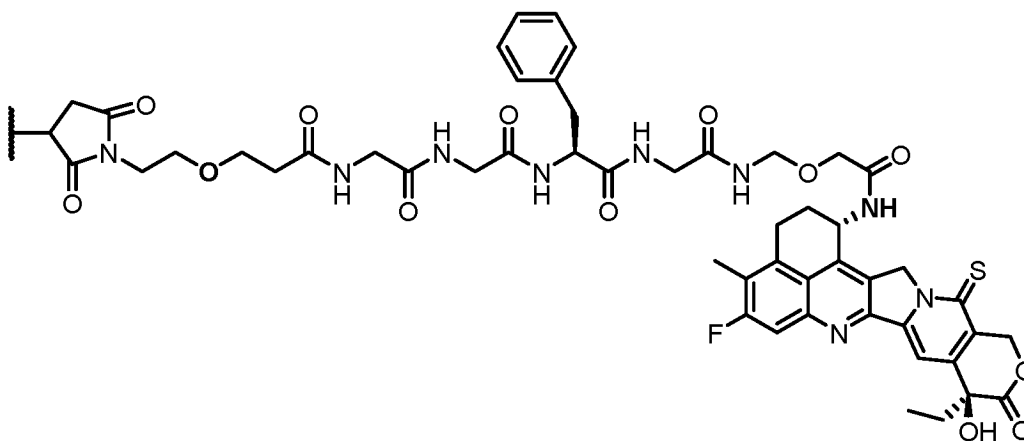
необязательно замещенного 

Описание

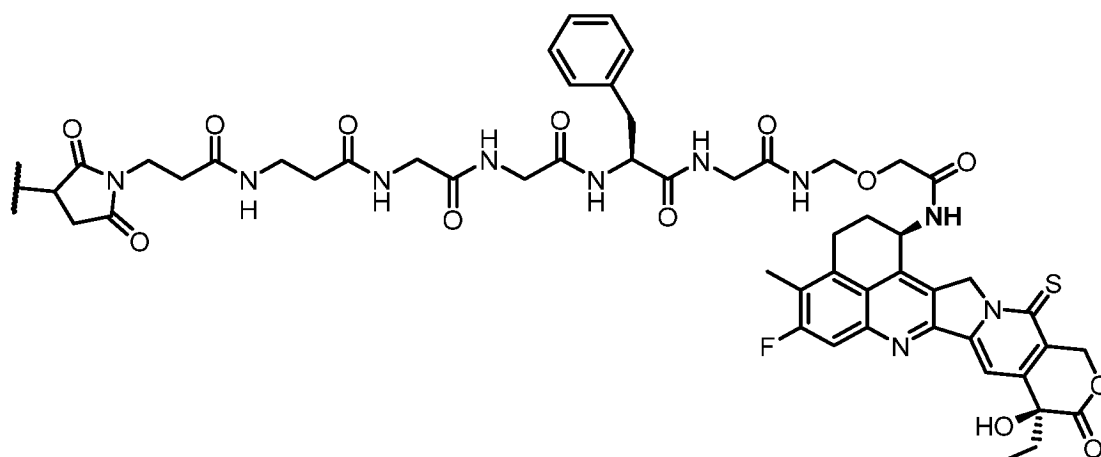
В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из



(III-1-b),

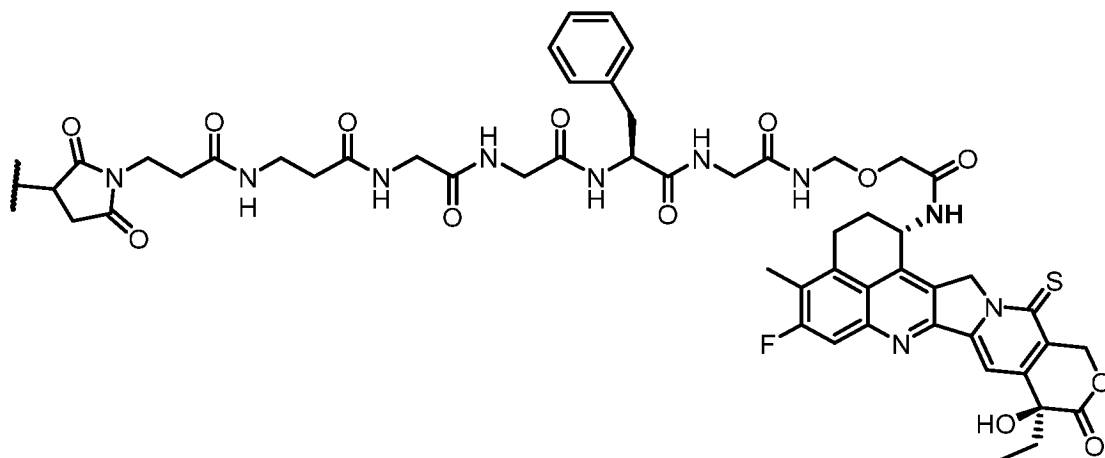


(III-1-a),

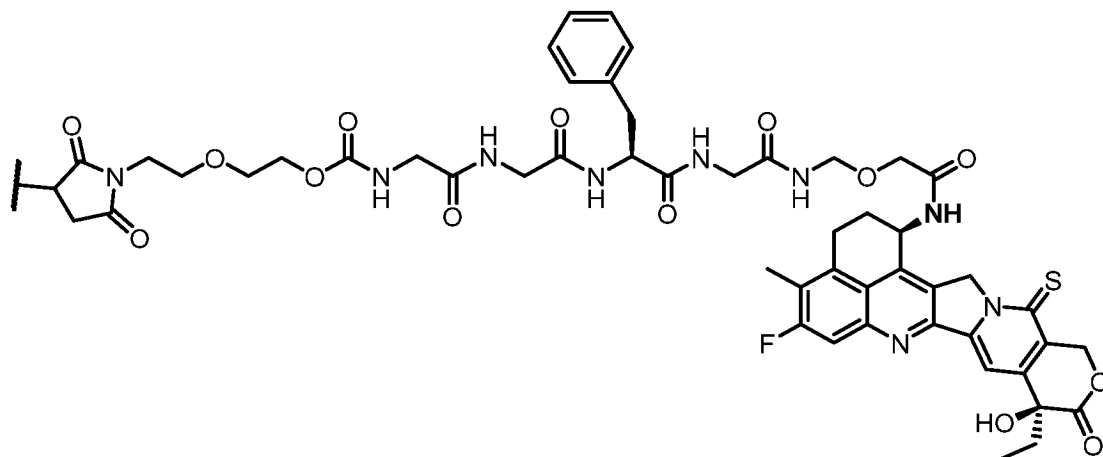


Описание

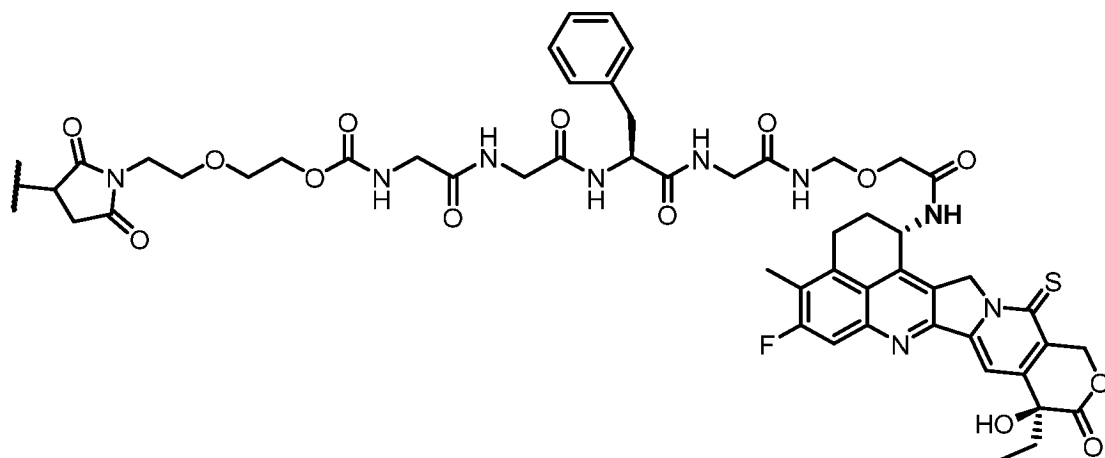
(III-2-b),



(III-2-a),

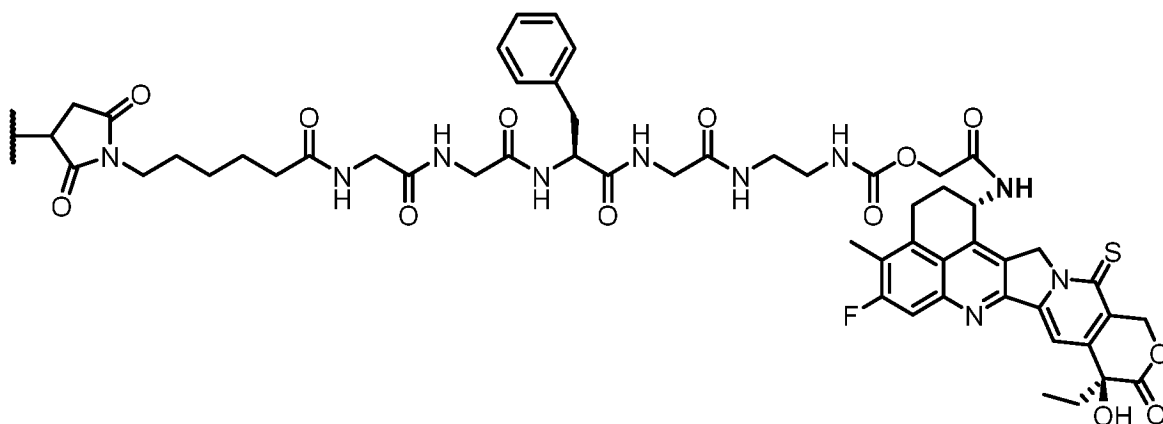
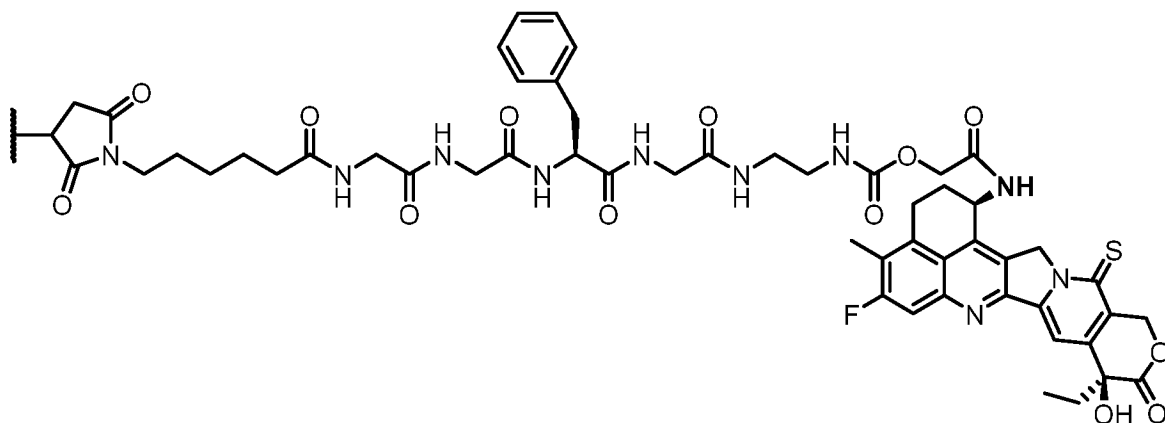


(III-3-b),



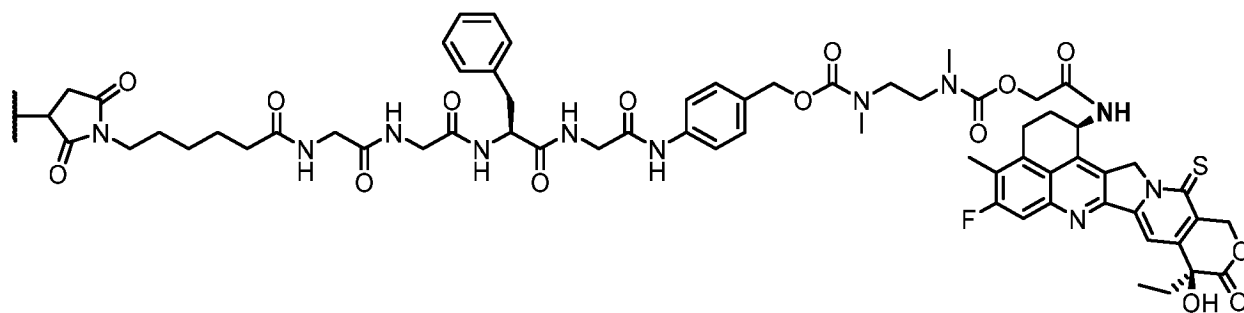
(III-3-a),

Описание

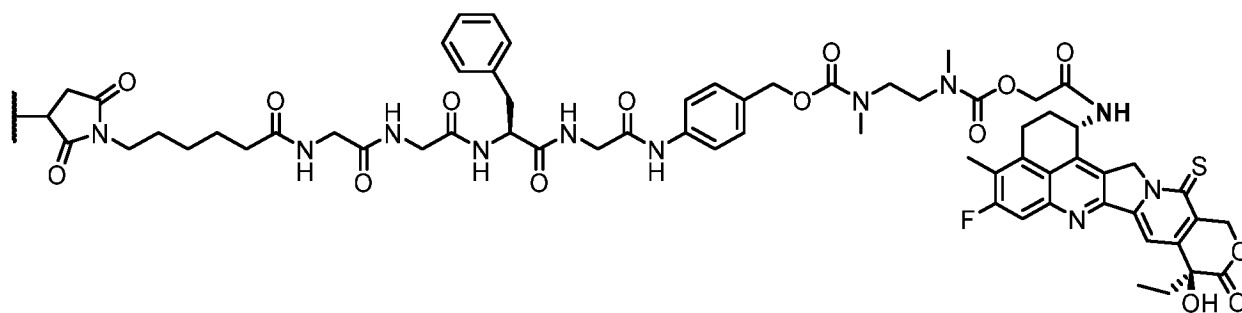


(III-4-b),

(III-4-a),

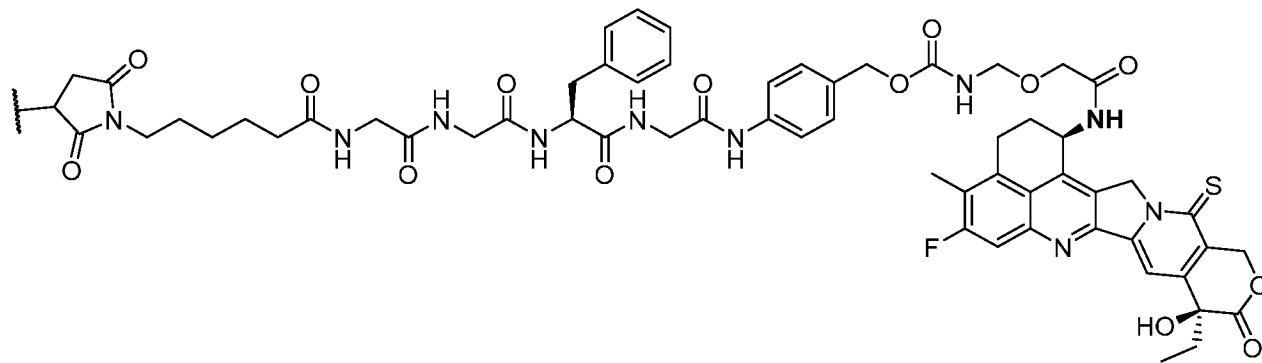


(III-5-b),

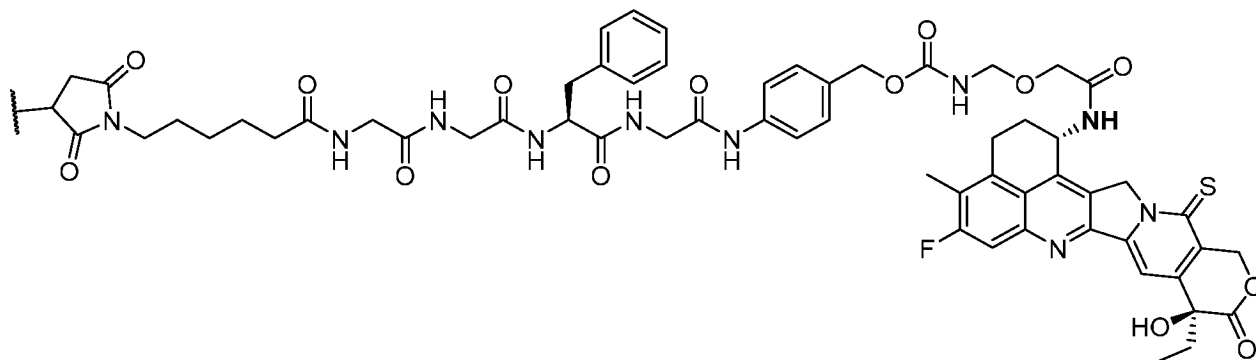


(III-5-a),

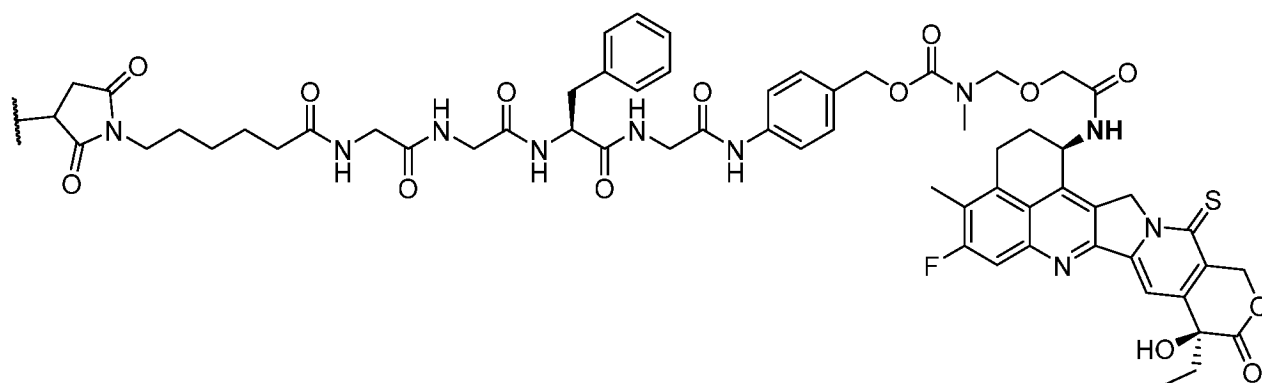
Описание



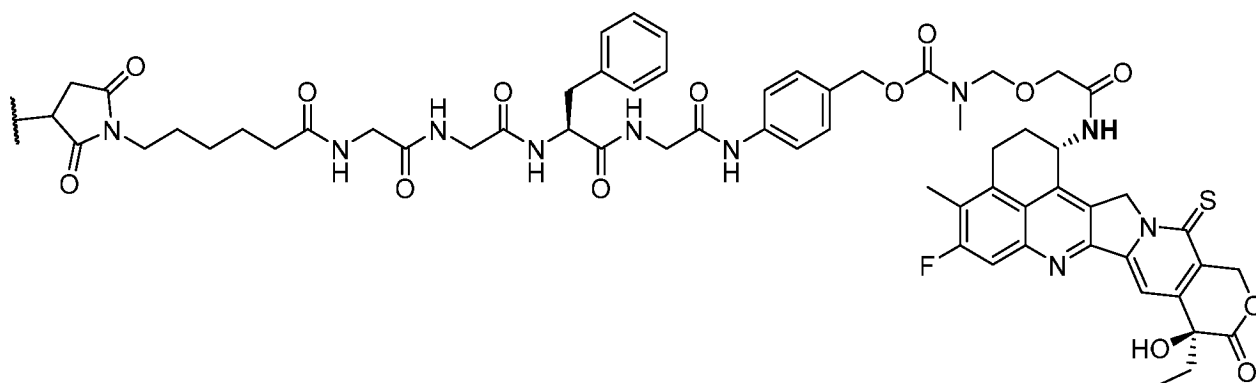
(III-6-b),



(III-6-a),

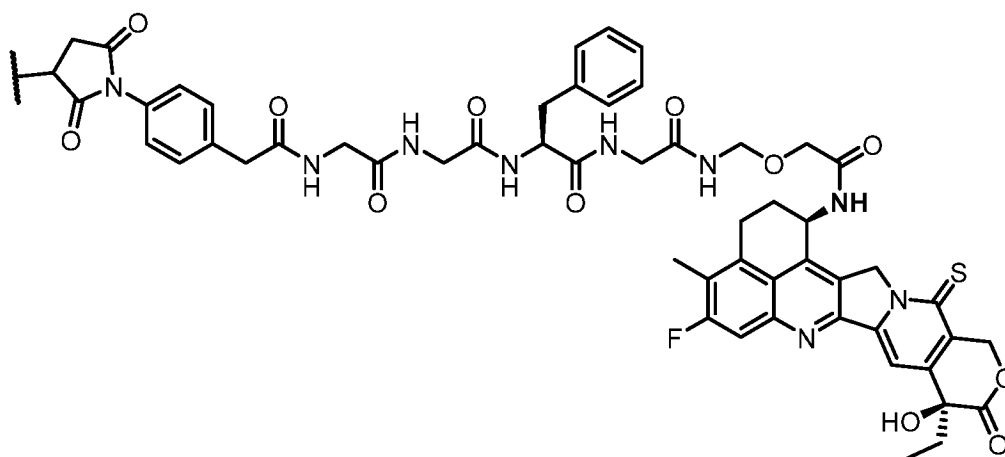


(III-7-b),

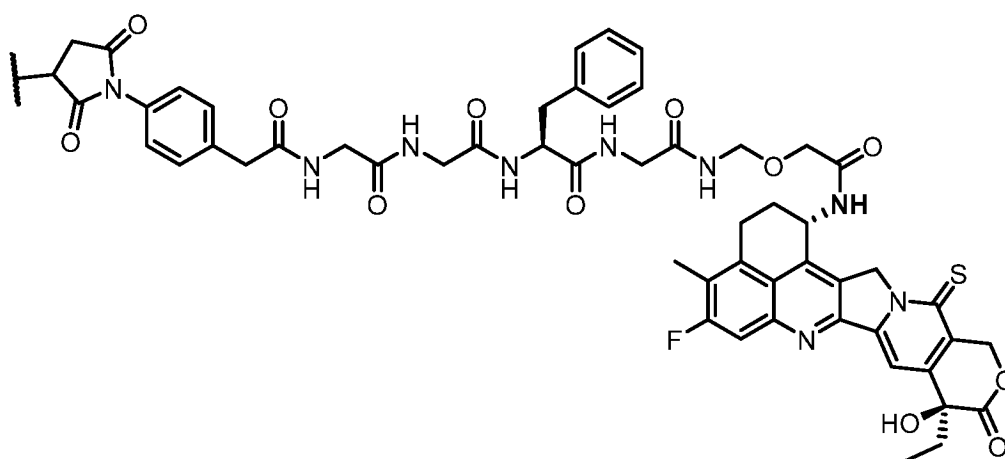


(III-7-a),

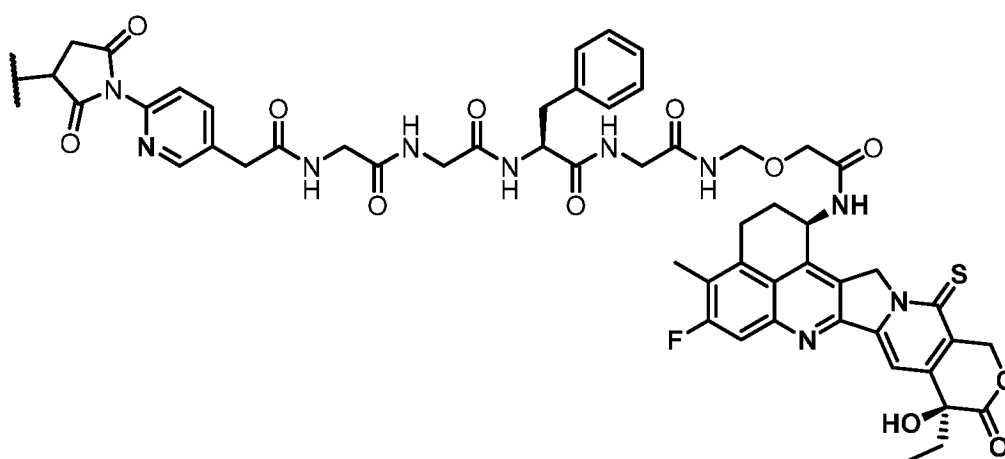
Описание



(III-8-b),

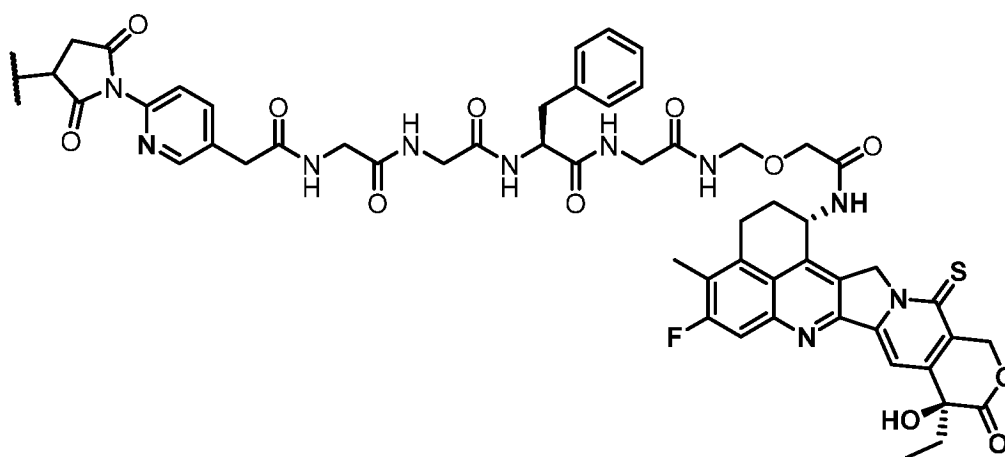


(III-8-a),

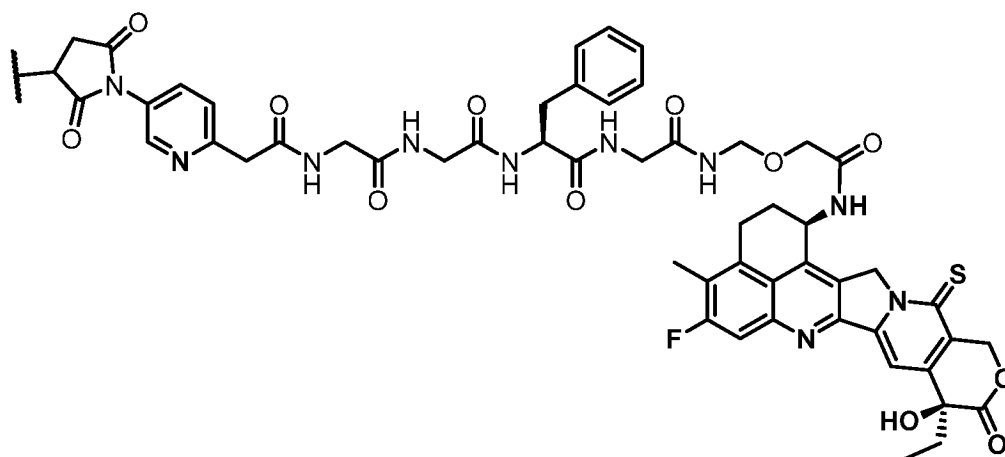


(III-9-b),

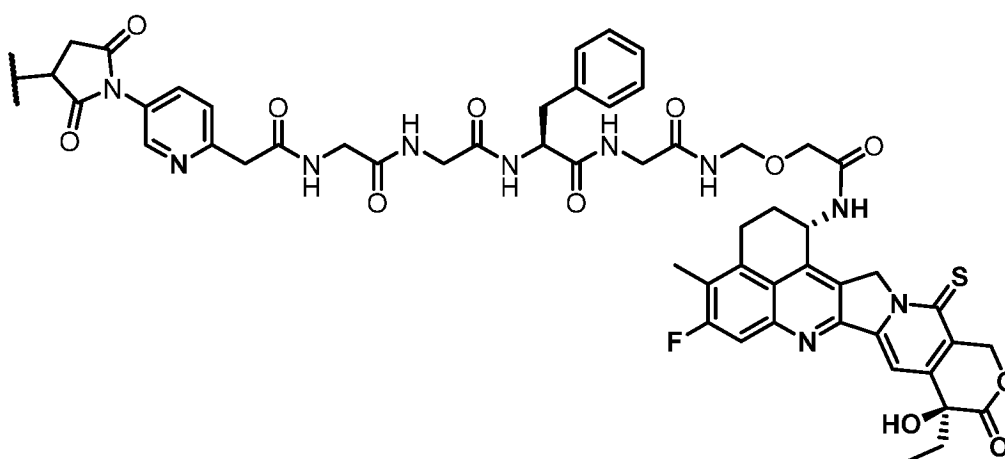
Описание



(III-9-a),

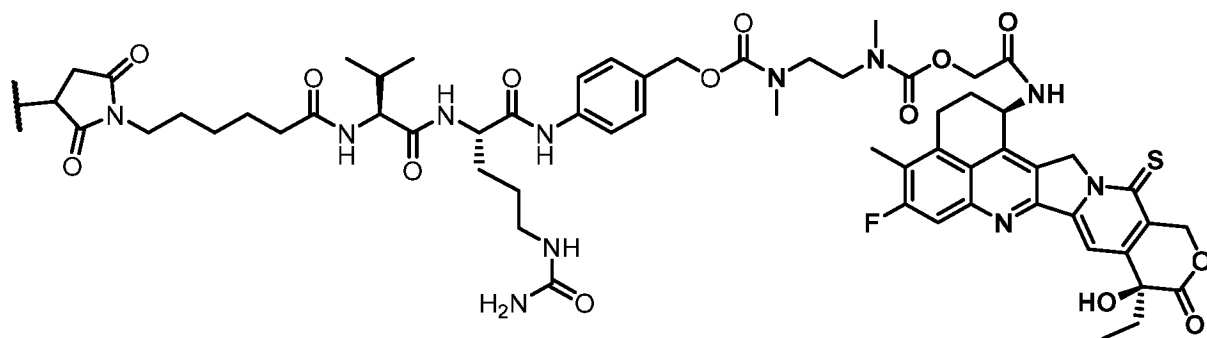


(III-10-b),

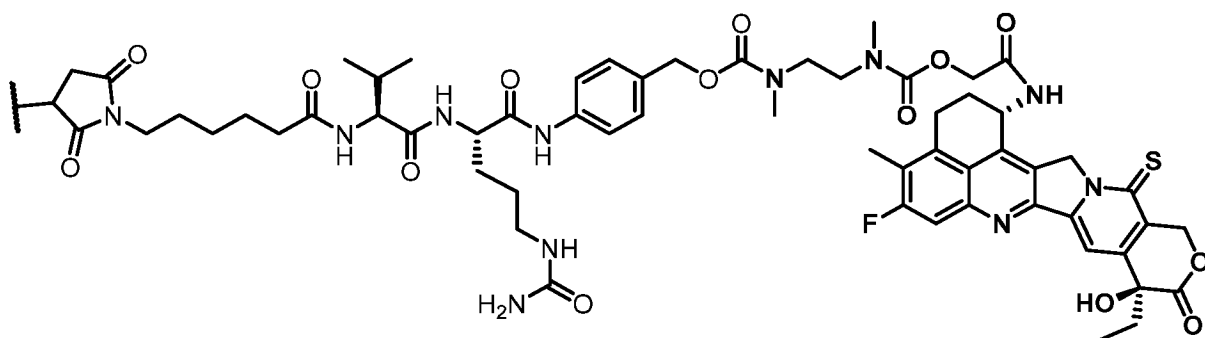


(III-10-a),

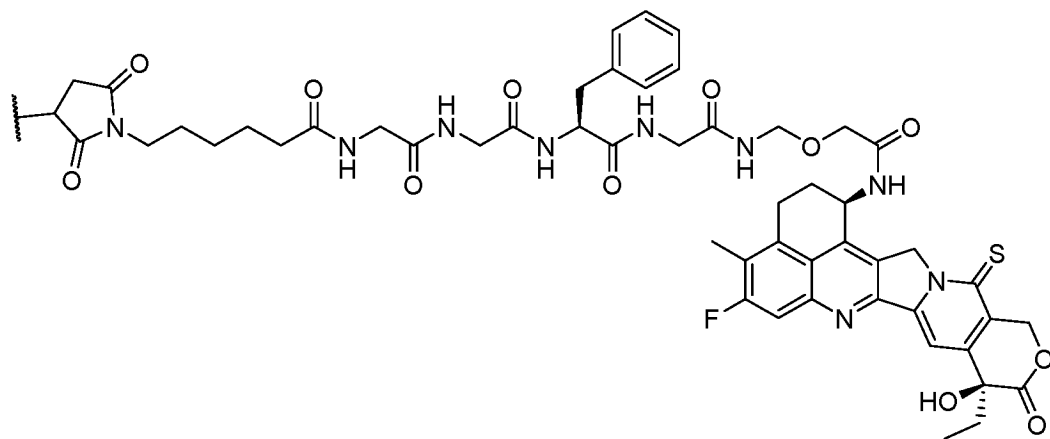
Описание



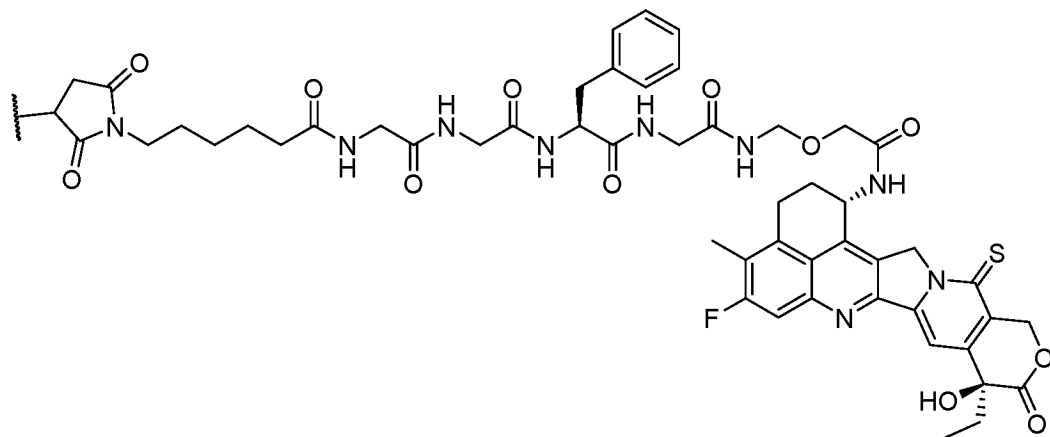
(III-11-b),



(III-11-a),



(III-12-b),



(III-12-a),

О п и с а н и е

алифатического циклила,

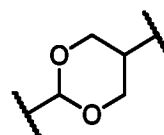
где m_1 , m_2 и n независимо выбраны из числа, равного по меньшей мере 0.

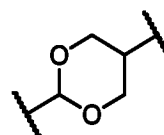
Например, в структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L_2 может включать необязательно замещенный $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$. Например, где n может быть 2.

Например, в структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L_2 может включать необязательно замещенный $-(CH_2)_{m_1}-X_1-(CH_2)_{m_2}-C(O)-$. Например, X_1 выбран из группы, состоящей из $-O-$, необязательно замещенного $-C(O)-NH-$. Например, m_1 может быть равно 2. Например, m_2 может быть равно 2.

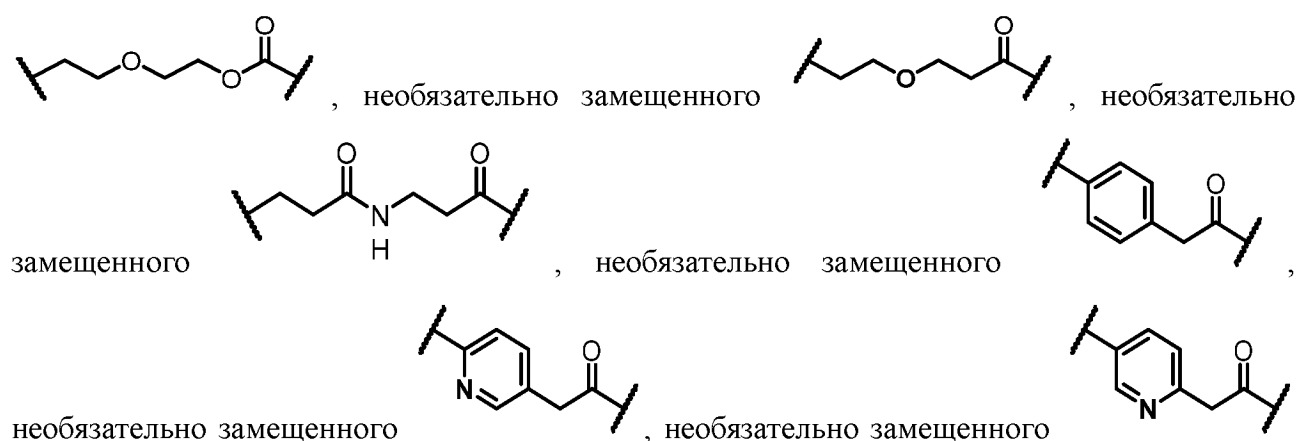
Например, в структуре, представленной в формуле (L-1), X_1 может включать необязательно замещенный арил и необязательно замещенный гетероарил. Например, X_1 может включать необязательно замещенный фенил. Например, X_1 может включать необязательно замещенный пиридил. Например, m_1 может быть равно 0. Например, m_2 может быть равно 1.

Например, в структуре, представленной в формуле (L-1), X_1 может включать необязательно замещенный алифатический гетероцикл, включающий два атома кислорода.



Например, X_1 может включать необязательно замещенный . Например, X_1 может включать необязательно замещенную циклогексильную группу. Например, m_1 может быть равно 1. Например, m_2 может быть равно 0.

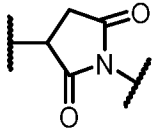
Например, в структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L_2 может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного

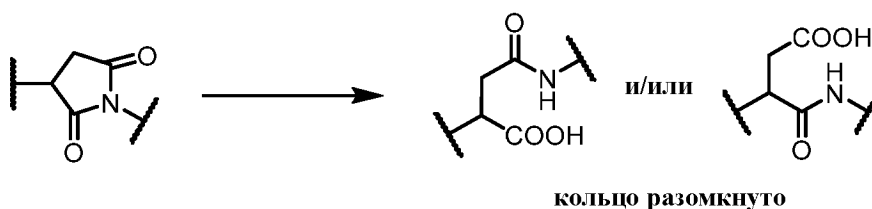


О п и с а н и е

и необязательно замещенного 

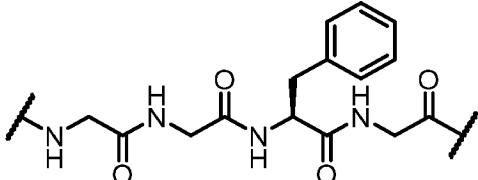
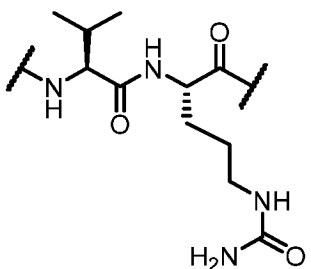
Например, в структуре, представленной формулой (L-1), L₁ может включать

необязательно замещенный . Например, L₁ в структуре, представленной в формуле (L-1), может существовать в кольцевой открытой форме, как показано в следующем уравнении.



Например, в структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L₃ может включать пептидные остатки состоящие из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из фенилаланина, изолейцина, лейцина, триптофана, валина, метионина, тирозина, аланина, треонина, гистидина, серина, глутамина, аргинина, лизина, аспарагина, глутамата, пролина, цитруллина, аспартата и глицина. Например, указанный L₃ может включать пептидные остатки состоящие из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из глицина, фенилаланина, валина и цитруллина. Например, указанный L₃ может включать пептидные остатки выбранные из группы, состоящей из -глицин-фенилаланин-глицина (-Gly-Phe-Gly-), -глицин-глицин-фенилаланин-глицина (-Gly-Gly-Phe-Gly-) и -валин-цитруллин (-Val-Cit-).

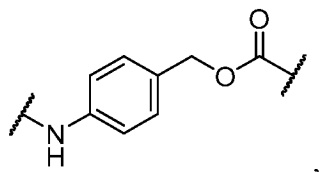
Например, в структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L₃ может включать

структуру, выбранную из группы, состоящей из  и 

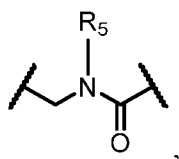
Описание

Например, в структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L_4 может включать необязательно замещенный $-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-$,

L_{4a} может отсутствовать или L_{4a} может включать необязательно замещенный

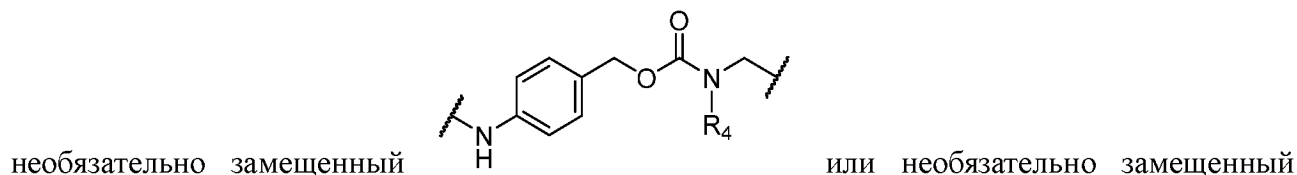
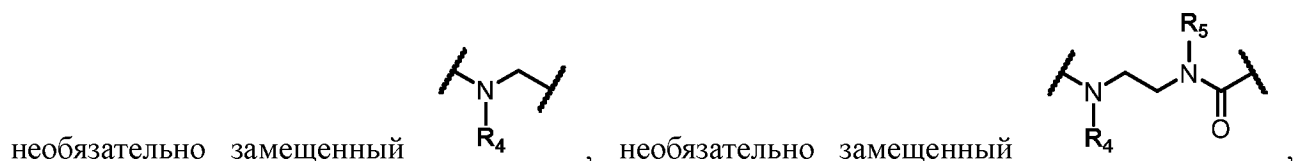


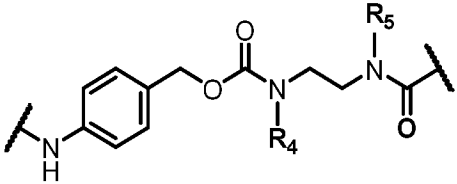
L_{4b} может отсутствовать или L_{4b} может включать необязательно замещенный

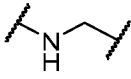


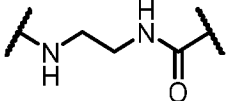
R_4 и R_5 независимо друг от друга могут быть выбраны из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного алкила.

Например, в структуре, представленной в формуле (L-1), L_4 может включать

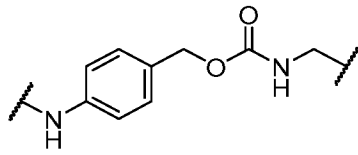


. Например, указанный R_4 может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила. Например, указанный R_5 может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

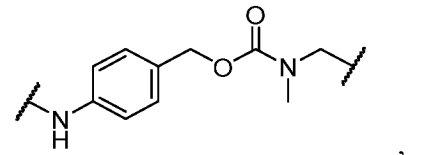
Например, в структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L_4 может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного ,

необязательно замещенного , необязательно замещенного

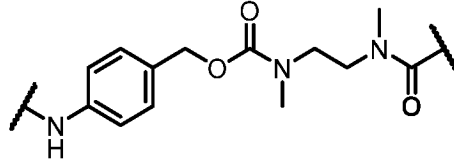
О п и с а н и е



, необязательно замещенного

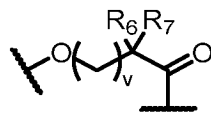


необязательно замещенного

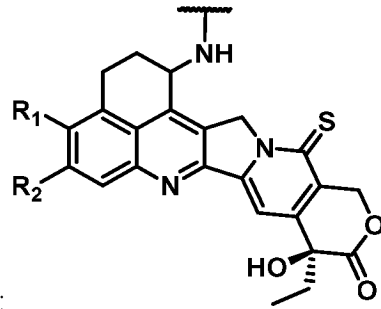


Например, в структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L₅ может включать

необязательно замещенный

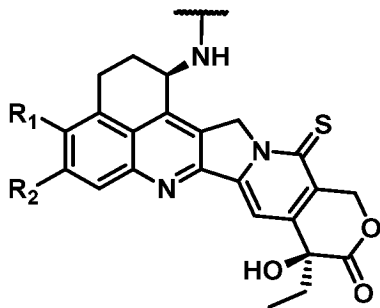


, указанный L₅ может быть непосредственно

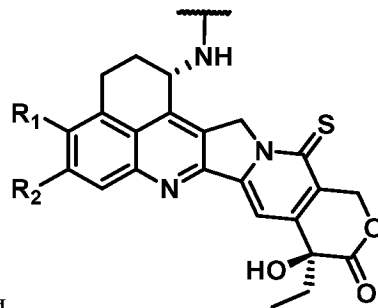


связан со следующей структурой:

, например,



и/или



где R₁ и R₂ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₁-C₈ галоалкила и необязательно замещенного C₁-C₈ дейтерированного алкила,

или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила,

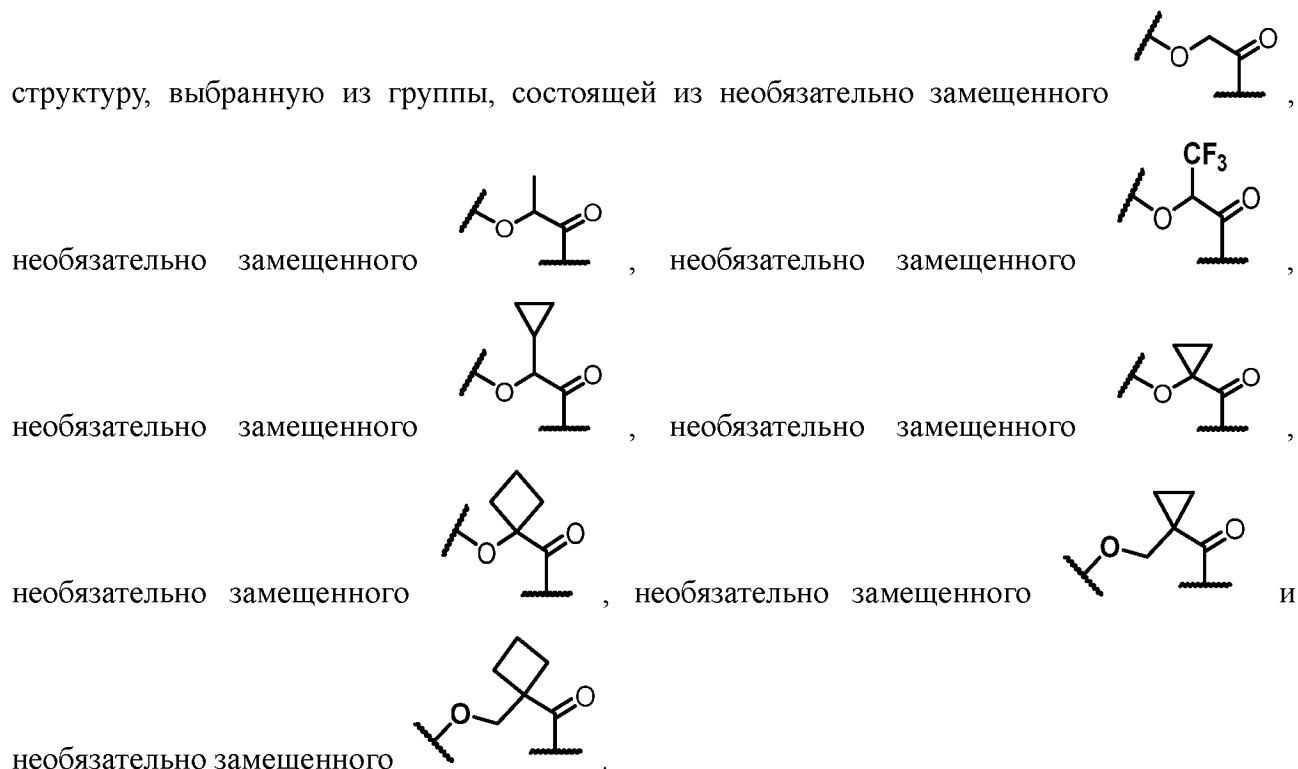
R₆ и R₇ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкила, или R₆ и R₇ могут

О п и с а н и е

быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклоалкила, где v может быть выбрано из числа по меньшей мере 0.

Например, в структуре, представленной в формуле (L-1), указанный R_6 может быть водородом. Например, указанный R_6 может быть необязательно замещенным метилом. Например, указанный R_6 может быть необязательно замещенным галометилом. Например, указанный R_6 может быть фторзамещенным метилом. Например, указанный R_6 может быть трифторметилом. Например, указанный R_6 может быть необязательно замещенным циклоалкилом. Например, указанный R_6 может быть необязательно замещенным циклопропилом. Например, указанный R_7 может быть водородом. Например, R_6 и R_7 могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклопропила. Например, R_6 и R_7 могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклобутила. Например, v может быть равно 0. Например, v может быть равно 1.

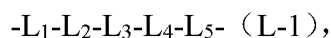
Например, в структуре, представленной в формуле (L-1), указанный L_5 может включать



В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически

Описание

приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может иметь структуру, представленную в формуле (L-1):

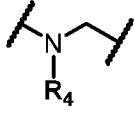
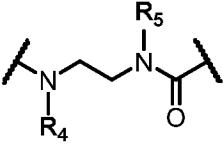
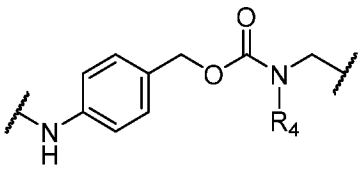


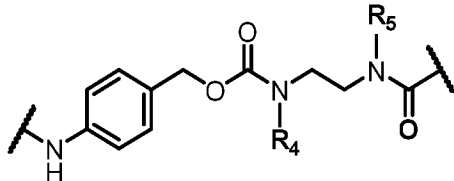
где,

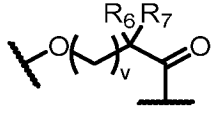
где L_1 может включать линкер после присоединения к тиоловой группе,

указанный L_2 может включать группу, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$ и необязательно замещенного $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$, X_1 может быть выбран из группы, состоящей из $-O-$, необязательно замещенного $-C(O)-NH-$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного пиридила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, содержащего два атома кислорода и четыре атома углерода, и необязательно замещенного циклогексила, где m_1 , m_2 и n могут быть независимо выбраны из числа по меньшей мере 0;

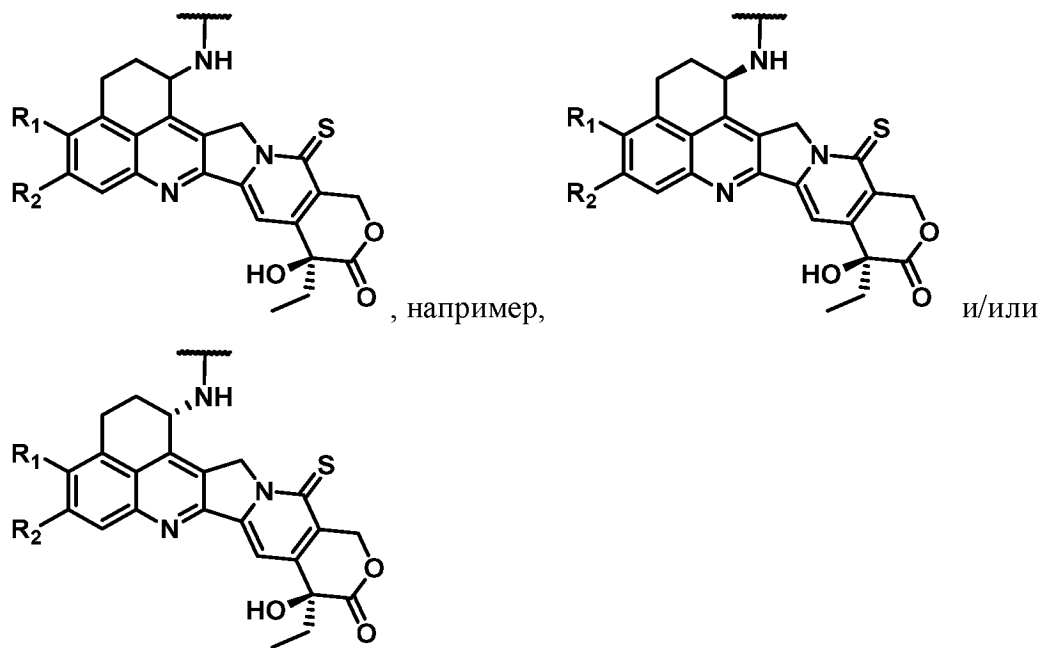
указанный L_3 может включать пептидные остатки.

указанный L_4 может включать необязательно замещенный , необязательно замещенный , необязательно замещенный  или

необязательно замещенный . Например, указанный R_4 может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. Например, указанный R_5 может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила.

указанный L_5 может включать необязательно замещенный , указанный L_5 может быть непосредственно связан со следующей структурой:

О п и с а н и е



где R₁ и R₂ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₁-C₈ галоалкила и необязательно замещенного C₁-C₈ дейтерированного алкила,

или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила,

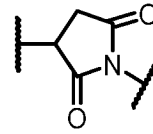
R₆ и R₇ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкила, или R₆ и R₇ могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклоалкила, где v может быть выбрано из числа по меньшей мере 0. Например, циклоалкилалкил в настоящей заявке может означать алкильную группу, замещенную циклоалкилом, при этом циклоалкилалкильная группа может быть необязательно замещена дополнительной группой.

В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может иметь структуру, представленную в формуле (L-1):

О п и с а н и е

-L₁-L₂-L₃-L₄-L₅- (L-1),

где L₁ может включать необязательно замещенный



указанный L₂ может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из

необязательно замещенного , необязательно замещенного

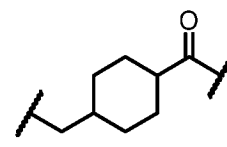
, необязательно замещенного

, необязательно

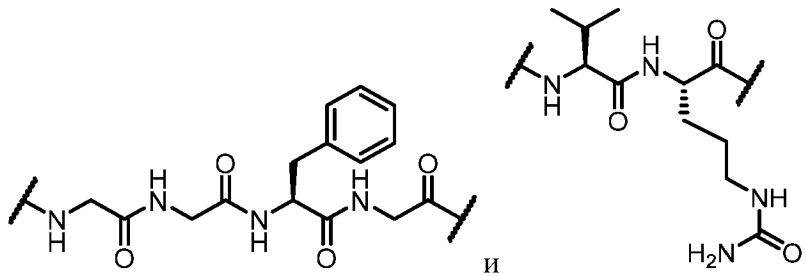
замещенного , необязательно замещенного

, необязательно

замещенного и необязательно замещенного



указанный L₃ может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из

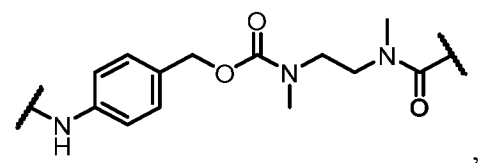


указанный L₄ может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из

необязательно замещенного , необязательно замещенного ,

необязательно замещенного , необязательно замещенного

и необязательно замещенного

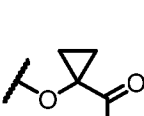
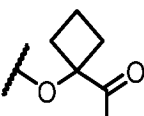


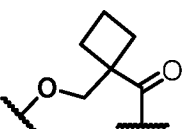
L₅ может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно

О п и с а н и е

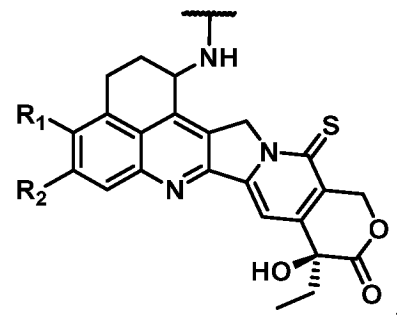
замещенного  , необязательно замещенного  , необязательно

замещенного  , необязательно замещенного  , необязательно

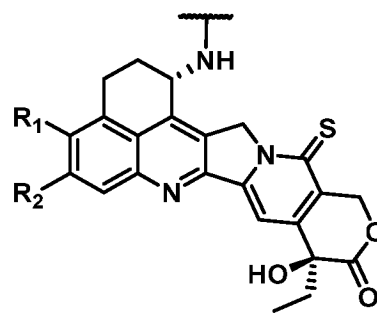
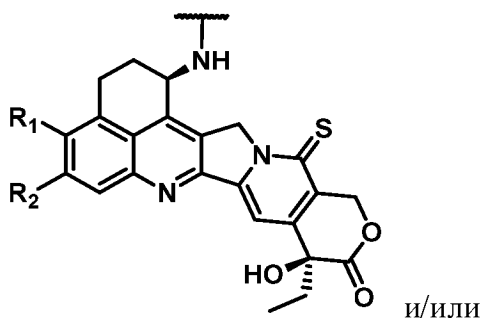
замещенного  , необязательно замещенного  , необязательно

замещенного  и необязательно замещенного  , указанный L₅

может быть непосредственно связан со следующей структурой:



например,



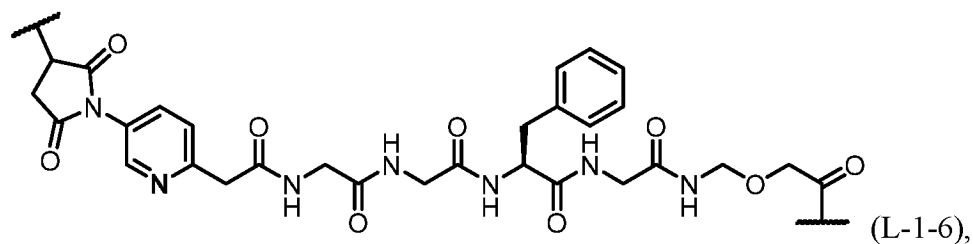
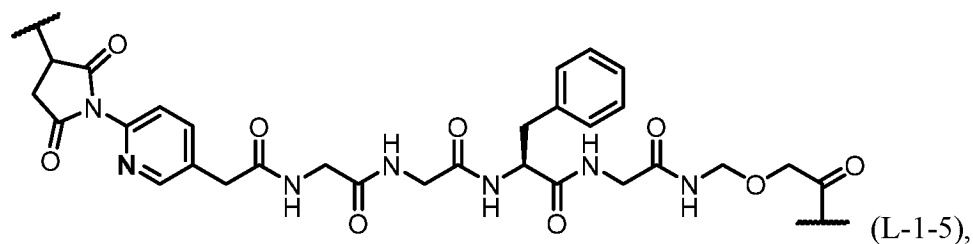
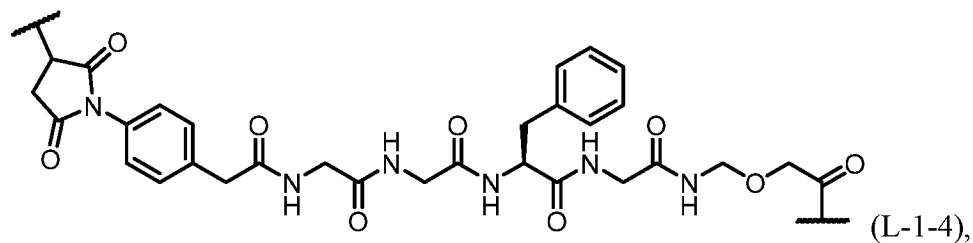
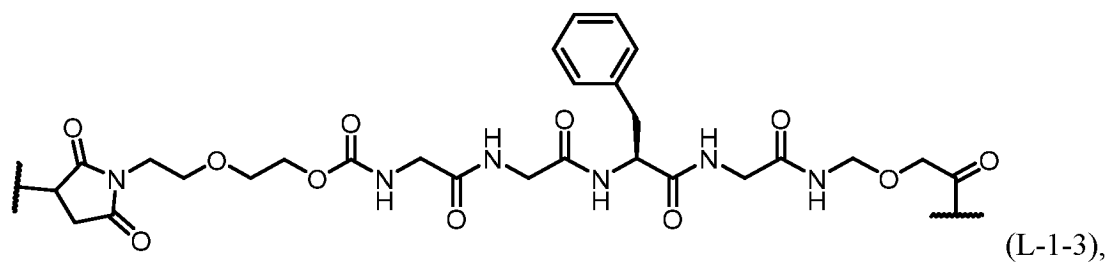
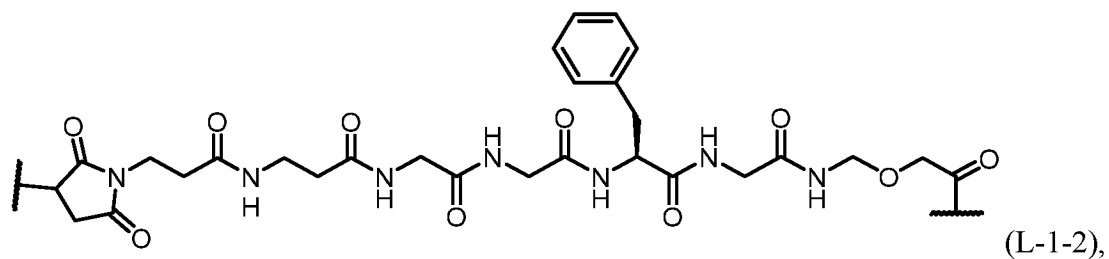
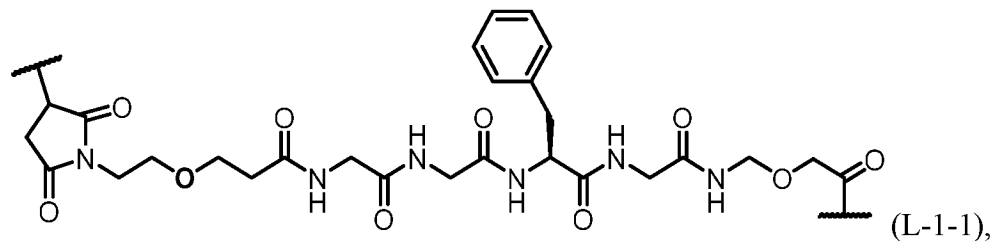
где R₁ и R₂ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₁-C₈ галоалкила и необязательно замещенного C₁-C₈ дейтерированного алкила,

или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически

Описание

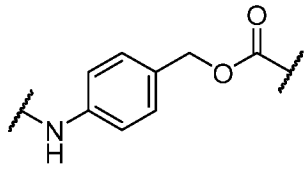
приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из



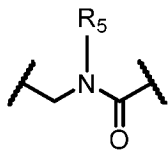
Описание

L₄ может включать необязательно замещенный -L_{4a}-NR₄-CH₂-L_{4b}-

L_{4a} может отсутствовать или L_{4a} может включать необязательно замещенный



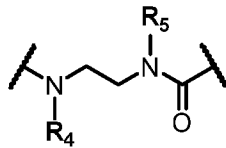
L_{4b} может отсутствовать или L_{4b} может состоять из необязательно замещенного



, L_{4a} и L_{4b} не могут отсутствовать одновременно,

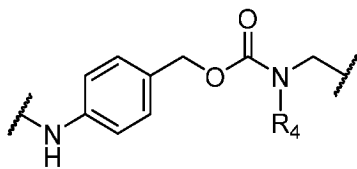
R₄ и R₅ независимо друг от друга могут быть выбраны из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного алкила.

Например, в структуре, представленной в формуле (L-2), L₄ может включать

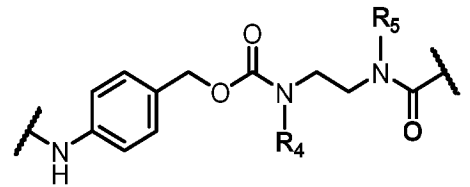


необязательно замещенный

, необязательно замещенный

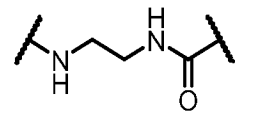


или необязательно замещенный



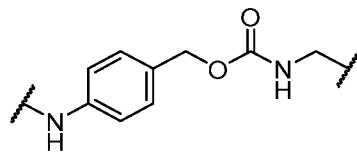
Например, указанный R₄ может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила. Например, указанный R₅ может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

Например, в структуре, представленной в формуле (L-2), указанный L₄ может включать

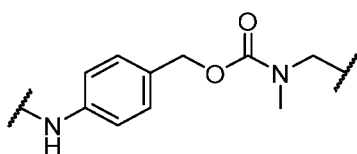


структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного

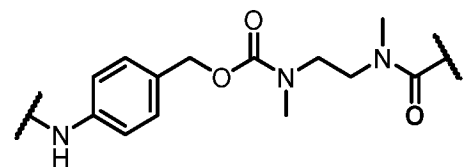
необязательно замещенного



, необязательно замещенного

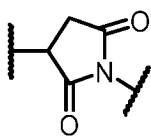


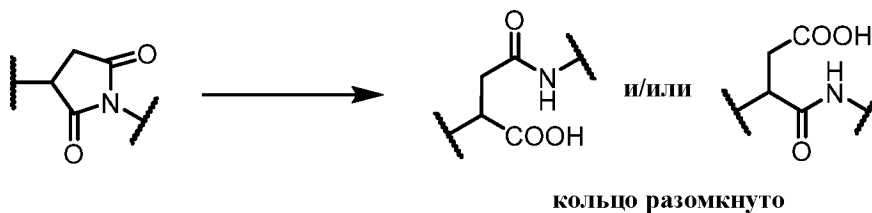
и необязательно замещенного



О п и с а н и е

Например, в структуре, представленной формулой (L-2), L_1 может включать

необязательно замещенный . Например, в структуре, представленной в формуле (L-2), указанный L_1 может существовать в кольцевой открытой форме, как показано в следующем уравнении.



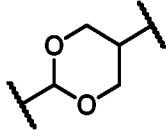
Например, в структуре, представленной в формуле (L-2), указанный L_2 может включать группу, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(CH_2)_{m1}-X_1-$ $(CH_2)_{m2}-C(O)-$, необязательно замещенного $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ и необязательно замещенного $-(CH_2)_p-C(O)-$. X_1 может быть выбран из группы, состоящей из $-O-$, необязательно замещенного $-C(O)-NH-$, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила и необязательно замещенного алифатического циклила,

где m_1 , m_2 и n независимо выбраны из числа, равного по меньшей мере 0.

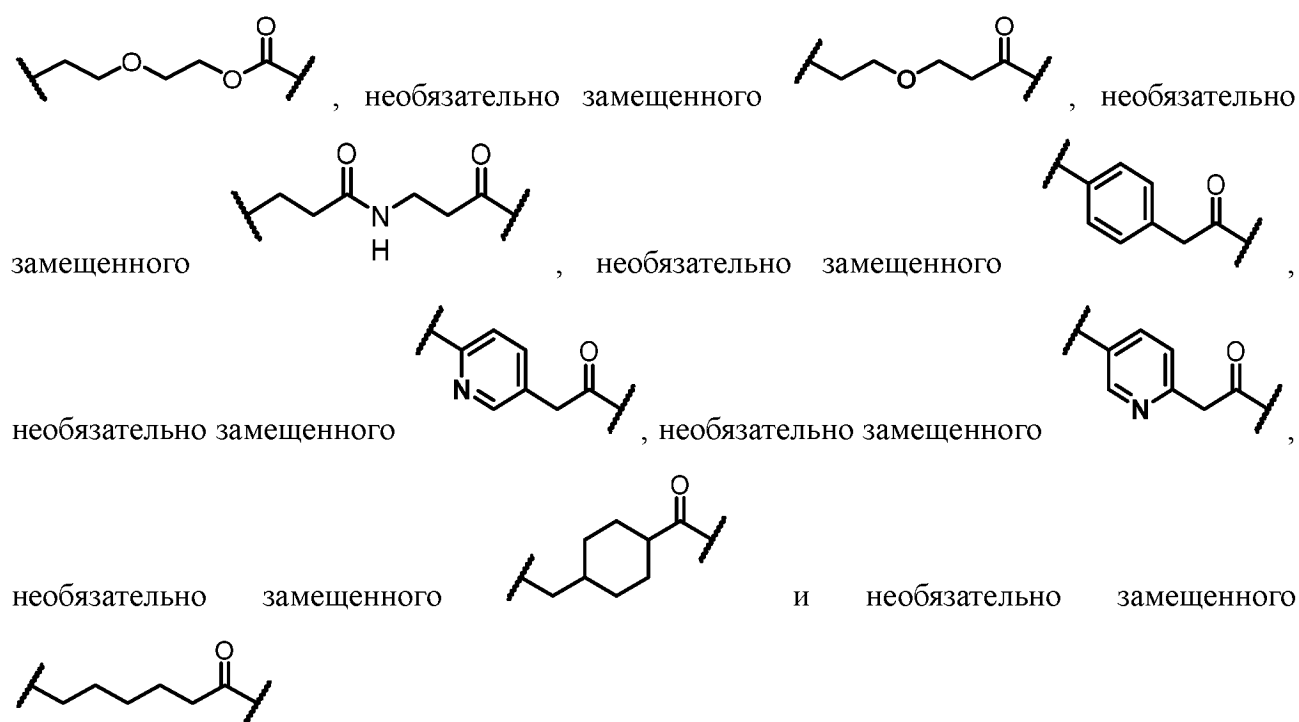
Например, в структуре, представленной в формуле (L-2), указанный L_2 может включать необязательно замещенный $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$. Например, где n может быть 2.

Например, в структуре, представленной в формуле (L-2), указанный L_2 может включать необязательно замещенный $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$. Например, X_1 выбран из группы, состоящей из $-O-$, необязательно замещенного $-C(O)-NH-$. Например, m_1 может быть равно 2. Например, m_2 может быть равно 2. Например, X_1 может включать группу, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила. Например, X_1 может включать необязательно замещенный фенил. Например, X_1 может включать необязательно замещенный пиридил. Например, m_1 может быть равно 0. Например, m_2 может быть равно 1. Например, X_1 может включать необязательно замещенный алифатический гетероциклил, содержащий два атома кислорода. Например, X_1 может

О п и с а н и е

включать необязательно замещенный . Например, X_1 может включать необязательно замещенную циклогексильную группу. Например, m_1 может быть равно 1. Например, m_2 может быть равно 0. Например, указанный L_2 может включать необязательно замещенный $-(CH_2)_p-C(O)-$. Например, p может быть равно 5.

Например, в структуре, представленной в формуле (L-2), указанный L_2 может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного

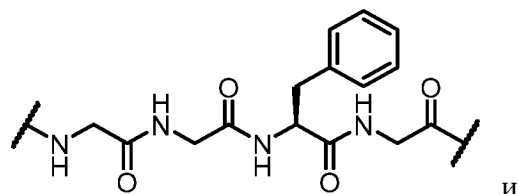
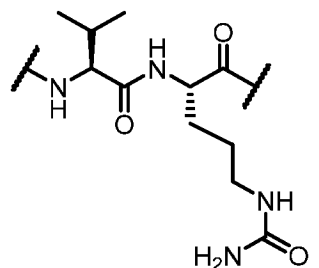


Например, в структуре, представленной в формуле (L-2), указанный L_3 может состоять из пептидных остатков. Например, указанный L_3 может включать пептидные остатки состоящие из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из фенилаланина, изолейцина, лейцина, триптофана, валина, метионина, тирозина, аланина, треонина, гистидина, серина, глутамина, аргинина, лизина, аспарагина, глутамата, пролина, цитруллина, аспартата и глицина. Например, указанный L_3 может включать пептидные остатки состоящие из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из глицина, фенилаланина, валина и цитруллина. Например, указанный L_3 может включать пептидные остатки выбранные из группы, состоящей из -глицин-фенилаланин-глицина (-Gly-Phe-Gly-), -глицин-глицин-фенилаланин-глицина (-Gly-Gly-Phe-Gly-) и -валин-цитруллин (-Val-Cit-).

Например, в структуре, представленной в формуле (L-2), указанный L_3 может включать

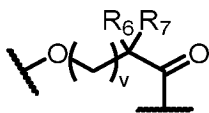
О п и с а н и е

структуру, выбранную из группы, состоящей из



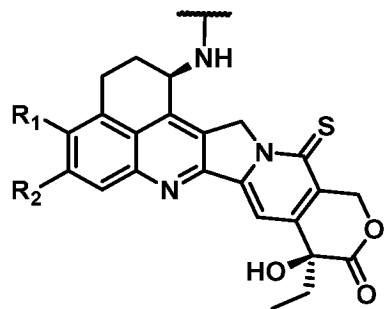
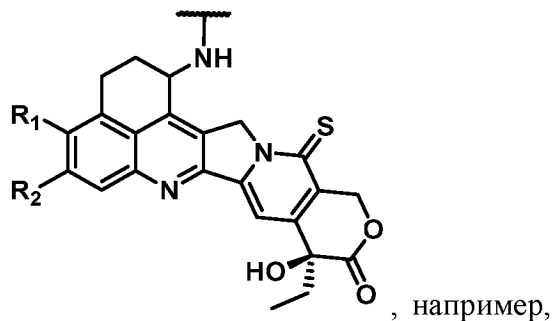
Например, в структуре, представленной в формуле (L-2), указанный L₅ может включать

необязательно замещенный

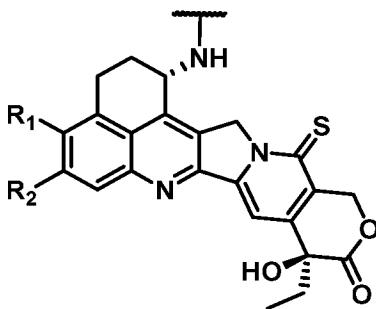


, причем указанный L₅ может быть

непосредственно связан со следующей структурой:



и/или



, где R₁ и R₂ независимо

выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₁-C₈ галоалкила и необязательно замещенного C₁-C₈ дейтерированного алкила,

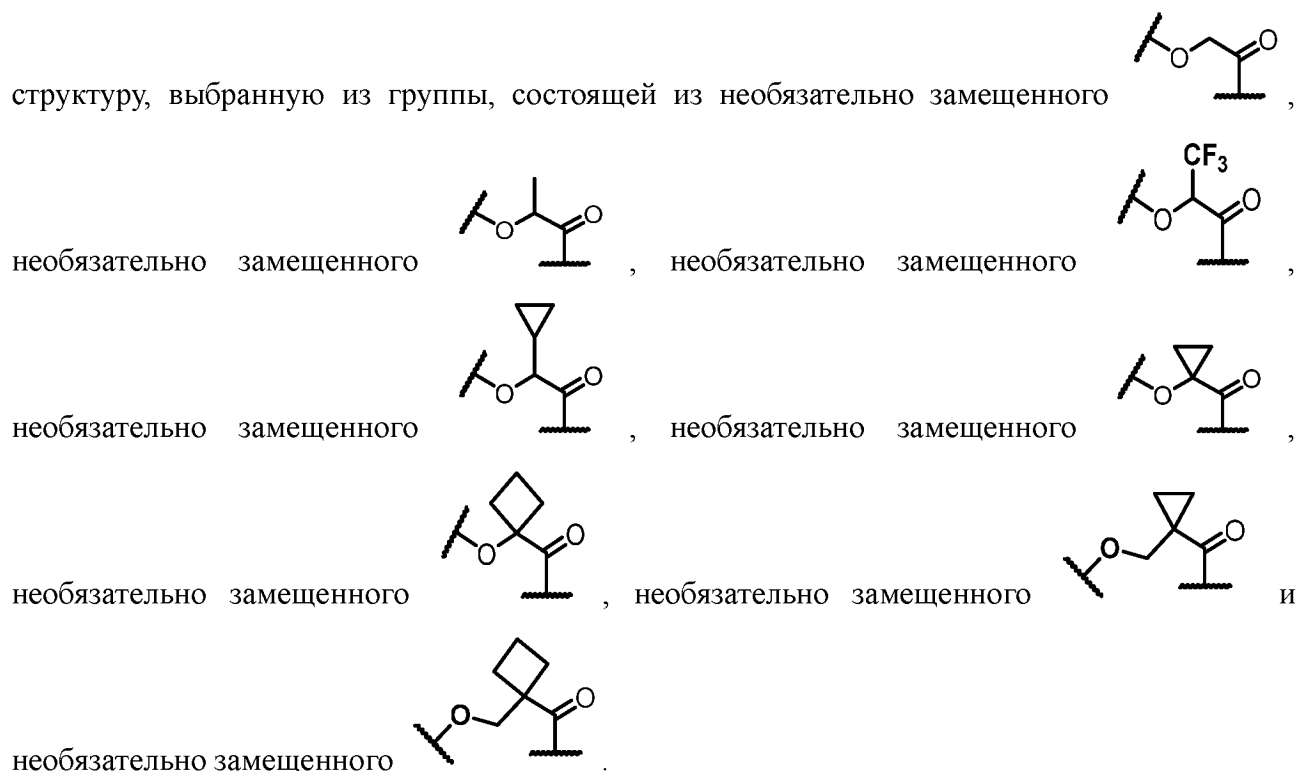
или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила, R₆ и R₇ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерий, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно

О п и с а н и е

замещенного циклоалкилалкила, или R_6 и R_7 могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, для образования необязательно замещенного циклоалкила, где v может быть выбран из числа по меньшей мере 0.

Например, в структуре, представленной в формуле (L-2), указанный R_6 может быть водородом. Например, указанный R_6 может быть необязательно замещенным метилом. Например, указанный R_6 может быть необязательно замещенным галометилом. Например, указанный R_6 может быть фторзамещенным метилом. Например, указанный R_6 может быть трифторметилом. Например, указанный R_6 может быть необязательно замещенным циклоалкилом. Например, указанный R_6 может быть необязательно замещенным циклопропилем. Например, указанный R_7 может быть водородом. Например, R_6 и R_7 могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклопропила. Например, R_6 и R_7 могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклобутила. Например, v может быть равно 0. Например, v может быть равно 1.

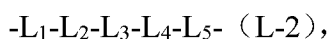
Например, в структуре, представленной в формуле (L-2), указанный L_5 может включать



В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер,

Описание

мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может иметь структуру, представленную в формуле (L-2):

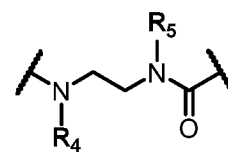


где L_1 может включать линкер после присоединения к тиоловой группе,

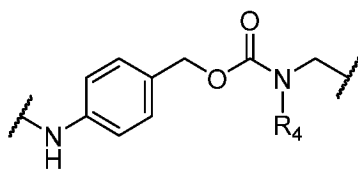
указанный L_2 может включать группу, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$, необязательно замещенного $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$, и необязательно замещенного $-(CH_2)_p-C(O)-$, X_1 может быть выбран из группы, состоящей из $-O-$, необязательно замещенного $-C(O)-NH-$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного пиридила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, содержащего два атома кислорода и четыре атома углерода, и необязательно замещенного циклогексила, где m_1 , m_2 и p могут быть независимо выбраны из числа по меньшей мере 0;

Указанный L_3 может включать пептидные остатки.

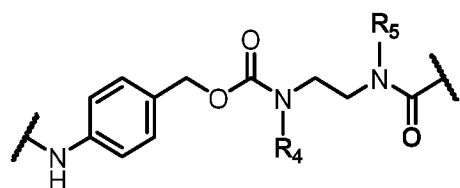
Указанный L_4 может включать необязательно замещенный



необязательно замещенный

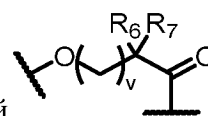


или необязательно замещенный



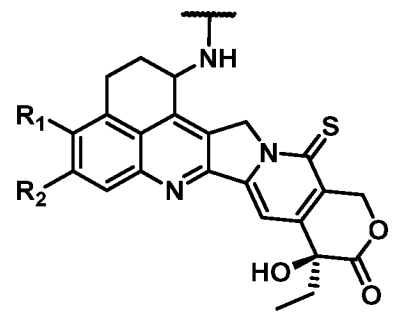
.Например, указанный R_4 может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила. Например, указанный R_5 может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1-C_6 алкила.

указанный L_5 может включать необязательно замещенный

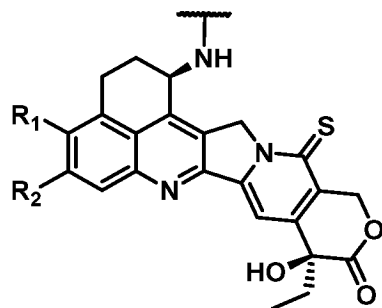


, указанный L_5

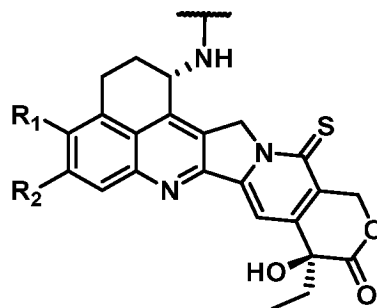
Описание



может быть непосредственно связан со следующей структурой:



и/или



, где R₁ и R₂

например,

независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₁-C₈ галоалкила и необязательно замещенного C₁-C₈ дейтерированного алкила,

или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического цикла, необязательно замещенного алифатического гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила,

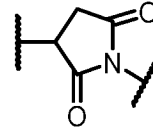
R₆ и R₇ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкила, или R₆ и R₇ могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклоалкила, где v может быть выбрано из числа по меньшей мере 0.

Например, циклоалкилалкил в настоящей заявке может означать алкильную группу, замещенную циклоалкилом, при этом циклоалкилалкильная группа может быть необязательно замещена дополнительной группой.

В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может включать структуру, представленную в формуле (L-2):

О п и с а н и е

-L₁-L₂-L₃-L₄-L₅- (L-2),



где L₁ может включать необязательно замещенный

указанный L₂ может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из

необязательно замещенного , необязательно замещенного

, необязательно замещенного

, необязательно

замещенного , необязательно замещенного

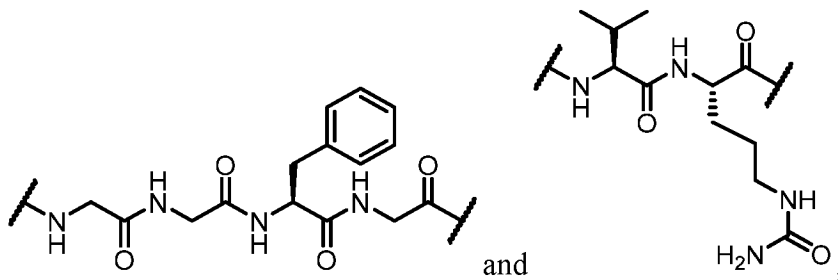
, необязательно

замещенного , необязательно замещенного

и

необязательно замещенного ,

указанный L₃ может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из



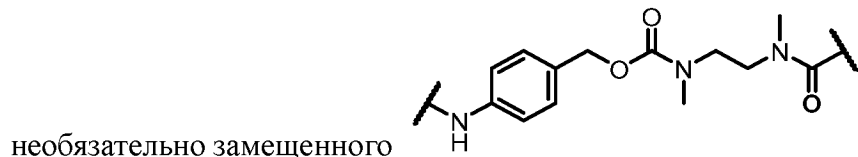
указанный L₄ может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из

необязательно замещенного , необязательно замещенного

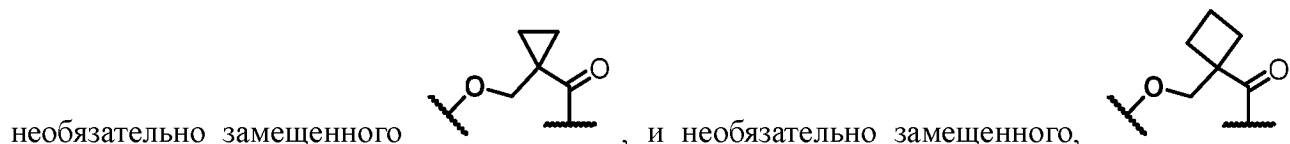
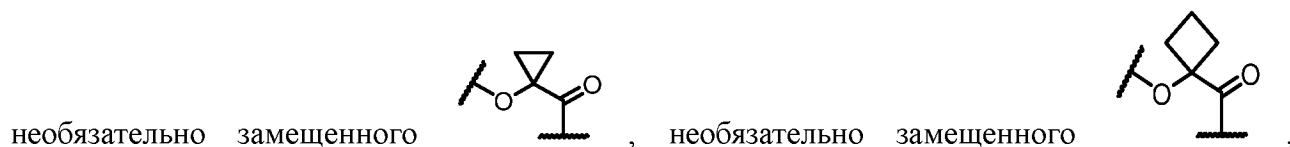
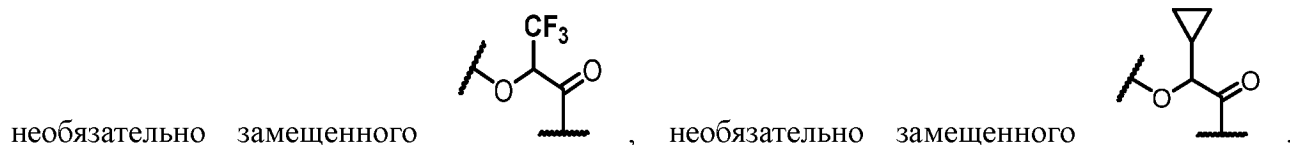
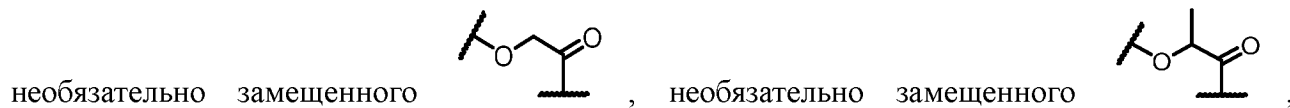
, необязательно замещенного

и

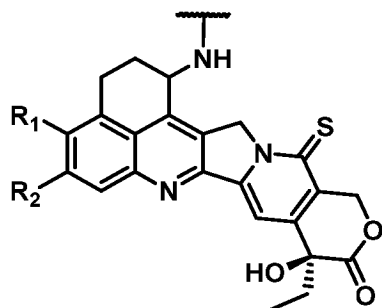
О п и с а н и е



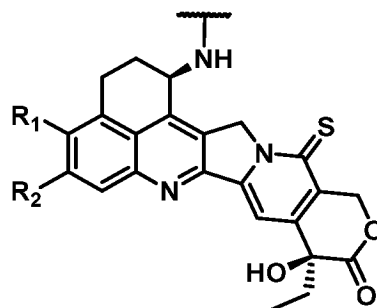
указанный L₅ может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из



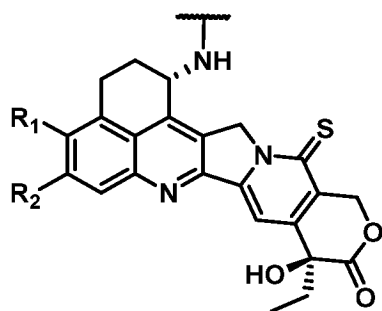
указанный L₅ может быть непосредственно связан со следующей структурой:



, например,



и/или



, где R₁ и R₂ каждый независимо выбран из группы, состоящей из

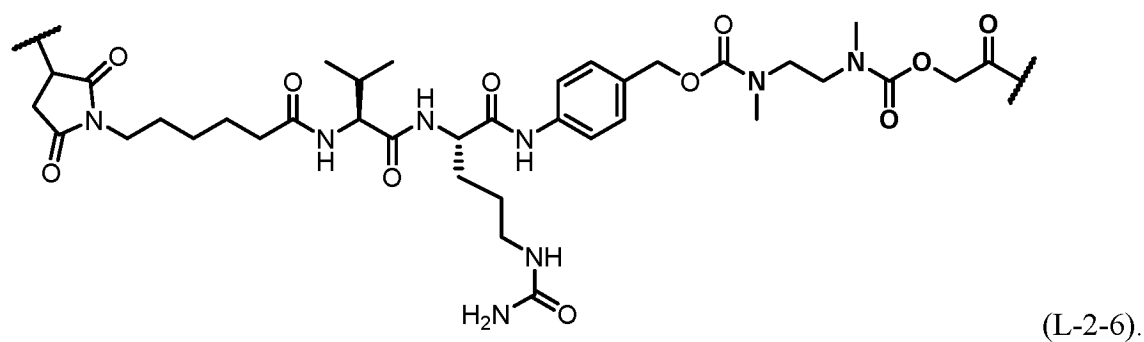
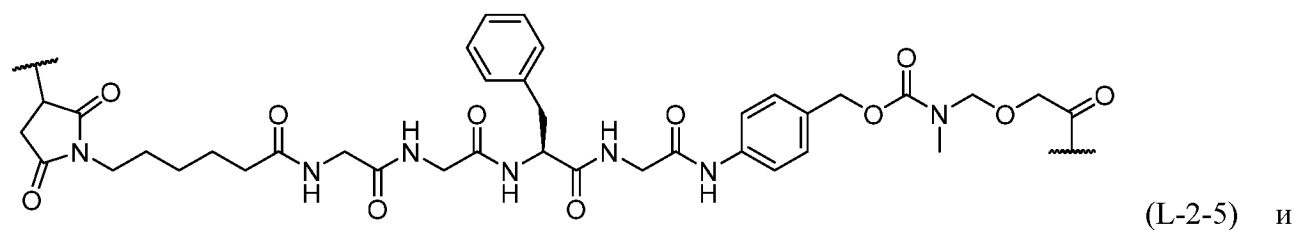
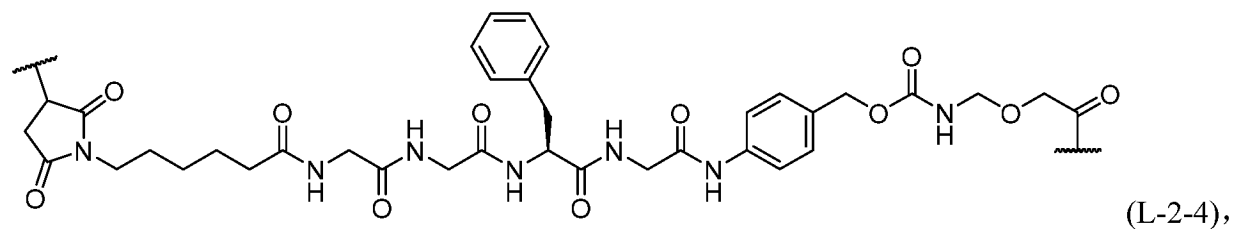
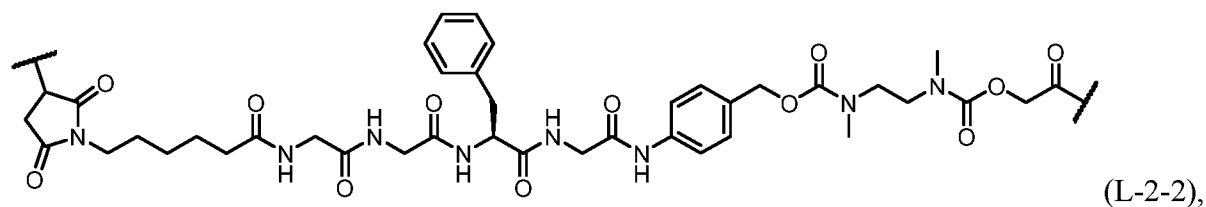
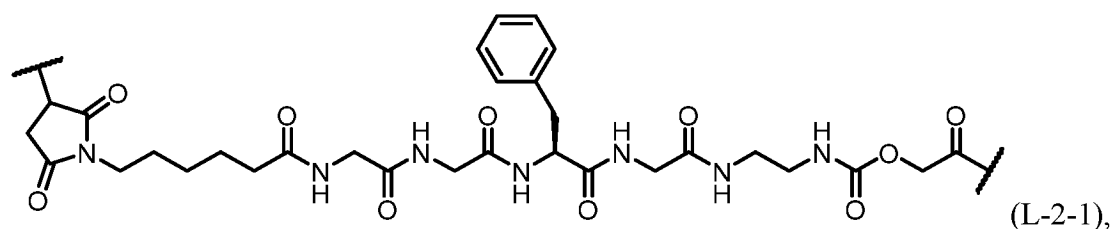
водорода, дейтерия, галогена, обязательно замещенного C₁-C₈ алкила, обязательно замещенного C₁-C₈ галоалкила и обязательно замещенного C₁-C₈ дейтерированного алкила,

или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из обязательно замещенного алифатического циклила, обязательно замещенного алифатического гетероциклила, обязательно замещенного

Описание

арила и необязательно замещенного гетероарила.

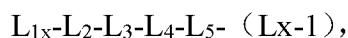
В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из



В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически

О п и с а н и е

приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может включать структуру, представленную в формуле (Lx-1):



где,

L_{1x} может включать линкерную группу, L_2 , L_3 , L_4 и L_5 могут быть независимыми линкерами,

где указанный L_2 может включать группу, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$ и необязательно замещенного $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$,

X_1 может быть выбран из группы, состоящей из $-O-$, необязательно замещенного $-C(O)-NH-$, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила и необязательно замещенного алифатического циклила,

где m_1 , m_2 и n независимо выбраны из числа, равного по меньшей мере 0.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L_2 может включать необязательно замещенный $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), где n может быть равно 2.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L_2 может включать необязательно замещенный $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), X_1 может быть выбран из группы, состоящей из $-O-$ и необязательно замещенного $-C(O)-NH-$.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), где m_1 может быть равно 2.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), где m_2 может быть равно 2.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), X_1 может включать группу, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), X_1 может включать необязательно замещенный фенил.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), X_1 может включать необязательно замещенный пиридил.

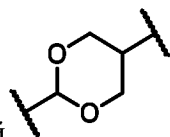
Описание

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), где m1 может быть равно 0.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), где m2 может быть равно 1.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), X₁ может включать необязательно замещенный алифатический гетероцикл, содержащий два атома кислорода.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), X₁ может включать



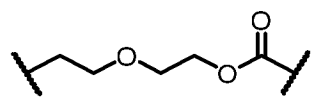
необязательно замещенный

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), X₁ может включать необязательно замещенный циклогексил.

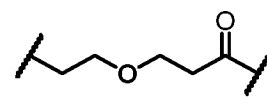
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), m1 может быть равно 1.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), m2 может быть равно 0.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L₂ может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного

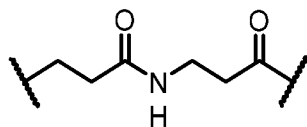


, необязательно замещенного

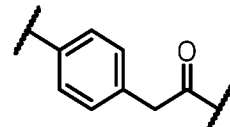


, необязательно

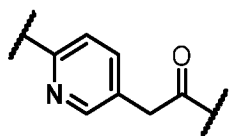
замещенного



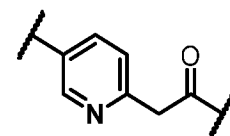
, необязательно замещенного



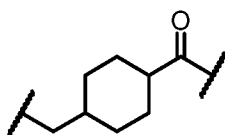
необязательно замещенного



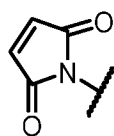
, необязательно замещенного



и необязательно замещенного



Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L_{1x} может

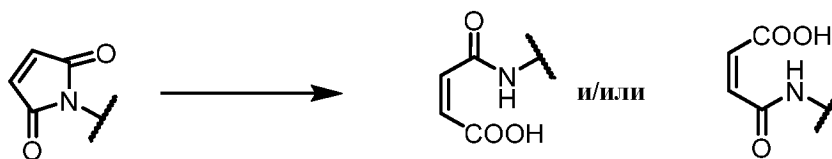


включать необязательно замещенный

, например, в структуре, представленной в

формуле (Lx-1), указанный L_{1x} может существовать в кольцевой открытой форме, как показано в следующем уравнении.

Описание



кольцо разомкнуто

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L_3 может включать пептидные остатки.

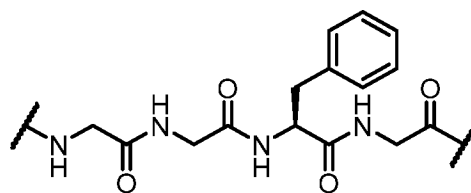
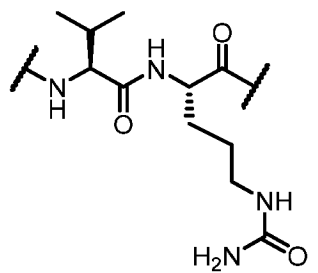
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L_3 может включать пептидные остатки, состоящие из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из фенилаланина, изолейцина, лейцина, триптофана, валина, метионина, тирозина, аланина, треонина, гистидина, серина, глутамина, аргинина, лизина, аспарагина, глутамата, пролина, цитруллина, аспартата и глицина.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L_3 может включать пептидные остатки, состоящие из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из глицина, фенилаланина, валина и цитруллина.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L_3 может включать пептидные остатки выбранные из группы, состоящей из -глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Phe-Gly-), -глицин-глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Gly-Phe-Gly-), и -валин-цитруллин- (-Val-Cit-).

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L_3 может включать

структуру, выбранную из группы, состоящей из

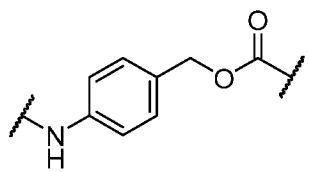


и

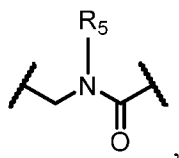
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L_4 может включать необязательно замещенный $-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-$,

L_{4a} может отсутствовать или L_{4a} может включать необязательно замещенный

Описание

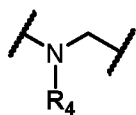


L_{4b} может отсутствовать или L_{4b} может включать необязательно замещенный



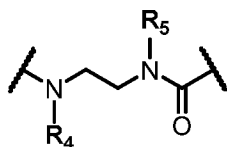
R₄ и R₅ независимо друг от друга могут быть выбраны из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного алкила.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L4 может включать



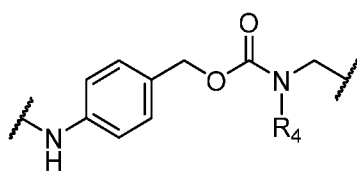
необязательно замещенный

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L4 может включать



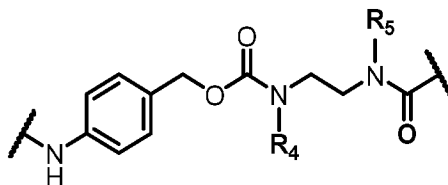
необязательно замещенный

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L4 может включать



необязательно замещенный

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L4 может включать



необязательно замещенный

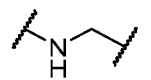
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный R₄ может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный R₅ может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

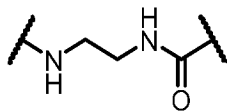
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L4 может включать

О п и с а н и е

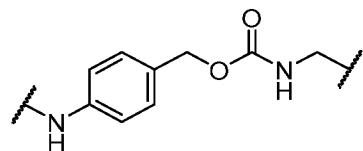
структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного



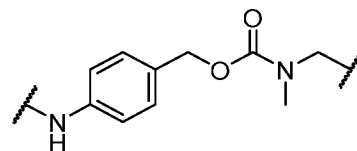
необязательно замещенного



, необязательно замещенного

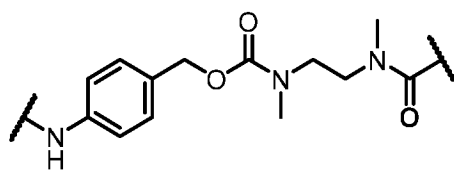


, необязательно замещенного



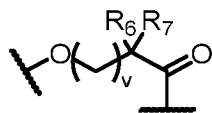
и

необязательно замещенного



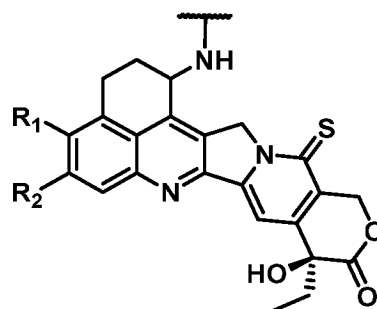
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L₅ может включать

необязательно замещенный

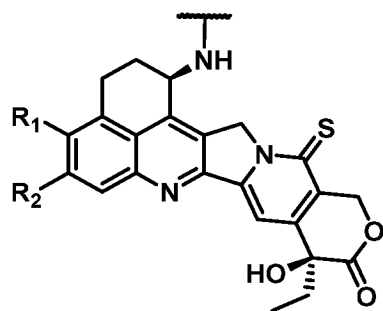


, указанный L₅ может быть непосредственно

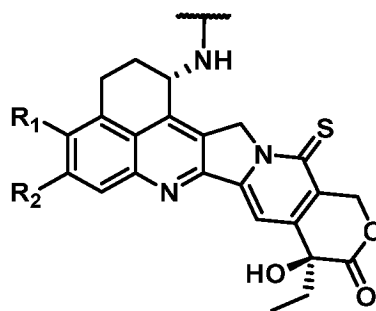
связан со следующей структурой:



, например,



и/или



, где R₁ и R₂ каждый

независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₁-C₈ галоалкила и необязательно замещенного C₁-C₈ дейтерированного алкила,

или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

О п и с а н и е

R_6 и R_7 могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкила, или R_6 и R_7 могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклоалкила, где v может быть выбрано из числа по меньшей мере 0.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный R_6 может быть водородом.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный R_6 может быть необязательно замещенным метилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный R_6 может быть необязательно замещенным галометилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный R_6 может быть фторзамещенным метилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный R_6 может быть трифторметилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный R_6 может быть необязательно замещенным циклоалкилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный R_6 может быть необязательно замещенным циклопропилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный R_7 может быть водородом.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), R_6 и R_7 могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклопропила.

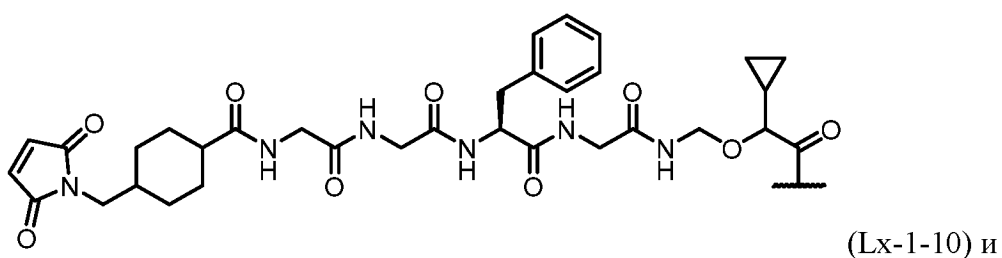
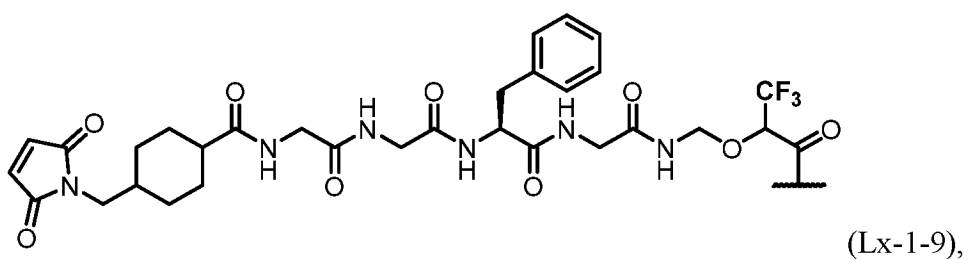
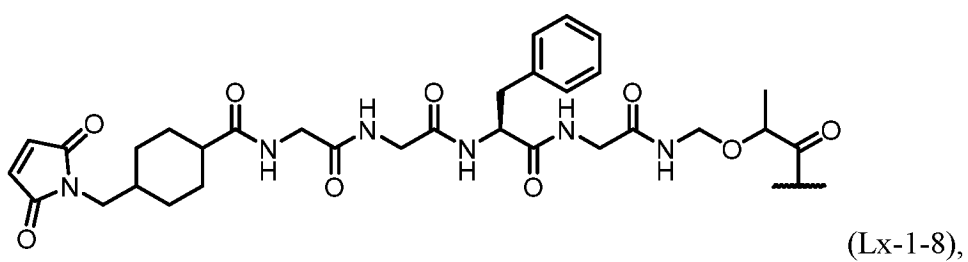
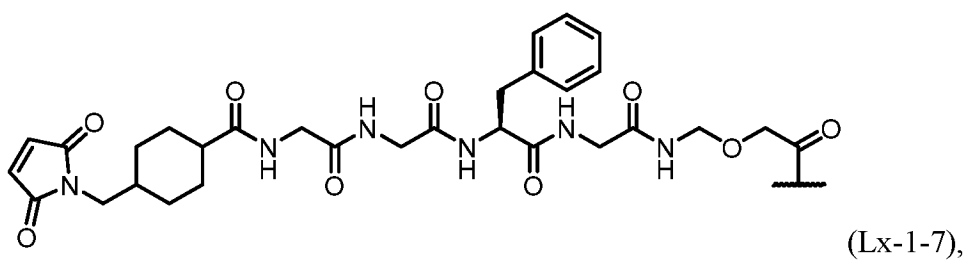
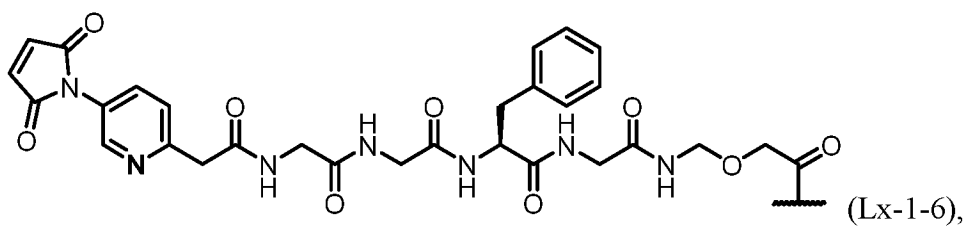
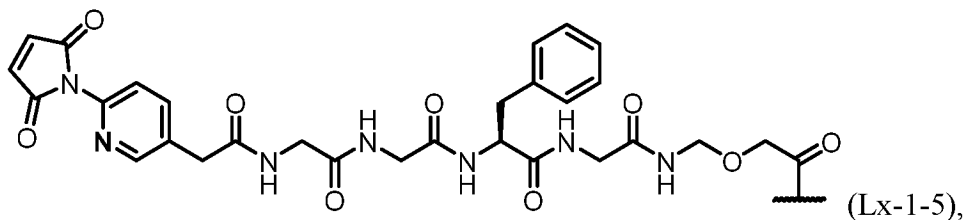
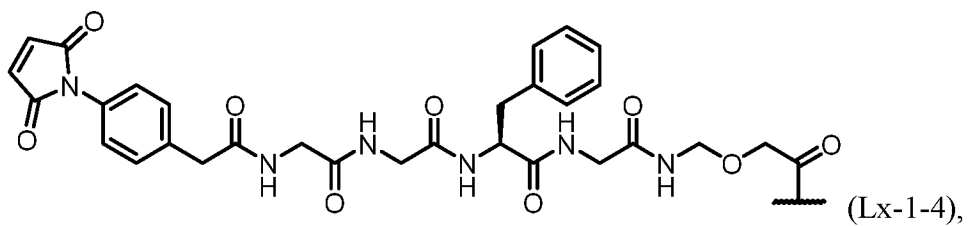
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), R_6 и R_7 могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклобутила.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), где v может быть равно 0.

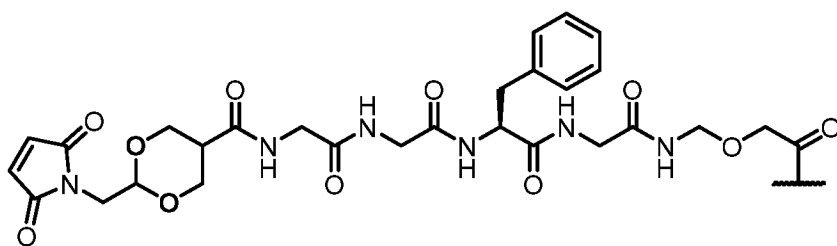
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), где v может быть равно 1.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-1), указанный L_5 может включать

Описание

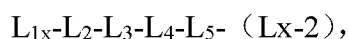


О п и с а н и е



(Lx-1-11).

В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может иметь структуру, представленную в формуле (Lx-2):

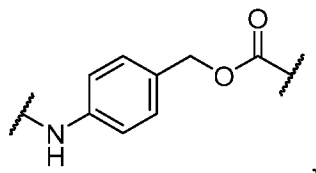


где,

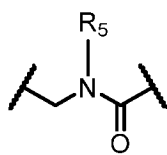
L_{1x} может включать линкерную группу, L_2 , L_3 , L_4 и L_5 могут быть независимыми линкерами,

L_4 может включать необязательно замещенный $-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-$,

L_{4a} может отсутствовать или L_{4a} может включать необязательно замещенный



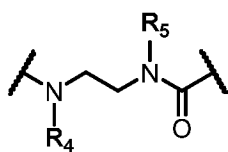
L_{4b} может отсутствовать или L_{4b} может состоять из необязательно замещенного



, L_{4a} и L_{4b} не могут отсутствовать одновременно,

R_4 и R_5 независимо друг от друга могут быть выбраны из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного алкила.

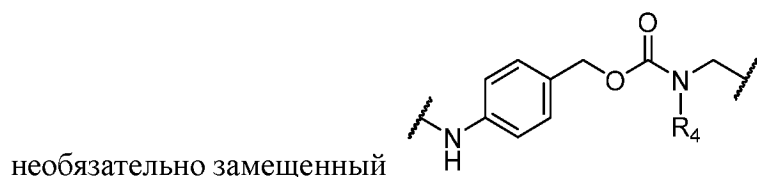
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный L_4 может включать



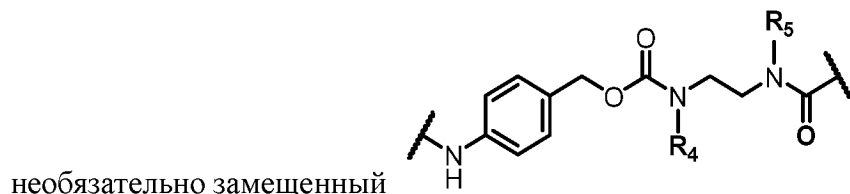
необязательно замещенный

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), L_4 может включать

Описание



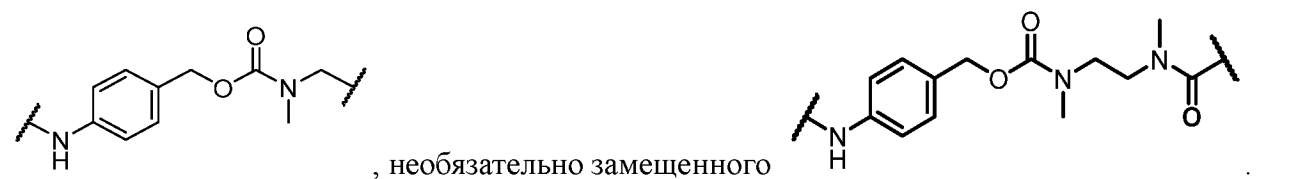
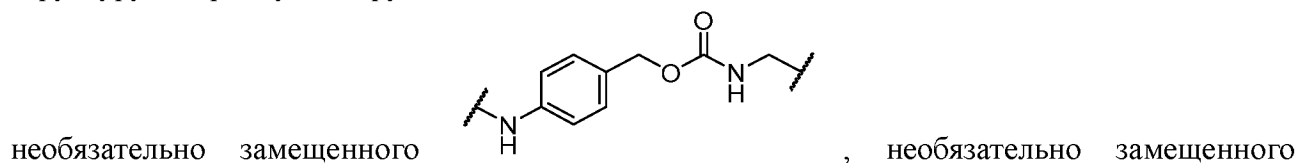
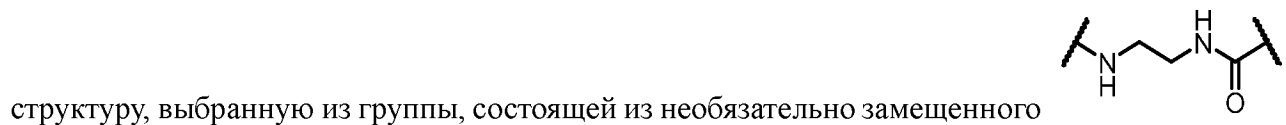
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный L_4 может включать



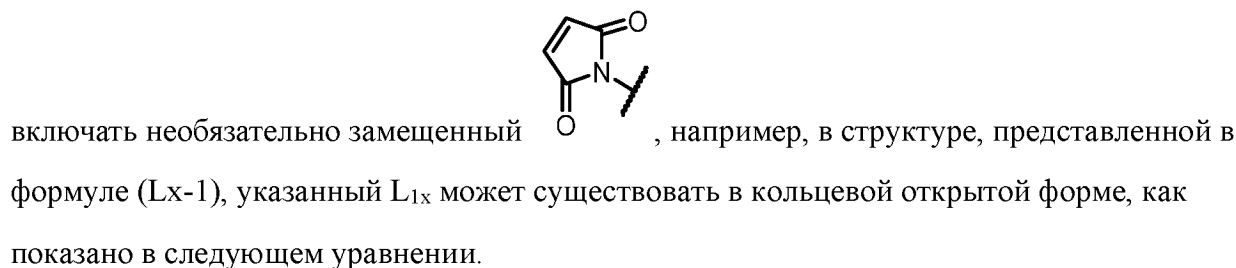
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный R_4 может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный R_5 может быть выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

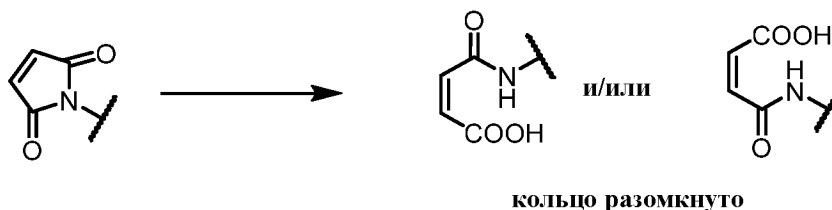
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный L_4 может включать



Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный L_{1x} может



О п и с а н и е



Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный L_2 может включать группу, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$, необязательно замещенного $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ и необязательно замещенного $-(CH_2)_p-C(O)-$.

X_1 может быть выбран из группы, состоящей из $-O-$, необязательно замещенного $-C(O)-NH-$, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алифатического гетероцикла и необязательно замещенного алифатического цикла,

где m_1 , m_2 и n независимо выбраны из числа, равного по меньшей мере 0.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный L_2 может включать необязательно замещенный $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), где n может быть равно 2.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный L_2 может включать необязательно замещенный $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), X_1 может быть выбран из группы, состоящей из $-O-$ и необязательно замещенного $-C(O)-NH-$.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), где m_1 может быть равно 2.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), где m_2 может быть равно 2.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), X_1 может включать группу, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), X_1 может включать необязательно замещенный фенил.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), X_1 может включать необязательно замещенный пиридил.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), где m_1 может быть равно 0.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), где m_1 может быть равно 1.

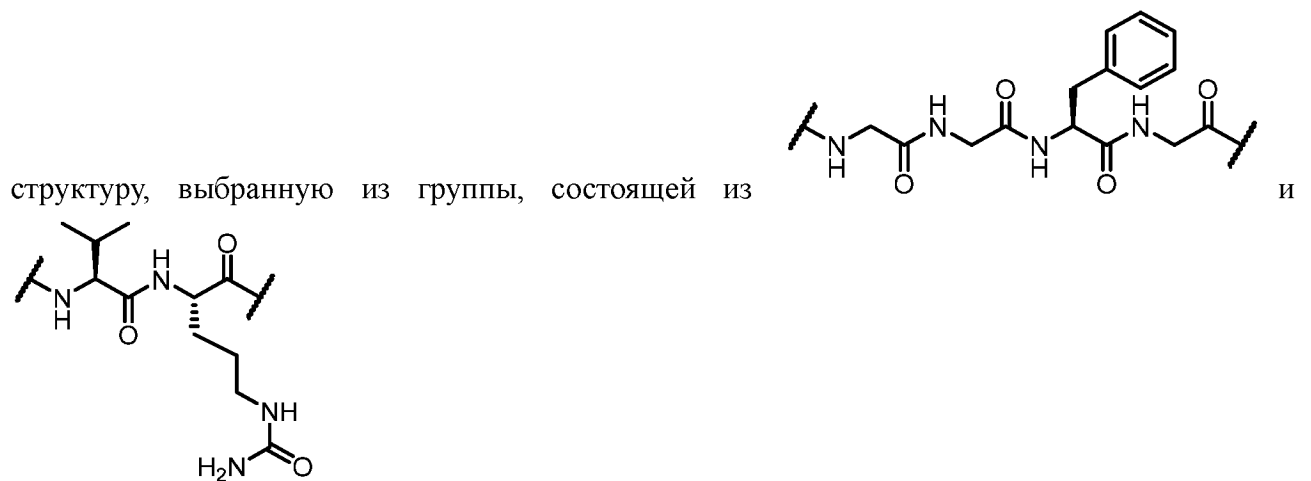
О п и с а н и е

фенилаланина, изолейцина, лейцина, триптофана, валина, метионина, тирозина, аланина, треонина, гистидина, серина, глутамина, аргинина, лизина, аспарагина, глутамата, пролина, цитруллина, аспартата и глицина.

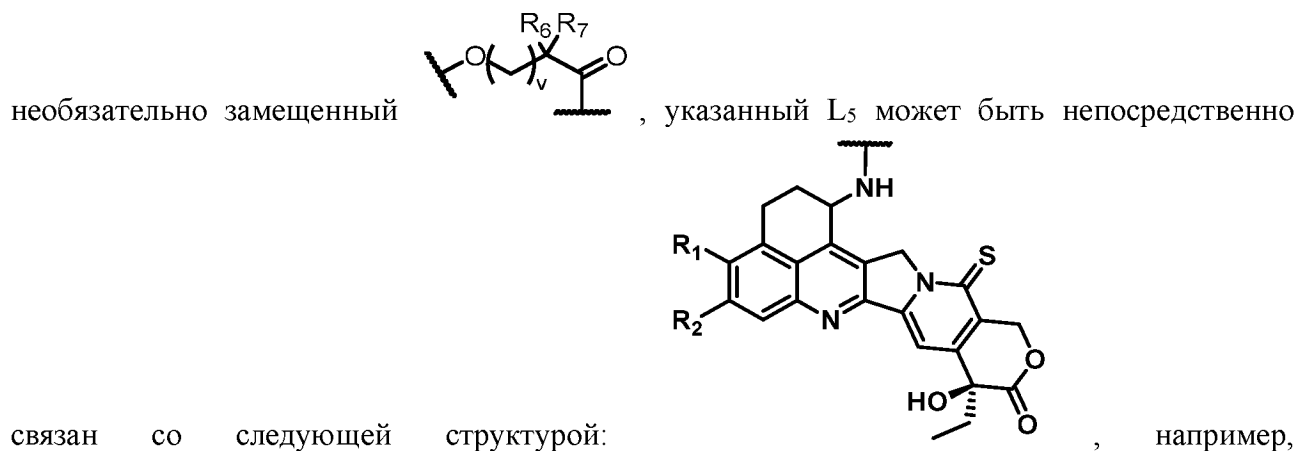
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный L₃ может включать пептидные остатки, состоящие из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из глицина, фенилаланина, валина и цитруллина.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный L₃ может включать пептидные остатки выбранные из группы, состоящей из -глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Phe-Gly-), -глицин-глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Gly-Phe-Gly-), и -валин-цитруллин- (-Val-Cit-).

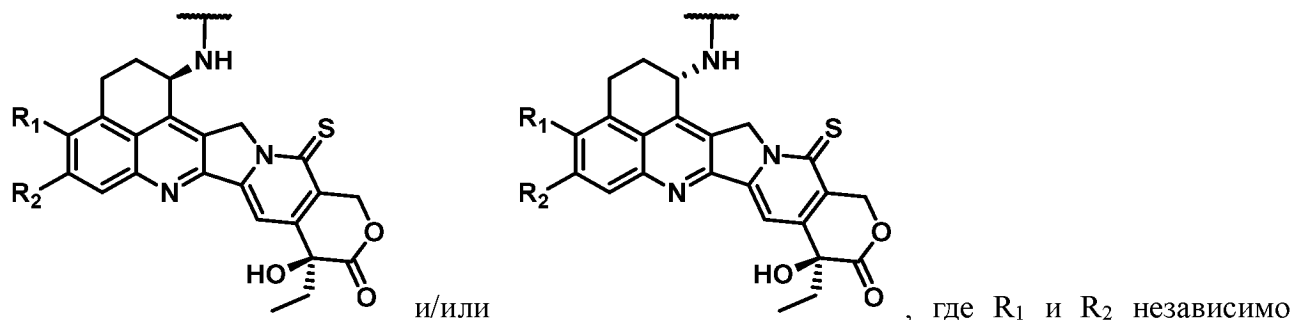
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный L₃ может включать



Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный L₅ может включать



О п и с а н и е



где R₁ и R₂ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₁-C₈ галоалкила и необязательно замещенного C₁-C₈ дейтерированного алкила,

или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

R₆ и R₇ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкила, или R₆ и R₇ могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклоалкила, где v может быть выбрано из числа по меньшей мере 0.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный R₆ может быть водородом.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный R₆ может быть необязательно замещенным метилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный R₆ может быть необязательно замещенным галометилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный R₆ может быть фторзамещенным метилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный R₆ может быть трифторметилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный R₆ может быть необязательно замещенным циклоалкилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный R₆ может быть

О п и с а н и е

необязательно замещенным циклопропилом.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный R₇ может быть водородом.

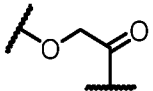
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), R₆ и R₇ могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклопропила.

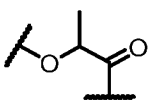
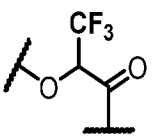
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), R₆ и R₇ могут быть соединены с атомом, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного циклобутила.

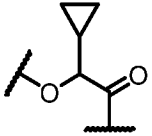
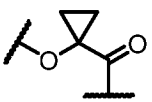
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), где v может быть равно 0.

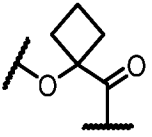
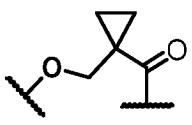
Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), где v может быть равно 1.

Например, в структуре, представленной в формуле (Lx-2), указанный L₅ может включать

структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного ,

необязательно замещенного , , необязательно замещенного ,

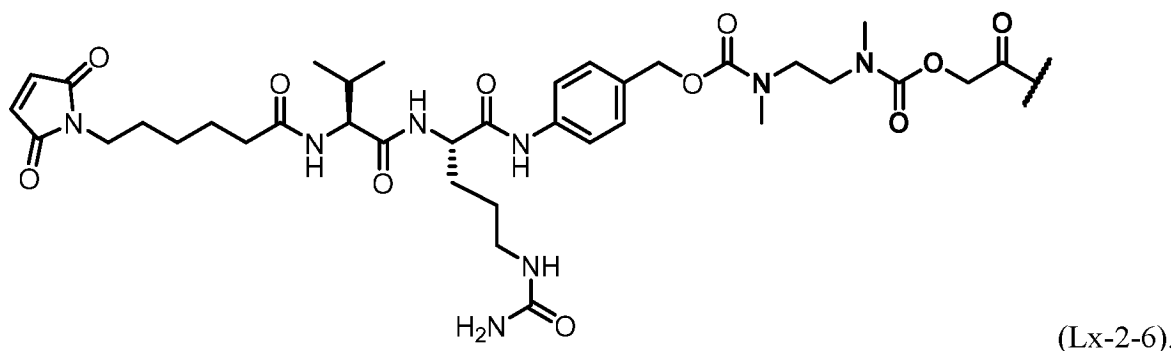
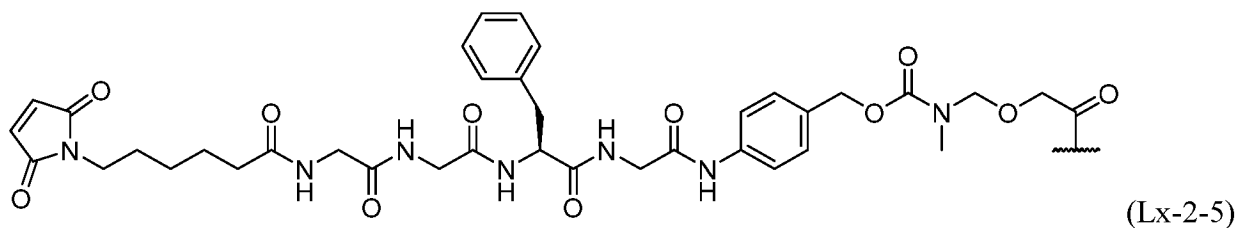
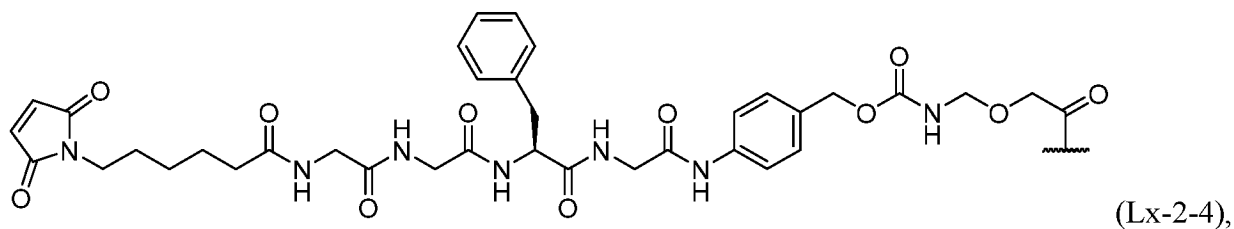
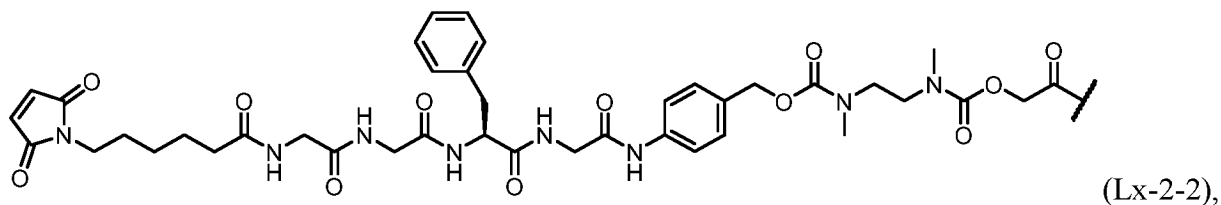
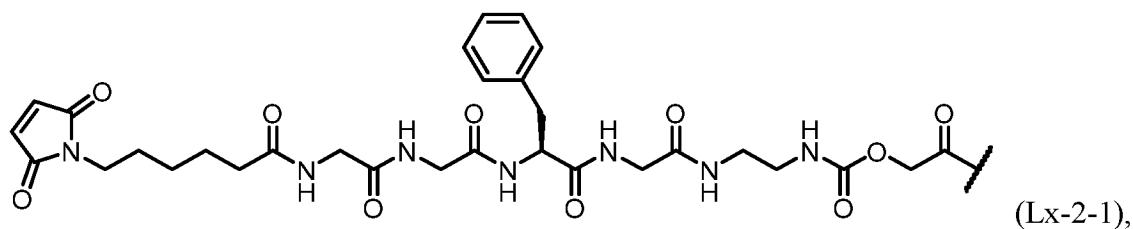
необязательно замещенного , , необязательно замещенного ,

необязательно замещенного , , необязательно замещенного  и

необязательно замещенного .

В другом аспекте настоящая заявка также представляет соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль или гидрат, где указанное соединение может включать структуру, выбранную из группы, состоящей из

Описание



Фармацевтическая композиция

Фармацевтическая композиция, описанная в настоящей заявке, может содержать один или несколько вспомогательных веществ в дополнение к активным соединениям, при этом вспомогательные вещества могут быть выбраны из группы, состоящей из наполнителей (растворителей), клеящих веществ, смачивающих веществ, разрыхлителей и вспомогательных веществ. В зависимости от способа применения композиция может содержать от 0,1 до 99 % (м/м) активного соединения.

Фармацевтическая композиция, содержащая действующее вещество, может быть представлена в форме, пригодной для приема внутрь, например, в виде таблеток, драже,

О п и с а н и е

пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул или сиропов. Фармацевтические композиции, предназначенные для приема внутрь, могут быть приготовлены в соответствии с любым методом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций. В композицию могут входить клеящие вещества, наполнители, смазывающие вещества, разрыхлители, фармацевтически приемлемые смачивающие вещества и т. д. Композиция может также содержать один или несколько компонентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов.

Водные суспензии могут содержать действующее вещество и вспомогательные вещества, подходящие для приготовления водных суспензий, которые можно использовать для смешивания. Водная суспензия может также содержать один или несколько консервантов, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подсластителей. Масляная суспензия может быть получена путем суспендирования активных субстанций в растительном масле. Масляная суспензия может содержать загустители. Также могут быть добавлены вышеупомянутые подсластители и ароматизаторы.

Фармацевтическая композиция также может представлять собой диспергируемые порошки и гранулы, содержащие действующие вещества, которые используются для приготовления водных суспензий путем добавления воды и смешивания с одним или несколькими разрыхлителями, смачивающими веществами, суспендирующими веществами или консервантами. Также могут быть добавлены другие вспомогательные вещества, такие как подсластители, ароматизаторы и красители. Эти композиции сохраняются за счет добавления антиоксидантов, например, аскорбиновой кислоты. Фармацевтическая композиция настоящей заявки также может быть в форме эмульсии «масло в воде».

Фармацевтическая композиция может быть в форме стерильного водного раствора для инъекций. Доступные и приемлемые носители или растворители, которые можно использовать, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. Стерильный состав для инъекций может представлять собой стерильную микроэмульсию для инъекций типа «масло в воде», в которой действующее вещество растворено в масляной фазе. Например, растворение действующего вещества в смеси соевого масла и лецитина. Затем масляный раствор может быть добавлен к смеси воды и глицерина для получения микроэмульсии.

О п и с а н и е

Раствор для инъекций или микроэмульсия могут вводиться местно в кровоток пациента в большом количестве. Альтернативно, раствор и микроэмульсию можно вводить таким образом, чтобы можно было поддерживать постоянную циркулирующую концентрацию соединения настоящей заявки. Для поддержания постоянной концентрации можно использовать устройство непрерывной внутривенной доставки лекарственного препарата. Например, устройство может быть насосом для внутривенного введения.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в виде стерильной водной или масляной суспензии для инъекций для внутримышечного и подкожного введения. Суспензия может быть приготовлена с использованием подходящего разрыхлителя или смачивающего вещества и суспендирующего вещества, как описано в настоящей заявке, в соответствии с известным уровнем техники. Стерильный состав для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций, приготовленную в нетоксичном, пригодном для парентерального введения разбавителе или растворителе. Также в качестве растворителя или суспензионной среды удобно использовать стерильное нелетучее масло.

Соединение настоящей заявки может быть введено в форме суппозитория для ректального введения. Эти фармацевтические композиции могут быть приготовлены путем смешивания лекарственного средства с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами, которые являются твердыми при обычной температуре, но жидкими в прямой кишке и поэтому будут плавиться в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. К таким веществам относятся масло какао, глицериновый желатин, гидрогенизированное растительное масло, смеси полиэтиленгликоля и жирных эфиров полиэтиленгликоля с различной молекулярной массой.

Как известно специалистам в данной области техники, дозировка лекарственного средства зависит от различных факторов, включая, но не ограничиваясь: активность конкретного используемого соединения, возраст пациента, масса тела пациента, состояние здоровья пациента, поведение пациента, диета пациента, время введения, режим введения, скорость выведения, комбинация лекарственных препаратов и т. д. Кроме того, оптимальный способ лечения, включающий режим лечения, соединение, описанное в данной заявке, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер и диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль, и/или суточную дозу соединения или таутомера, мезомера, рацемата,

энантиомера и диастереомера, или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль, или тип фармацевтически приемлемых солей, может быть проверен в соответствии с обычными терапевтическими схемами.

Методы профилактики и/или лечения

Настоящая заявка предусматривает применение соединения настоящей заявки, или таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереомера, или их смеси, или фармацевтически приемлемой соли или гидрата для получения лекарственных препаратов, причем лекарственные препараты настоящей заявки могут быть использованы для лечения и/или профилактики опухолей. Например, опухоль, как описано в настоящей заявке, может быть выбрана из опухолей, связанных с экспрессией мишени, состоящей из HER2 и TROP2. Например, опухоль, связанная с экспрессией мишени, как описано в настоящей заявке, может включать опухоль с высокой экспрессией мишени и/или опухоль с положительной экспрессией мишени. Например, опухоль, описанная в настоящей заявке, может включать солидные опухоли и/или гематологические злокачественные новообразования. Например, опухоль, описанная в настоящей заявке, может быть выбрана из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака яичников, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака эндометрия, рака почки, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака простаты и рака щитовидной железы. Например, опухоль, описанная в настоящей заявке, может быть выбрана из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака эндометрия, уротелиального рака, рака легких, рака предстательной железы, колоректального рака, рака желудка, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака почки, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака головы и шеи.

В настоящей заявке представлено соединение данной заявки, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер и диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат для лечения и/или профилактики опухолей. Например, опухоль может быть выбрана из опухолей, связанных с экспрессией мишени, состоящей из HER2 и TROP2. Например, опухоль, связанная с экспрессией мишени, может включать опухоль с высокой экспрессией мишени и/или опухоль с положительной экспрессией мишени. Например, опухоль, описанная в настоящей заявке, может включать солидные опухоли и/или

О п и с а н и е

гематологические злокачественные новообразования. Например, опухоль, описанная в настоящей заявке, может быть выбрана из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака яичников, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака эндометрия, рака почки, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака простаты и рака щитовидной железы. Например, опухоль, описанная в настоящей заявке, может быть выбрана из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака эндометрия, уротелиального рака, рака легких, рака предстательной железы, колоректального рака, рака желудка, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака почки, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака головы и шеи.

Настоящая заявка предлагает метод лечения и/или профилактики опухолей, который может включать введение соединения настоящей заявки, или таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера и диастереомера, или их смеси, или фармацевтически приемлемой соли и или гидрата, и/или фармацевтического состава настоящей заявки нуждающемуся в этом субъекту. Например, опухоль может быть выбрана из опухолей, связанных с экспрессией мишени, состоящей из HER2 и TROP2. Например, опухоль, связанная с экспрессией мишени, может включать опухоль с высокой экспрессией мишени и/или опухоль с положительной экспрессией мишени. Например, опухоль, описанная в настоящей заявке, может включать солидные опухоли и/или гематологические злокачественные новообразования. Например, опухоль, описанная в настоящей заявке, может быть выбрана из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака яичников, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака эндометрия, рака почки, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака простаты и рака щитовидной железы. Например, опухоль, описанная в настоящей заявке, может быть выбрана из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака эндометрия, уротелиального рака, рака легких, рака предстательной железы, колоректального рака, рака желудка, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака почки, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака головы и шеи.

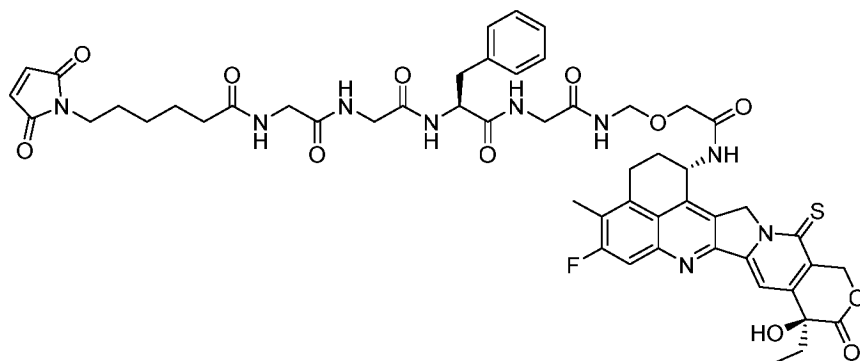
Не желая ограничиваться какой-либо теорией, примеры, приведенные ниже, предназначены только для иллюстрации соединений, способов получения и способов применения настоящей заявки, и не предназначены для ограничения объема настоящей заявки.

Описание

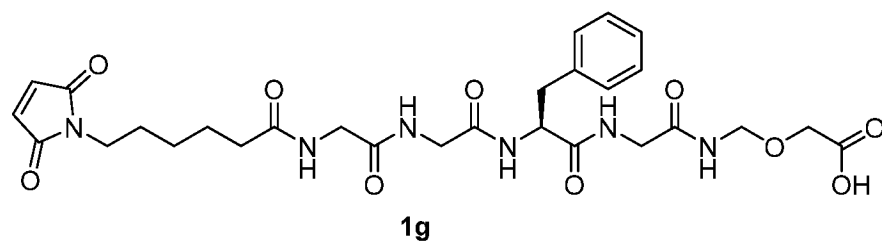
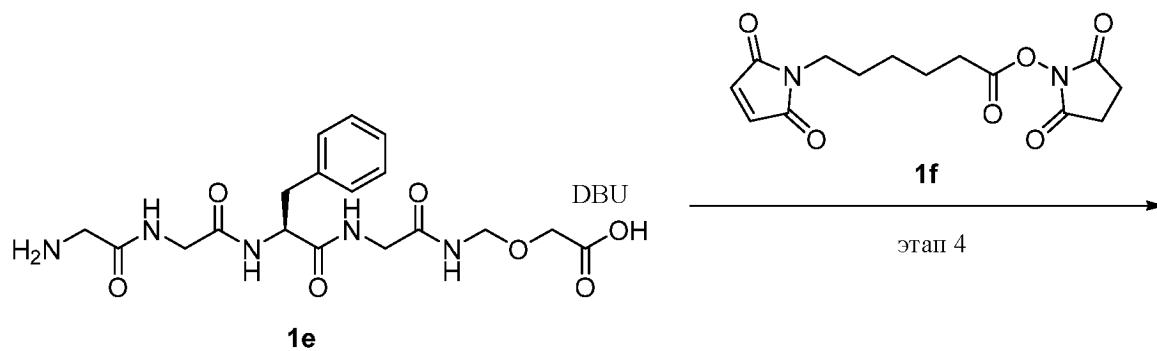
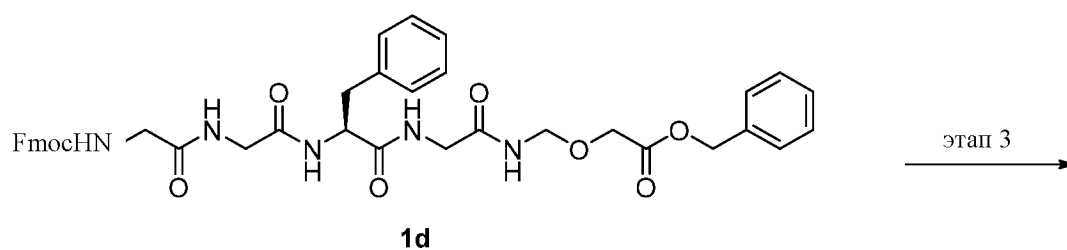
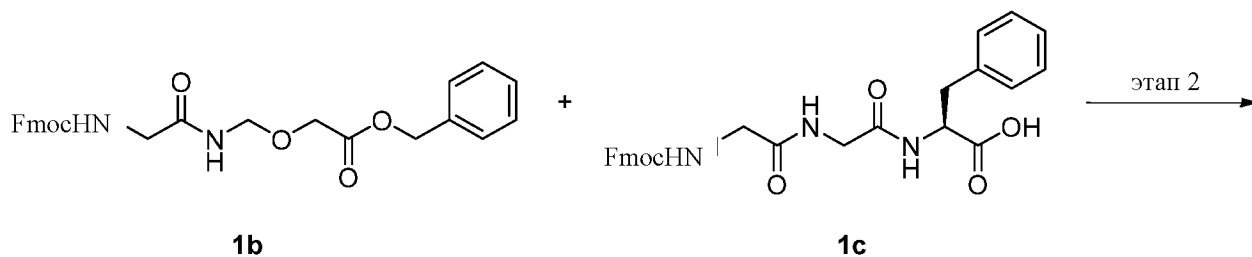
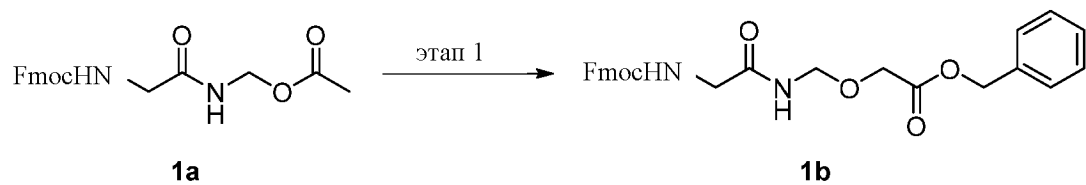
Примеры

Пример 1

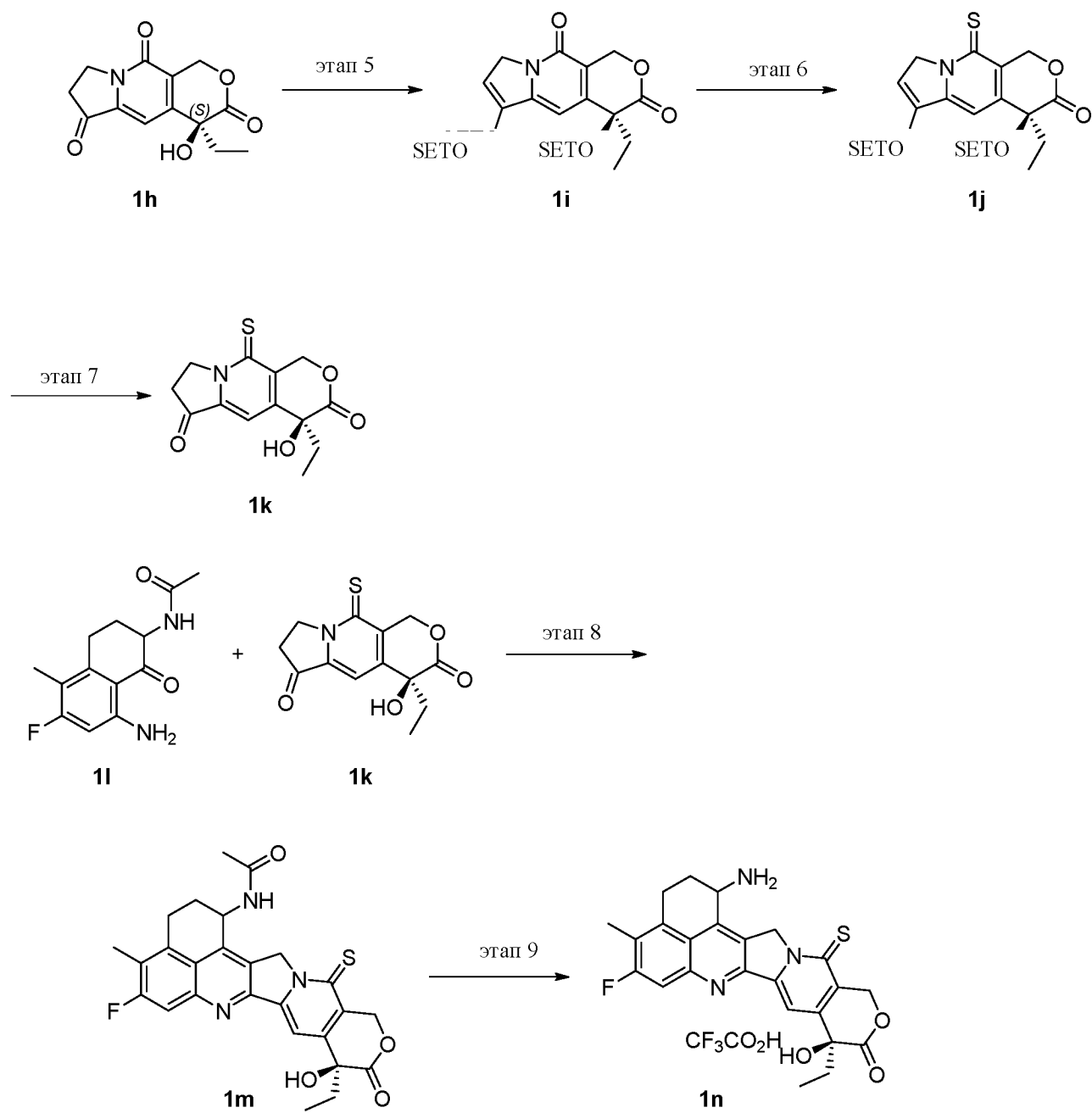
Пример 1.1



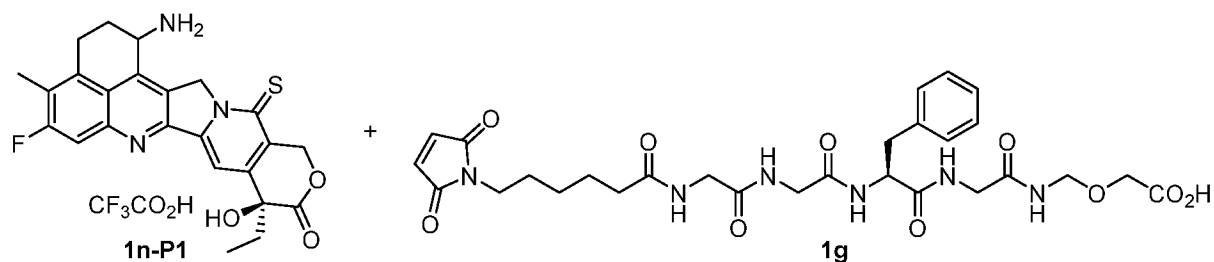
Описание



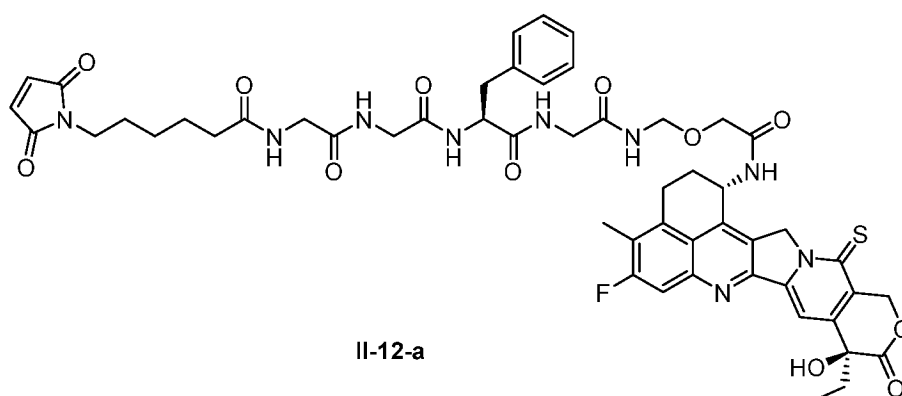
Описание



Описание



этап 10



Этап 1

В трехгорлую колбу (1 л) последовательно добавляли **1a** (50,00 г, 135,90 ммоль) и бензилгликолят (45,00 г, 271,70 ммоль). После вакуумирования колбы и обратного заполнения азотом добавляли безводный тетрагидрофуран (500 мл). Колбу помещали на ледяную баню, затем добавляли безводную *n*-толуолсульфоновую кислоту (2,30 г, 13,40 ммоль) и перемешивали полученную реакционную смесь в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (1 л) и этилацетат (1 л), после чего слои разделяли. Органическую фазу последовательно промывали водным раствором натрия бикарбоната, водой и рассолом. Органическую фазу высушивали над безводным натрия сульфатом и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали остаток посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (метанол: дихлорметан = 0–100 %) для получения **1b** (27,00 г) с выходом 42 %.

МС-ИЭР: рассчитанное значение для $[M+Na]^+$ 497, полученное значение: 497.

О п и с а н и е

Этап 2

1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундекан-7-ен (2,78 г, 18,29 ммоль) добавляли к раствору **1b** (17,00 г, 35,86 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (170 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере N₂. Пиридиний-*n*-толуолсульфонат (4,59 г, 18,29 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (4,59 г, 34,00 ммоль), **1c** (16,66 г, 33,18 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (6,37 г, 33,18 ммоль) добавляли к вышеуказанному реакционному раствору, перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение еще 2,5 ч. К реакционной смеси добавляли 2-метилтетрагидрофуран (175 мл) и насыщенный рассол (260 мл), после чего разделяли слои. Водную фазу экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (100 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали 10 % раствором лимонной кислоты (90 мл), водным раствором натрия бикарбоната (175 мл × 3) и насыщенным рассолом (100 мл), высушивали над безводным натрия сульфатом и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* примерно до объема 50 мл, добавляли изопропанол (120 мл). Раствор концентрировали *in vacuo* до объема 50 мл, затем добавляли изопропанол (300 мл). Полученный раствор перемешивали при 60 °С в течение 1 ч, а затем охлаждали до 0–5 °С. Полученную суспензию перемешивали при 0–5 °С в течение 2 ч и фильтровали. Твердое вещество промывали изопропанолом (5 °С) для получения **1d** (19,00 г) с выходом 78 %.

Этап 3

1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундекан-7-ен (10,70 г, 70,39 ммоль) добавляли к раствору **1d** (11,50 г, 15,65 ммоль) в тетрагидрофуране (230 мл) и H₂O (115 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь промывали *трет*-бутилметиловым эфиром (100 мл × 5). Водный слой концентрировали *in vacuo* с получением желтого маслянистого остатка, который затем повторно растворяли в изопропаноле (70 мл). Полученный раствор медленно добавляли к *трет*-бутилметиловому эфиру (700 мл) с образованием белого твердого вещества. Затем суспензию фильтровали, а собранное белое твердое вещество повторно растворяли в EtOH. Полученный раствор концентрировали *in vacuo* для получения белого пенистого твердого вещества **1e** (9,50 г) с выходом 93 %.

Этап 4

О п и с а н и е

1f (0,54 г, 1,75 ммоль) добавляли к раствору **1e** (1,00 г, 1,53 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и H₂O (20 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере N₂. Добавляли воду (20 мл), затем 0,5 н. раствор HCl_(водный) до достижения pH = 3~4. Полученную смесь экстрагировали изопропанолом/дихлорметаном (v:v = 4:1, 50 мл × 4). Объединенные органические слои высушивали над безводным натрия сульфатом и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением желтого маслянистого остатка, который затем повторно растворяли в дихлорметане/метаноле (v:v = 4:1, 5 мл). Полученный раствор медленно добавляли к *трет*-бутилметиловому эфиру (100 мл) с образованием белого твердого вещества. Твердое вещество фильтровали для получения **1g** (850 мг) с выходом 90 %.

МС-ИЭР: рассчитанное значение для [M+Na]⁺ 639, полученное значение: 639.

Этап 5

1h (12,20 г, 46,39 ммоль) помещали в трехгорлую колбу (500 мл). После откачивания воздуха из колбы и обратного заполнения азотом, колбу помещали на ледяную баню. Добавляли *N,N*-диметилформаид (120 мл), затем имидазол (15,77 г, 232,00 ммоль) и хлортриэтилсилан (27,97 г, 185,56 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли 4-диметиламинопиридин (5,66 г, 46,39 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 ч. Реакционный раствор разводили метил-*трет*-бутиловым эфиром (1,20 л), затем водой (1,2 л), двухфазную смесь разделяли. Водный слой экстрагировали метил-*трет*-бутиловым эфиром (1,2 л). Объединенные органические фазы промывали водой (1,20 л), высушивали над безводным натрия сульфатом и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали остаток посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (этилацетат:гексаны = 0–100 %) с получением неочищенного **1i** (16,00 г).

Этап 6

В трехгорлую колбу (1 л) последовательно добавляли неочищенный **1i** (16,00 г, 32,59 ммоль) и реагент Лоусона (13,18 г, 32,59 ммоль), затем безводный толуол (600 мл). После вакуумирования колбы и обратного наполнения азотом реакционную смесь нагревали при 125 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали остаток посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (этилацетат:гексаны = 0–100 %) с получением неочищенного **1j** (16,00 г).

Этап 7

О п и с а н и е

1j (16 г неочищенной смеси) растворяли в безводном тетрагидрофуране (640 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли по каплям триэтиламина тригидрофторид (11,93 г, 74,00 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разводили этилацетатом (1 л) и отбрасывали водную фазу. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом (500 мл × 2), высушивали над безводным натрия сульфатом и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали остаток посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (этилацетат:гексаны = 0–100 %) для получения **1k** (6,38 г) с выходом 49 % за три этапа.

Этап 8

В трехгорлую колбу (500 мл) помещали **1l** (3,00 г, 12,00 ммоль), **1k** (4,33 г, 15,52 ммоль), пиридиний-*n*-толуолсульфонат (3,90 г, 15,50 ммоль) и *o*-крезол (15 мл), затем безводный толуол (300 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 32 ч при 120 °С. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и полученный неочищенный продукт тритурировали метил-*трет*-бутиловым эфиром (60 мл) в течение 1 ч. Затем суспензию фильтровали, влажный остаток высушивали для получения **1m** (3,0 г) с выходом 51 %.

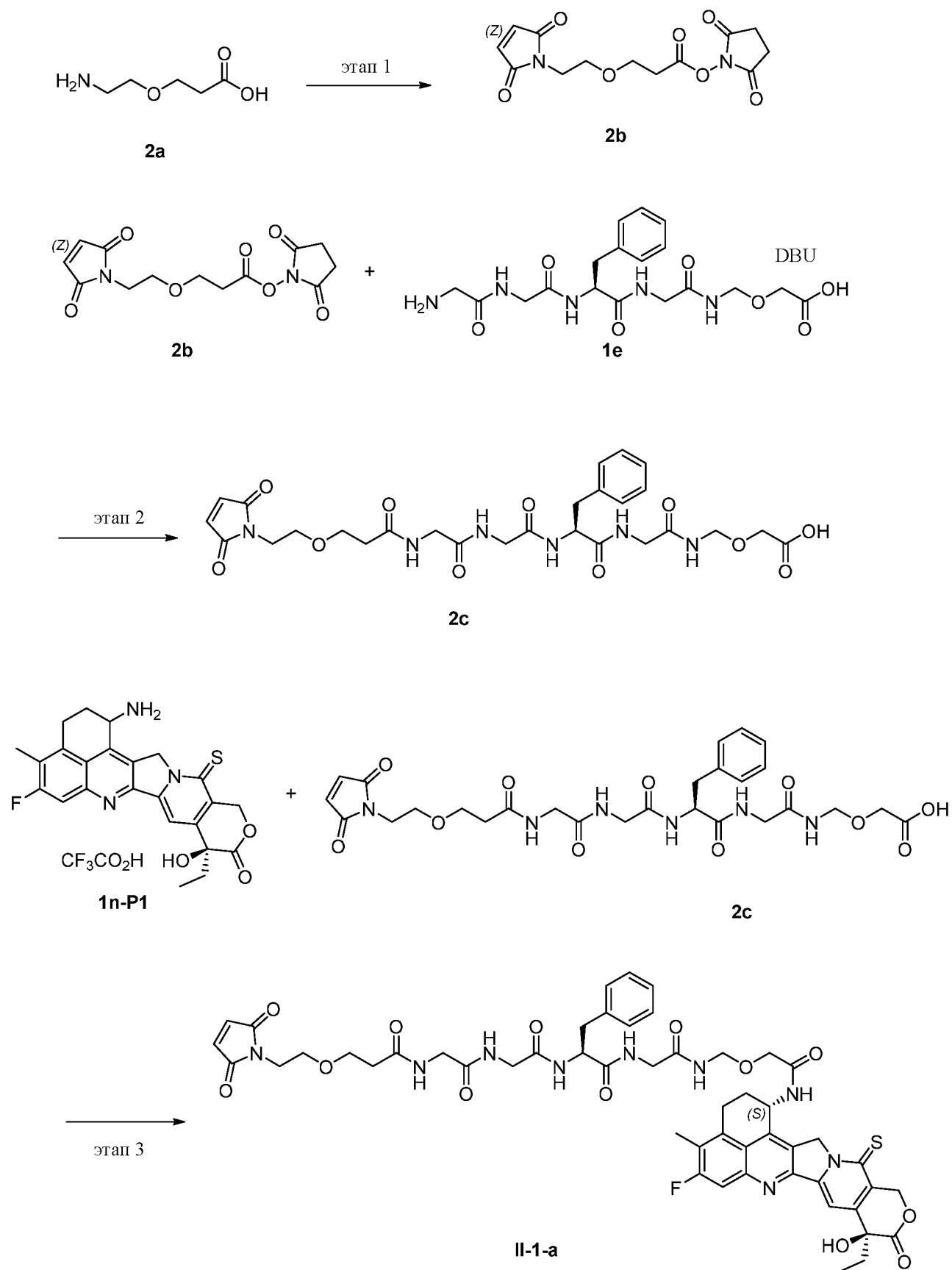
Этап 9

В одногорлую колбу (500 мл) помещали **1m** (2,30 г, 4,67 ммоль), после чего добавляли 6 н. раствор HCl_(водный) (230 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником при 110 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали при нагревании для удаления нерастворимого материала. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта **1n** (диастереомеры). Неочищенный **1n** очищали методом препаративной ВЭЖХ для получения **1n-P1** (412 мг, изомер с меньшей полярностью при ТСХ) и **1n-P2** (495 мг, изомер с большей полярностью при ТСХ) с выходом 34 %.

Этап 10

В одногорлую колбу (10 мл) помещали **1n-P1** (50 мг, 0,09 ммоль), **1g** (76 мг, 0,12 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (31 мг, 0,16 ммоль) и *N,N*-диметилформаид (2 мл), после чего по каплям добавляли 2,4,6-триметилпиридин (60 мг, 0,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.

Описание



Этап 1

К раствору **2a** (1,00 г, 7,52 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) добавляли

О п и с а н и е

малеиновый ангидрид (0,74 г, 7,52 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере N₂. Полученный реакционный раствор регистрировали как раствор А и откладывали в сторону.

В трехгорлую колбу (50 мл) помещали *N*-гидроксисукцинимид (3,46 г, 30,08 ммоль) и *N,N*-диметилформаид (10 мл), охлаждали раствор до 0 °С, затем по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (6,31 г, 30,08 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем добавляли 2,4,6-триметилпиридин (5,46 г, 45,10 ммоль). После перемешивания в течение еще 0,5 ч реакционный раствор по каплям добавляли к вышеуказанному раствору А. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли к реакционной смеси 1 н. раствор HCl_(водный) для регулирования pH до 2~3, экстрагировали водный слой дихлорметаном (50 мл). Органическую фазу три раза промывали водой, высушивали над безводным натрия сульфатом и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали остаток посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (этилацетат: гексаны = 0–100 %) для получения **2b** (1,20 г) с выходом 51 %.

Этап 2

Добавляли **1e** (0,54 г, 0,80 ммоль) к раствору **2b** (0,40 г, 1,29 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) и воде (16 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере N₂. Концентрировали реакционную смесь, очищали остаток методом препаративной ВЭЖХ для получения **2c** (0,30 г) с выходом 61 %.

Этап 3

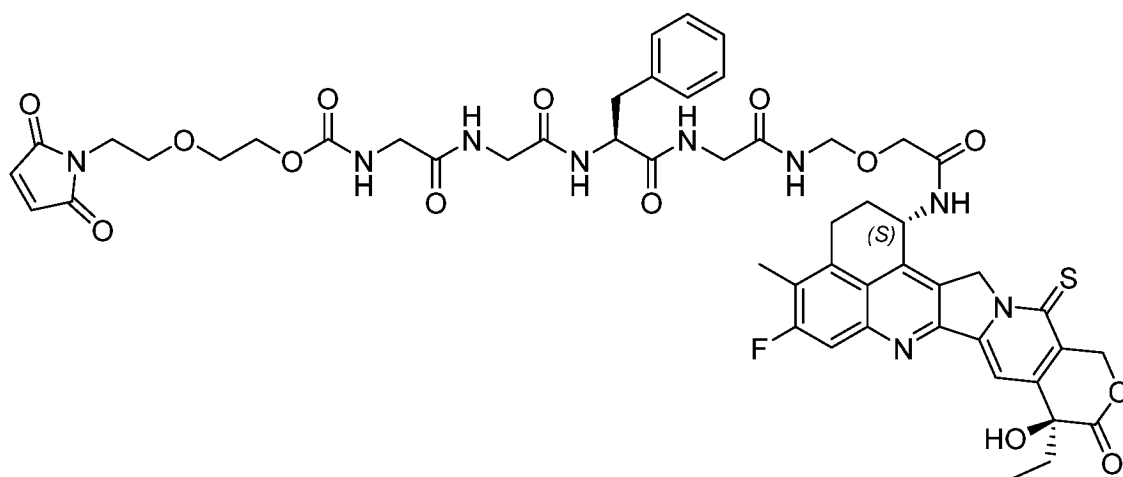
В одногорлую колбу (10 мл) помещали **1n-P1** (50 мг, 0,09 ммоль), **2c** (76 мг, 0,12 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (31 мг, 0,16 ммоль) и *N,N*-диметилформаид (2 мл), после чего по каплям добавляли 2,4,6-триметилпиридин (60 мг, 0,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор по каплям добавляли к метил-*трет*-бутиловому эфиру (60 мл), в результате чего образовывался осадок. Суспензию фильтровали, а собранное твердое вещество повторно растворяли в дихлорметане/метаноле (v:v = 6:1, 30 мл). Полученный раствор концентрировали *in vacuo*, остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ для получения **II-1-a** (16 мг) с выходом 17 %.

Описание

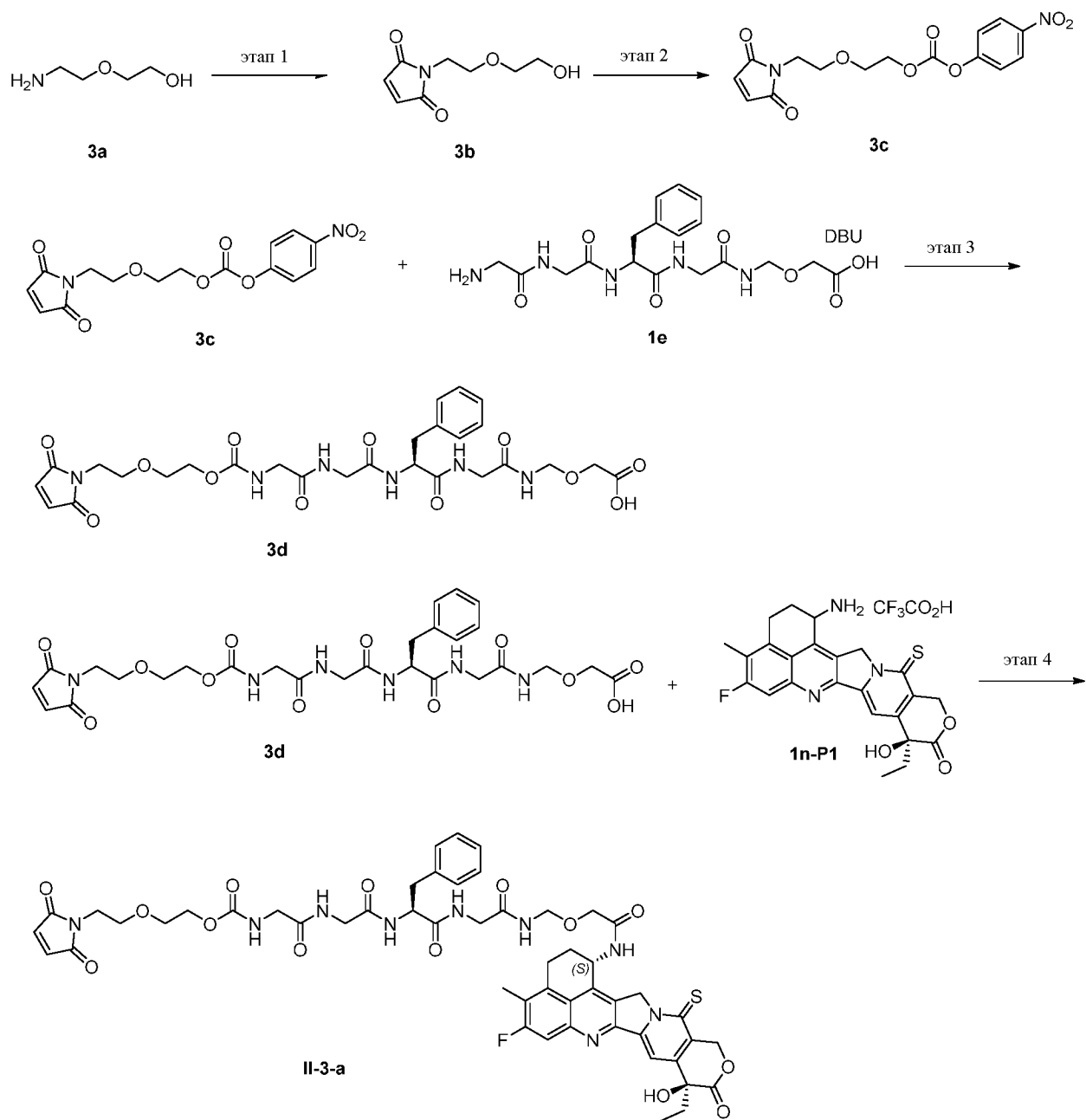
МС-ИЭР: рассчитанное значение для $[M+H]^+$ 1052, полученное значение: 1052.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,65 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 8,28 (t, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,14–8,06 (m, 2H), 8,06 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,28–7,13 (m, 5H), 6,99 (s, 2H), 5,92 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,70–5,60 (m, 1H), 5,53 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,48 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,37 (d, $J = 19,6$ Гц, 1H), 4,68 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,51–4,41 (m, 1H), 4,17–4,04 (m, 2H), 3,72–3,68 (m, 2H), 3,68–3,63 (m, 2H), 3,62–3,58 (m, 1H), 3,58–3,54 (m, 3H), 3,54–3,39 (m, 3H), 3,48–3,43 (m, 2H), 3,19–3,08 (m, 1H), 3,06–2,97 (m, 1H), 2,80–2,70 (m, 1H), 2,70–2,65 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,35–2,28 (m, 3H), 2,27–2,18 (m, 2H), 1,94–1,82 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 1.3



Описание



Этап 1

К раствору **3a** (10,00 г, 95,11 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (100 мл) добавляли малеиновый ангидрид (9,32 г, 95,11 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере N_2 . К реакционной смеси добавляли воду (250 мл) и экстрагировали водную фазу дихлорметаном/изопропанолом ($v:v = 4:1$, 200 мл \times 3). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного **3b** (12,00 г).

Этап 2

4,4'-Динитродифенилкарбонат (16,40 г, 53,95 ммоль) добавляли к раствору неочищенного

О п и с а н и е

3b (4,00 г, 31,70 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (60 мл), нагревали смесь до 30 °С и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (4,18 г, 32,40 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду (600 мл) и экстрагировали водную фазу дихлорметаном (300 мл × 2). Объединенные органические фазы высушивали над безводным натрия сульфатом и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали остаток посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (этилацетат:гексаны = 0–100 %) для получения **3c** (2,40 г) с выходом 13 % за два этапа.

Этап 3

Добавляли **1e** (760 г, 1,13 ммоль) к раствору **3c** (400 г, 1,14 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) и воде (16 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ для получения **3d** (109 мг) с выходом 15 %.

Этап 4

В одностороннюю колбу (10 мл) помещали **1n-P1** (69 мг, 0,12 ммоль), **3d** (110 мг, 0,17 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (44 мг, 0,23 ммоль) и *N,N*-диметилформамид (2,5 мл), после чего по каплям добавляли 2,4,6-триметилпиридин (84 мг, 0,69 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор по каплям добавляли к метил-*трет*-бутиловому эфиру (75 мл), в результате чего образовывался осадок. Суспензию фильтровали, а собранное твердое вещество повторно растворяли в дихлорметане/метаноле (v:v = 6:1, 30 мл). Полученный раствор концентрировали *in vacuo*, остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ для получения **II-3-a** (45 мг) с выходом 35 %.

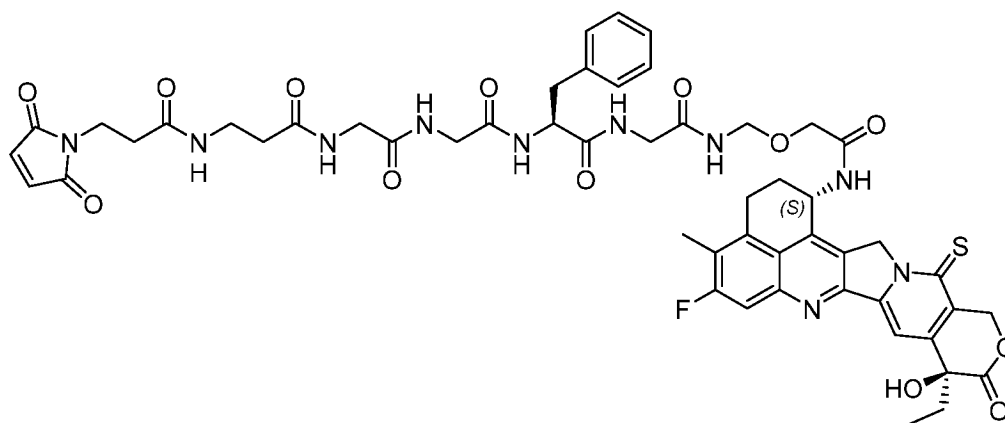
МС-ИЭР: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 1068,4, полученное значение: 1068,9.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,68 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8,62 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 8,31 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 7,38 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,27–7,13 (m, 5H), 6,99 (s, 2H), 5,90 (d, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,70–5,61 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,46 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 5,29 (d, *J* = 19,6 Гц, 1H), 4,67 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,51–4,41 (m, 1H), 4,17–4,04 (m, 2H), 4,02–3,94 (m, 2H), 3,79–3,67 (m, 3H), 3,35–3,20 (m, 1H), 3,20–3,07 (m, 1H), 3,00 (dd, *J* = 14,0, 4,4 Гц, 1H), 2,78–2,65 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25–2,15 (m, 2H),

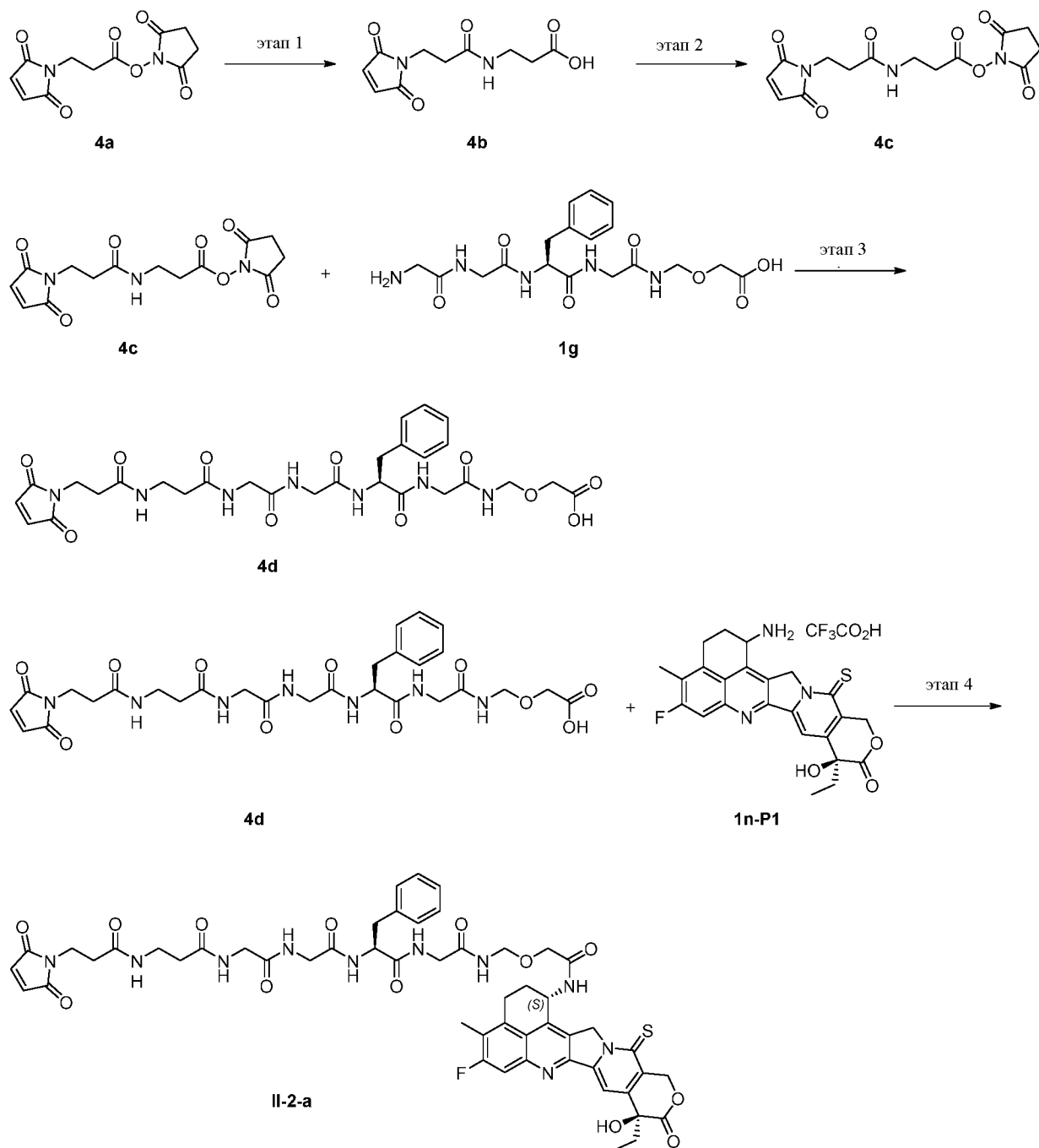
Описание

1,92–1,82 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 1.4



Описание



Этап 1

4a (2,00 г, 7,52 ммоль) и β -аланин (0,67 г, 7,52 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл), охлаждали смесь до 0 °С, затем добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,94 г, 15,03 ммоль). Восстанавливали реакционный раствор до комнатной температуры и непрерывно перемешивали в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл) и экстрагировали водную фазу дихлорметаном/изопропанолом (v:v = 4:1, 250 мл \times 10). Объединенные органические фазы концентрировали, остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (метанол:дихлорметан = 0–100 %) с получением **4b** (2,00 г).

О п и с а н и е

Этап 2

Дициклогексилкарбодиимид (1,85 г, 9,00 ммоль) добавляли к раствору **4b** (1,80 г, 7,50 ммоль) в *N,N*-диизопропилэтиламине (8 мл), перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин, после чего добавляли *N*-гидроксисукцинимид (0,95 г, 8,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат очищали методом препаративной ВЭЖХ для получения **4c** (530 мг) с выходом 21 %.

Этап 3

Добавляли **1e** (0,98 г, 1,50 ммоль) к раствору **4c** (0,50 г, 1,48 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) и воде (16 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ для получения **4d** (42 мг) с выходом 4 %.

Этап 4

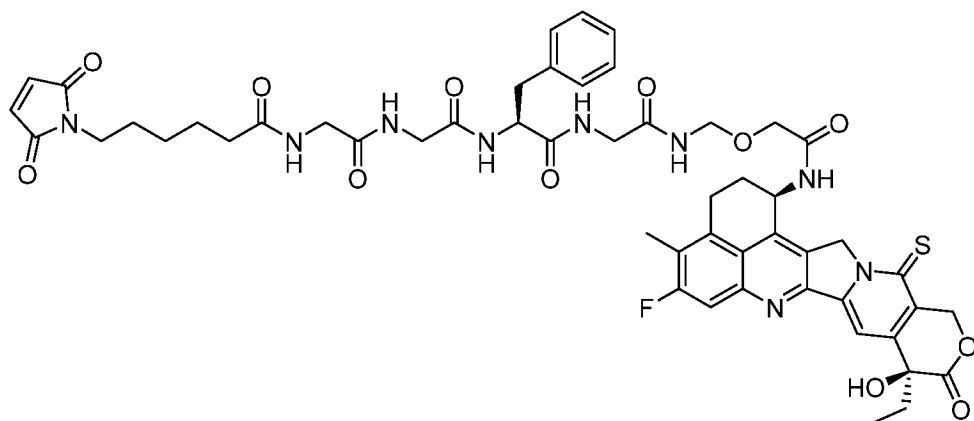
В одностороннюю колбу (10 мл) добавляли **1n-P1** (26 мг, 0,046 ммоль), **4d** (42 мг, 0,065 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (16 мг, 0,083 ммоль) и *N,N*-диметилформамид (1 мл), затем по каплям добавляли 2,4,6-триметилпиридин (32 мг, 0,26 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор по каплям добавляли к метил-*трет*-бутиловому эфиру (30 мл), в результате чего образовывался осадок. Суспензию фильтровали, а собранное твердое вещество повторно растворяли в дихлорметане/метаноле (*v:v* = 6:1, 30 мл). Полученный раствор концентрировали *in vacuo*, остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ для получения **II-2-a** (13 мг) с выходом 26 %.

МС-ИЭР: рассчитанное значение для $[M+H]^+$ 1079,4, полученное значение: 1079,9.

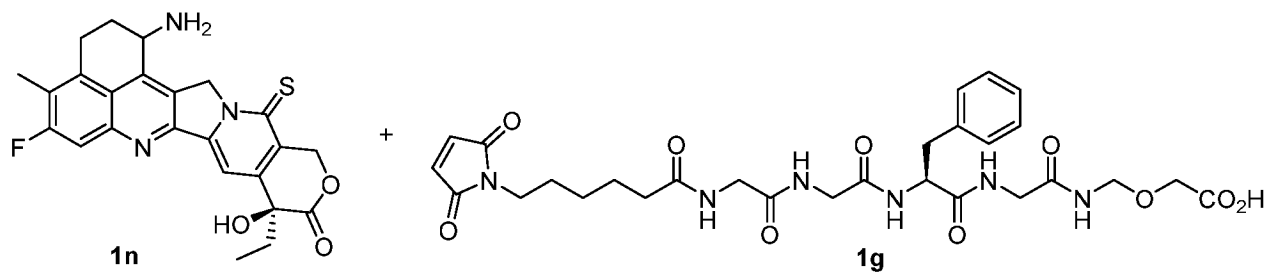
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,68 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 8,63 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,31 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,18 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,03 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,98 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,28–7,13 (m, 5H), 6,98 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,90 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,70–5,60 (m, 1H), 5,56–5,45 (m, 2H), 5,36 (d, $J = 19,6$ Гц, 1H), 4,68 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,53–4,42 (m, 1H), 4,18–4,04 (m, 2H), 3,78–3,64 (m, 5H), 3,62–3,52 (m, 4H), 3,22–3,14 (m, 1H), 3,06–2,97 (m, 1H), 2,80–2,70 (m, 1H), 2,68–2,65 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,34–2,16 (m, 6H), 1,92–1,82 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Описание

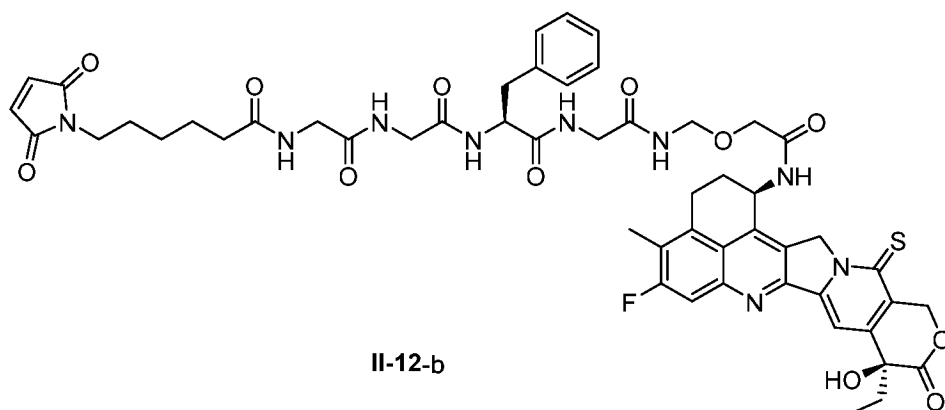
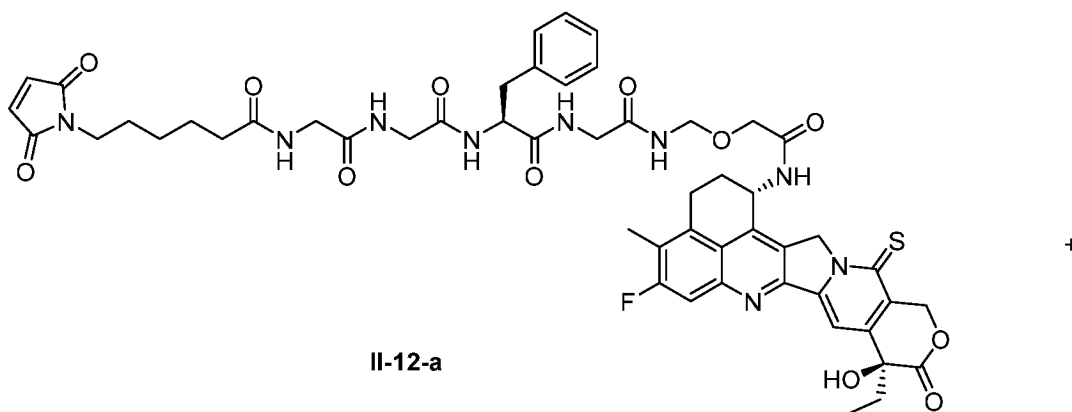
Пример 1.5



Описание



этап 1



Этап 1

В защитной атмосфере азота и при 0 °С **1n** (24,00 мг, 0,053 ммоль) и **1g** (32,78 мг, 0,053 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл) с последующим добавлением

Описание

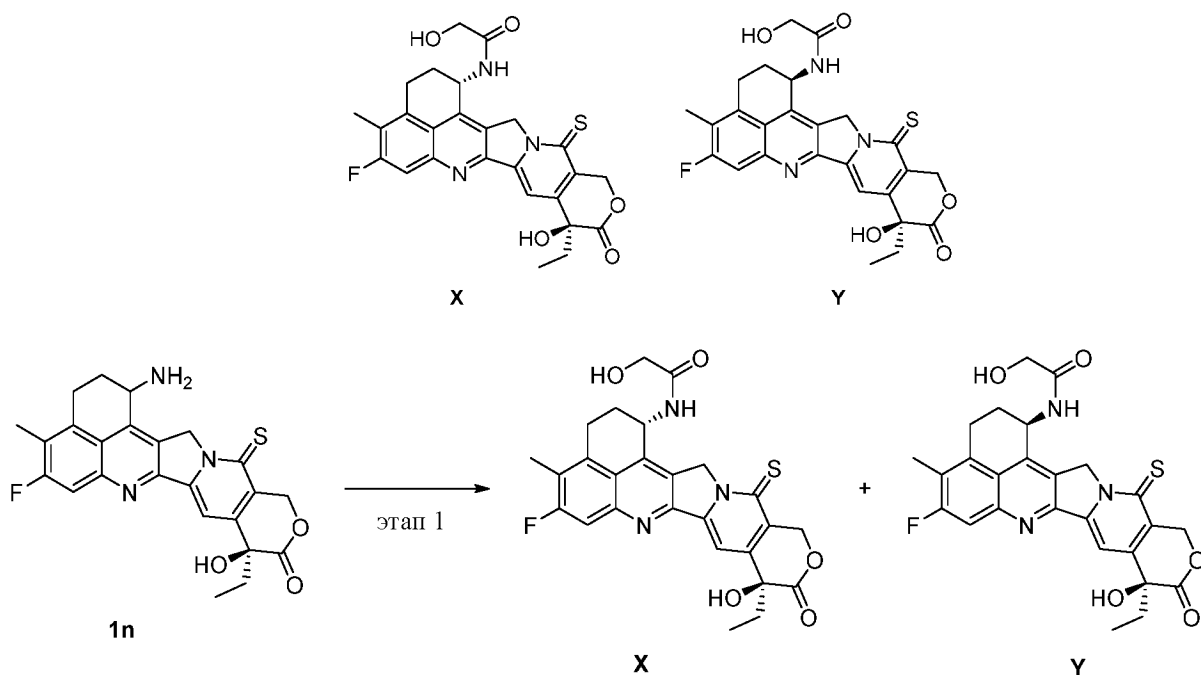
раствора *N,N*-диизопропилэтиламина (17,10 мг, 0,0133 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,4 мл) и раствора *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (24,20 мг, 0,064 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,6 мл), полученную реакционную смесь выдерживали при 0 °С и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ для получения **II-12-a** (16 мг) и **II-12-b** (19 мг) с общим выходом 64 %.

II-12-b:

МС-ИЭР: рассчитанное значение для $[M+H]^+$ 1050,4, полученное значение: 1050,3.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,71–8,61 (m, 2H), 8,31 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,07 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,00 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,82 (dd, $J = 10,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,28–7,13 (m, 6H), 6,99 (s, 2H), 6,70 (br s, 1H), 5,92 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,70–5,61 (m, 1H), 5,52 (d, $J = 17,2$ Гц, 2H), 5,37 (d, $J = 19,6$ Гц, 1H), 4,68 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,51–4,41 (m, 1H), 4,18–4,04 (m, 2H), 3,77–3,50 (m, 7H), 3,32–3,20 (m, 1H), 3,20–3,08 (m, 1H), 3,07–2,96 (m, 1H), 2,82–2,71 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,26–2,15 (m, 2H), 2,09 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,96–1,82 (m, 2H), 1,52–1,39 (m, 4H), 1,25–1,10 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 1.6



Этап 1

В однокорную колбу (25 мл) добавляли **1n** (20 мг, 0,04 ммоль) и раствор гликолевой

О п и с а н и е

кислоты в *N,N*-диметилформамиде (2,00 мл, 0,032 ммоль, 1,2 мг/мл), смесь охлаждали до 0 °С, затем добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (11 мг, 0,08 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (16 мг, 0,04 ммоль), перемешивали реакционную смесь в течение 0,5 ч. Добавляли следующую порцию раствора гликолевой кислоты в *N,N*-диметилформамиде (1,2 мг/мл, 0,20 мл, 0,003 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (1 мг), перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли этилацетат (80 мл). Органическую фазу последовательно промывали 0,5 н. раствором $\text{HCl}_{(\text{водным})}$ (5 мл \times 1), насыщенным раствором натрия бикарбоната (10 мл \times 2) и насыщенным рассолом (10 мл \times 5). Высушивали органическую фазу над безводным натрия сульфата и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали остаток методом препаративной ТСХ (метанол:дихлорметан) для получения **X** (2 мг) и **Y** (5 мг) с общим выходом 34 %.

X:

МС-ИЭР: рассчитанное значение для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510, полученное значение: 510.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,54 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,92 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,69–5,60 (m, 1H), 5,53 (d, $J = 20,4$ Гц, 1H), 5,52 (d, $J = 16,4$ Гц, 1H), 5,35 (d, $J = 20,0$ Гц, 1H), 4,15–3,98 (m, 2H), 3,30–3,22 (m, 1H), 3,19–3,09 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,26–2,14 (m, 2H), 1,96–1,84 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Y:

МС-ИЭР: рассчитанное значение для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510, полученное значение: 510.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,54 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,92 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,69–5,62 (m, 1H), 5,62–5,56 (m, 1H), 5,55–5,47 (m, 2H), 5,33 (d, $J = 20,0$ Гц, 1H), 4,16–3,98 (m, 2H), 3,30–3,20 (m, 1H), 3,16–3,07 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,26–2,15 (m, 2H), 1,95–1,85 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 2

Метод получения конъюгатов антитело-лекарственное средство

Описание

Антитело диализовали в 50 мМ буферном растворе РВ (рН $7,4 \pm 0,1$) для получения промежуточного продукта антитела. К 20 мг промежуточного продукта антитела добавляют 0,2 мл 10 мМ маточного раствора диэтилентриаминопентауксусной кислоты (ДТРА) до конечной концентрации ДТРА 1 мМ; добавляют 10 мМ маточный раствор трис(2-карбоксиил)фосфина гидрохлорида (ТСЕР), при этом молярное соотношение восстанавливающего агента ТСЕР к антителу должно составлять (2,4–2,6)/1,0; добавляют в реакционную систему 50 мМ буферный раствор РВ (рН $7,4 \pm 0,1$) до конечного объема 2 мл. После тщательного перемешивания помещали реакционную систему в смеситель с постоянной температурой, температура реакции восстановления 25 ± 2 °С, скорость вращения 400 об/мин, время реакции восстановления 120–150 мин. После восстановления в каждую реакционную систему последовательно добавляли соответствующее количество 5 мМ маточного раствора линкер-цитотоксическое вещество на ледяной бане, при этом молярное отношение линкера к антителу составляло (8,0–10,0)/1,0. После тщательного перемешивания помещали реакционную систему в смеситель с постоянной температурой, температура реакции связывания 25 ± 2 °С, скорость вращения 400 об/мин, время реакции соединения 60–90 мин. После связывания образец ADC диализовали в диализат (20 мМ His/His-HCl, рН $6,0 \pm 0,1$) с использованием центрифужной пробирки для ультрафильтрации с получением исходного раствора ADC, который разделяли на аликвоты и хранили при -80 °С.

Соединения линкер-цитотоксическое вещество	Антитело	Конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC)
П-1-а (пример 1.2)	Трастузумаб	Трастузумаб ADC I-1-а
П-2-а (пример 1.4)	Трастузумаб	Трастузумаб ADC I-2-а
П-3-а (пример 1.3)	Трастузумаб	Трастузумаб ADC I-3-а
П-12-а (пример 1.1)	Трастузумаб	Трастузумаб ADC I-12-а
П-12-б (пример 1.5)	Трастузумаб	Трастузумаб ADC I-12-б
П-1-а (пример 1.2)	Антитело TROP2	Антитело TROP2 ADC I-I-а

Примерные последовательности антител TROP2 могут включать LCDR1-3 в вариабельной области легкой цепи VL и HCDR1-3 в вариабельной области тяжелой цепи VH, где указанная VH может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 17, а указанная VL может включать аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID №: 18.

Пример 3

О п и с а н и е

Анализ антипролиферации *in vitro* в опухолевых клетках человека

Брали клетки рака молочной железы человека SK-BR-3 или клетки рака желудка NCI-N87 в логарифмической фазе роста, ресуспендировали в полной среде, доводили до соответствующей концентрации и добавляли в 96-луночные планшеты для культивирования клеток по 100 мкл/лунка. Планшеты с клеточными культурами помещали в CO₂-инкубатор (37 °C, 5 % CO₂) на ночь. Суспензию клеток помещали в 96 лунок одного из планшетов и анализировали методом CTG (набор для анализа CellTiter Glo, Promega, G7558) перед добавлением испытуемых образцов в качестве значения G₀.

Соединение линкер-цитотоксическое вещество настоящей заявки получено в соответствии со способом примера 1 настоящей заявки, а соединение антитело-лекарственное средство (ADC) настоящей заявки получено в соответствии со способом примера 2 настоящей заявки. Например, соединение II-1 линкер-цитотоксическое вещество может быть получено в соответствии со способом примера 1 настоящей заявки и соединено с любым антителом (например, антителом к HER2) в соответствии со способом примера 2 настоящей заявки для получения ADC I-1. Образцы контрольной группы могут быть приготовлены с учетом связывания с любым антителом (например, антителом HER2) со ссылкой на пример 2 настоящей заявки.

Градиентное разведение рабочего раствора исследуемого ADC добавляли в планшеты с клеточными культурами с помощью HP D300 в двух повторностях, начиная с конечной концентрации ADC 1 мкМ с 4-кратным градиентным разведением для получения в общей сложности 9 концентраций. После инкубации в в CO₂-инкубаторе (37 °C, 5 % CO₂) в течение 120 ч, планшеты с клеточными культурами извлекали, уравнивали до комнатной температуры и определяли показания люминесценции с помощью набора для анализа CellTiter Glo (Promega, G7558) и многофункционального считывающего устройства для микропланшетов (PerkinElmer, EnVision), строили кривые ингибирования и рассчитывали значения IC₅₀ и GI₅₀ с помощью XLFit.

Таблица 1 Ингибирующая активность в отношении пролиферации опухолевых клеток человека *in vitro*

Линия клеток	NCI-N87		
	Наибольшая	Абсолютное	GI ₅₀

О п и с а н и е

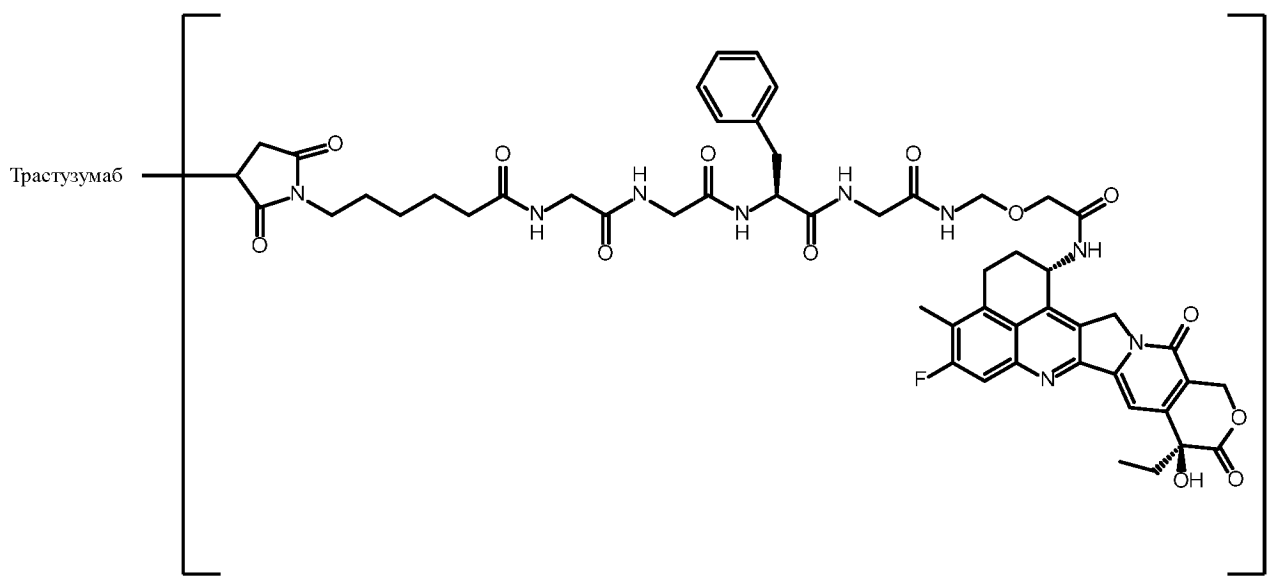
Соединения	степень ингибирования (%)	значение IC ₅₀ (нМ)	(нМ)
Контрольное ADC1	65,28	17,2	6,4
Трастузумаб ADC I-1-a	93,43	3,8	3,3
Трастузумаб ADC I-2-a	84,85	19,8	11,8
Трастузумаб ADC I-3-a	96,23	6,3	4,6
Трастузумаб ADC I-12-a	93,77/92,17	4,4/12,7	4,6/11,4

Таблица 2 Анализ активности ингибирования пролиферации опухолевых клеток *in vitro*

Линия клеток Соединения	SK-BR-3		
	Наибольшая степень ингибирования (%)	Абсолютное значение IC ₅₀ (нМ)	GI ₅₀ (нМ)
Контрольное ADC1	84,99	5	4
Трастузумаб ADC I-1-a	92,53	8	9
Трастузумаб ADC I-2-a	98,94	4	5
Трастузумаб ADC I-3-a	91,74	6	3
Трастузумаб ADC I-12-a	92,52/99,60	7/21	8/20

Как показано в таблицах 1 и 2, согласно результатам анализа активности, ADC, приготовленные из соединений настоящей заявки, проявляют определенную противоопухолевую активность и превосходят контрольное ADC1. Структура контрольного ADC1 может быть представлена следующей формулой:

Описание



Анализ антипролиферации *in vitro* в опухолевых клетках человека

Опухолевые клетки человека в логарифмической фазе роста собирали, гидролизовали, ресуспендировали в свежей полной среде и доводили до соответствующей концентрации, а затем добавляли в 96-луночные планшеты для культивирования клеток по 100 мкл/лунка. Планшеты с клеточными культурами помещали в CO₂-инкубатор (37 °C, 5 % CO₂) на ночь. На следующий день в соответствующие лунки планшетов с клеточными культурами добавляли различные концентрации испытуемых образцов ADC (максимальная конечная концентрация 1 мкМ, 4-кратное градиентное разведение) или буферный раствор в качестве контроля и продолжали инкубировать в CO₂-инкубаторе в течение 120 ч. Планшеты уравнивали до комнатной температуры и определяли показания люминесценции с помощью набора для анализа CellTiter Glo (Promega, G7558) и многофункционального считывающего устройства для микропланшетов (Enspire 2300, PerkinElmer). Степень ингибирования клеток рассчитывали по следующей формуле: степень ингибирования (%) = $(1 - (RLU_{ADC} - RLU_{холостой\ образец}) / (RLU_{буферный\ раствор} - RLU_{холостой\ образец})) \times 100\%$. XLFit использовали для построения кривой ингибирования и расчета значения IC₅₀ (см. таблицу 3). Результаты эксперимента показали, что ингибирующая активность антитела TROP2 ADC I-I-a была значительно выше, чем у контрольного ADC2, в отношении нескольких линий опухолевых клеток с различными уровнями экспрессии мишеней (см. таблицу 3).

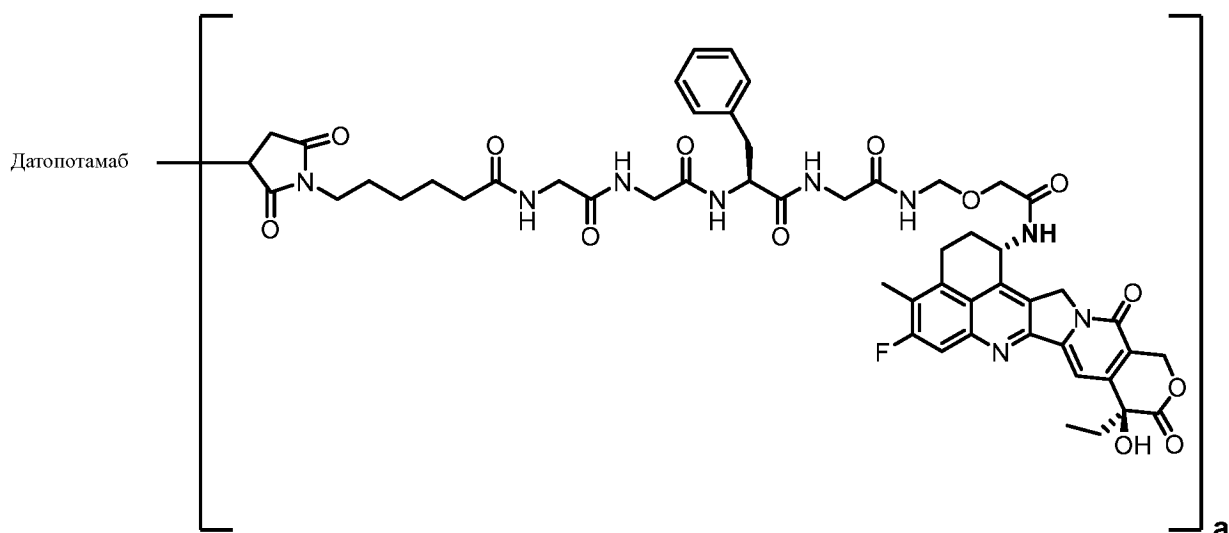
Таблица 3. Ингибирующая активность в отношении пролиферации опухолевых клеток

Описание

человека *in vitro*

Линия клеток	Антитело TROP2 ADC I-I-a IC ₅₀ (нМ)	Контрольное ADC2 IC ₅₀ (нМ)
Fadu	0,3	2,4
BxPC-3	0,8	2,0
Calu-3	2,3	27,5
MDA-MB-468	3,9	82,0
COLO205	6,2	651,4
NCI-N87	8,9	806,8
Calu-6	10,8	675,1
MDA-MB-231	43,7	> 1000
MCF-7	107,1	> 1000

Как показано в таблице 3, по результатам анализа активности, ADC, приготовленные из соединений настоящей заявки, проявляют превосходную противоопухолевую активность и превосходят контрольное ADC2. Структура контрольного ADC2 может быть представлена следующей формулой:



Пример 4

Анализ противоопухолевой эффективности *in vivo*

О п и с а н и е

Собирали клетки рака желудка NCI-N87 с высоким уровнем экспрессии мишени в логарифмической фазе роста, подсчитывали, доводили до соответствующей концентрации, ресуспендировали в смеси 1:1 бессывороточной среды и матригеля (Corning 356234) на льду и инокулировали голым мышам BALB/c подкожно в правую часть спины, по 200 мкл каждой. После того как опухоли вырастали до измеримого диапазона, измеряли длинный и короткий диаметры каждой опухоли с помощью штангенциркуля и рассчитывали объем опухоли по следующей формуле: $V = (a \times b^2)/2$, где «а» представляет собой длинный диаметр опухоли, а «b» – короткий диаметр опухоли.

Когда средний объем опухоли увеличивался до 100–200 мм³, животных распределяли по группам в зависимости от объема опухоли методом случайных блоков. Голым мышам с опухолями вводили однократно контрольный растворитель (физиологический раствор) или различные дозы ADC (3 мг/кг или 10 мг/кг) через хвостовую вену. Два раза в неделю измеряли длину и короткий диаметр опухоли, а также регистрировали массу животного. Рассчитывали объем опухоли в каждой группе. Скорость ингибирования роста опухоли TGI рассчитывали по следующей формуле: $TGI = 100 \% \times [1 - (TV_{tT} - TV_{0T}) / (TV_{tC} - TV_{0C})]$. Где (TV_{tT} – объем опухоли в группе введения лекарственного препарата в день измерения, TV_{0T} – объем опухоли в группе введения лекарственного препарата на момент деления на группы; TV_{tC} – объем опухоли в группе контрольного растворителя в день измерения, TV_{0C} – объем опухоли в группе контрольного растворителя на момент деления на группы (см. таблицу 4).

Таблица 4. Степень ингибирования роста подкожного ксенотрансплантата NCI-N87 на модели голых мышей

Соединения	Дозировка	Ингибирование роста опухоли TGI (%)
Контрольное ADC1	3 мг/кг	56 %
Контрольное ADC1	10 мг/кг	108 %
Трастузумаб ADC I-1-a	3 мг/кг	71 %
Трастузумаб ADC I-1-a	10 мг/кг	111 %
Трастузумаб ADC I-3-a	3 мг/кг	67 %
Трастузумаб ADC I-2-a	3 мг/кг	80 %

По результатам анализа все ADC, приготовленные из соединений настоящей заявки, показали определенную противоопухолевую активность *in vivo* и могли продемонстрировать значительно более сильную противоопухолевую активность по сравнению с контрольным ADC1. Голые мыши с опухолями хорошо переносили вышеуказанные лекарственный препараты, и никаких симптомов, таких как потеря массы, не наблюдалось.

Анализ противоопухолевой эффективности *in vivo*

Собирали клетки рака легких человека Calu-6 с низкой экспрессией мишени в логарифмической фазе роста, подсчитывали и ресуспендировали в культуральной среде EMEM, довели концентрацию клеток до 5×10^7 клеток/мл и помещали на лед перед использованием. Клетки вводили подкожно самкам голых мышей BALB/c с помощью шприца, и каждому животному инокулировали 100 мкл (5×10^6 клеток/животное) для создания модели ксенотрансплантата опухоли голый мыши Calu-6.μ После того как опухоли вырастали до измеримого диапазона, измеряли длинный и короткий диаметры каждой опухоли с помощью штангенциркуля, рассчитывали объем опухоли по следующей формуле: $V = (a \times b^2)/2$, где a – длинный диаметр опухоли, b – короткий диаметр опухоли.

Когда средний объем опухоли вырос до 150 мм^3 , животных рандомизировали на разные группы в зависимости от объема и массы опухоли. Голым мышам с опухолями вводили контрольный растворитель (физиологический раствор) или различные дозы ADC (3 мг/кг или 10 мл/кг) через хвостовую вену один раз в неделю, всего 3 раза. Два раза в неделю измеряли длинный и короткий диаметры опухоли и регистрировали массу тела животных. Рассчитывали объем опухоли в каждой группе и степень ингибирования роста опухоли TGI по следующей формуле: $TGI = 100 \% \times [1 - (TVt_T - TV0_T)/(TVt_C - TV0_C)]$. Где $(TVt_T - \text{объем опухоли в группе введения лекарственного препарата в день измерения, } TV0_T - \text{объем опухоли в группе введения лекарственного препарата на момент деления на группы; } TVt_C - \text{объем опухоли в группе контрольного растворителя в день измерения, } TV0_C - \text{объем опухоли в группе контрольного растворителя на момент деления на группы. Степень$

О п и с а н и е

ингибирования роста опухоли в конце эксперимента представлена в таблице 5.

Результаты эксперимента показали, что антитело TROP2 ADC I-I-a ингибировало рост подкожной ксенотрансплантатной опухоли Calu-6 как в дозах 3 мг/кг, так и в дозах 10 мг/кг, и все ингибирующие эффекты превосходили контрольное ADC2, вводимый в дозе 10 мг/кг.

Таблица 5. Степень ингибирования роста подкожного ксенотрансплантата Calu-6 на модели голых мышей

Соединения	Антитело TROP2 ADC I-I-a		Контрольное ADC2
	(3 мг/кг)	(10 мг/кг)	(10 мг/кг)
Ингибирование роста опухоли TGI (%)	33,3 %	78,0 %	21,8 %

Пример 5

Анализ ингибирования пролиферации клеток

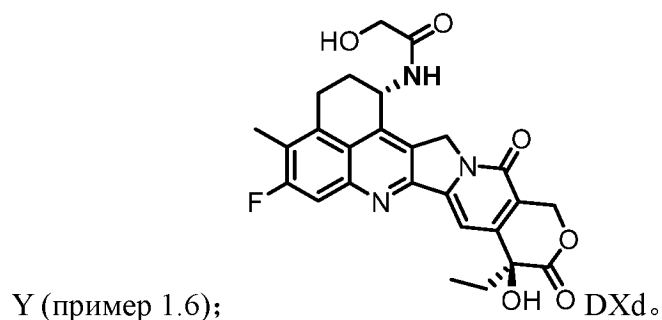
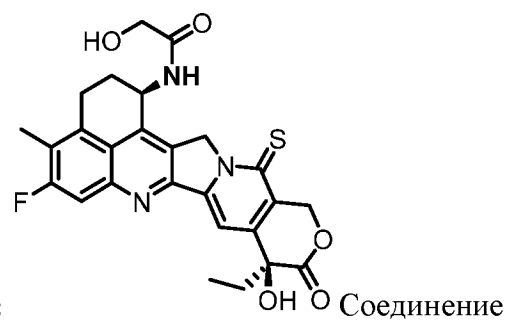
Клетки линии KPL-4 в логарифмической фазе роста собирали и повторно суспендировали свежей полной средой для культивирования клеток RPMI1640, доводя их удельное содержание до 2×10^4 клеток/мл после подсчета клеток. Клетки инокулировали в 96-луночные планшеты для культивирования клеток в объеме 100 мкл/лунка и помещали на ночь в CO₂-инкубатор (37 °C, 5 % CO₂). На следующий день извлекали один из планшетов с клеточной культурой, уравнивали при комнатной температуре и добавляли в лунки планшета по 100 мкл/лунка предварительно уравновешенного при комнатной температуре и равномерно перемешиваемого реактива CellTiter-Glo (Promega, США). Выдерживали планшет в темноте в течение 30 мин, а затем с помощью считывающего устройства для микропланшетов определяли величину люминесценции (обозначена величиной G₀). Извлекали остальные планшеты с клеточной культурой и добавляли в соответствующие лунки исследуемые соединения в различных концентрациях или ДМСО (конечная концентрация 0,5 %). После инкубации в течение 72 ч в CO₂-инкубаторе планшеты с клеточной культурой уравнивали

Описание

при комнатной температуре и проверяли клетки на жизнеспособность с помощью реактива CellTiter-Glo, как описано выше (обозначена величиной G_3).

Скорость пролиферации клеток рассчитывали по следующей формуле: Скорость пролиферации клеток (%) = (среднее значение G_3 соединения – среднее значение G_0)/(среднее значение G_3 ДМСО – среднее значение G_0) \times 100. С помощью ПО GraphPad Prism строили кривые ингибирования и получали значения величины GI_{50} (показаны в приведенной ниже таблице).

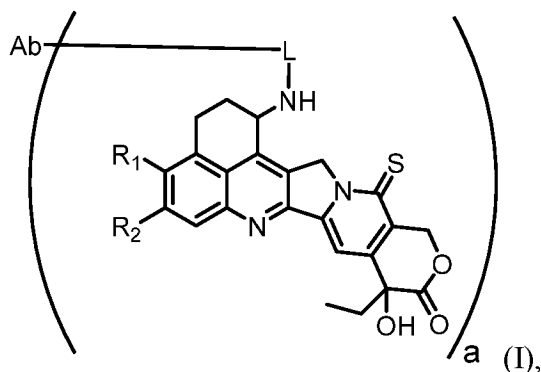
Соединения	GI_{50} (нМ)
X (пример 1.6)	13,9
Y (пример 1.6)	10,3
DXd	72



Вышеизложенное подробное описание приведено в качестве пояснения и примера и не предназначено для ограничения объема прилагаемой формулы изобретения. Многочисленные вариации вариантов осуществления изобретения, представленных в данной заявке, будут очевидны специалистам в данной области техники, и они сохраняются в пределах объема прилагаемой формулы изобретения и эквивалентных вариантов ее осуществления.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Конъюгат лиганда, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где конъюгат лиганда включает структуру, представленную в формуле (I):



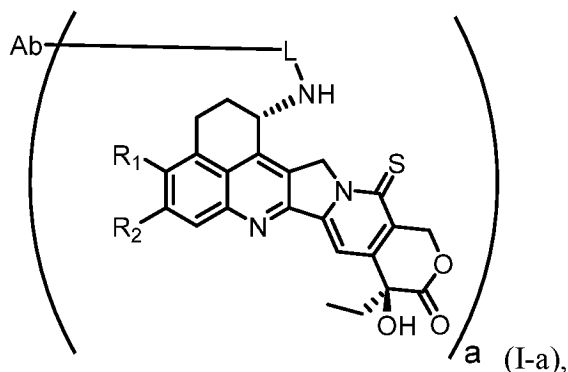
где R_1 и R_2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_8 галоалкила и необязательно замещенного C_1 - C_8 дейтерированного алкила;

или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

L представляет собой необязательно замещенный линкер,

Ab представляет собой лиганд, «a» представляет собой число больше 0 и «a» представляет собой десятичное или целое число.

2. Конъюгат лиганда, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где конъюгат лиганда включает структуру, представленную в формуле (I-a):



где R_1 и R_2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_8

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

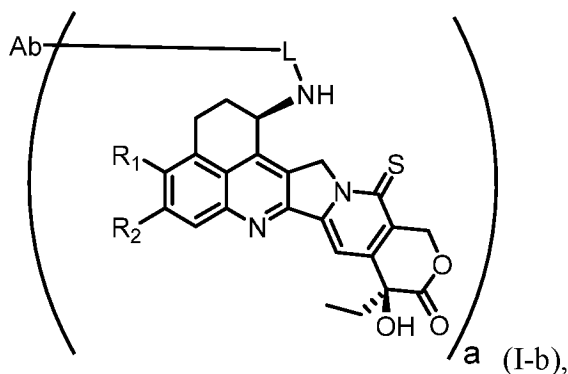
галоалкила и необязательно замещенного C₁-C₈ дейтерированного алкила;

или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

L представляет собой необязательно замещенный линкер,

Ab представляет собой лиганд, «a» представляет собой число больше 0 и «a» представляет собой десятичное или целое число.

3. Конъюгат лиганда, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где конъюгат лиганда включает структуру, представленную в формуле (I-b):



где R₁ и R₂ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₁-C₈ галоалкила и необязательно замещенного C₁-C₈ дейтерированного алкила;

или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

L представляет собой необязательно замещенный линкер,

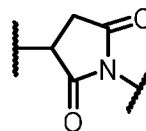
Ab представляет собой лиганд, «a» представляет собой число больше 0 и «a» представляет собой десятичное или целое число.

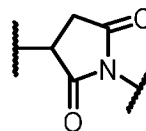
4. Конъюгат лиганда по любому из пп. 1–3, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

где L представляет собой линкер $-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-$.

5. Конъюгат лиганда по п.4, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,



где L_1 представляет собой необязательно замещенный , и L_1 непосредственно связан с Ab.

6. Конъюгат лиганда по любому из пунктов 4–5, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_2 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$, необязательно замещенного $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ и необязательно замещенного $-(CH_2)_p-C(O)-$,

X_1 выбран из группы, состоящей из $-O-$, необязательно замещенного $-C(O)-NH-$, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила и необязательно замещенного алифатического циклила,

где m_1 , m_2 и n каждый независимо выбран из целых чисел, по меньшей мере, равных 0, а p представляет собой целое число, выбранное из диапазона от 2 до 8.

7. Конъюгат лиганда по п. 6, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_2 представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$.

8. Конъюгат лиганда по любому из пп. 6–7, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где n равно 2.

9. Конъюгат лиганда по п. 6, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер и диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,
-

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

где L_2 представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$.

10. Конъюгат лиганда по п. 9, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X_1 выбран из группы, состоящей из -O- и необязательно замещенного -C(O)-NH-.

11. Конъюгат лиганда по любому из пп. 9–10, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где $m1$ равно 2.

12. Конъюгат лиганда по любому из пп. 9–11, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где $m2$ равно 2.

13. Конъюгат лиганда по п. 9, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X_1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

14. Конъюгат лиганда по п. 13, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X_1 представляет собой необязательно замещенный фенил.

15. Конъюгат лиганда по п. 13, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X_1 представляет собой необязательно замещенный пиридинил.

16. Конъюгат лиганда по любому из пп. 13–15, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

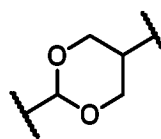
где $m1$ равно 0.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

17. Конъюгат лиганда по любому из пп. 13–16, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где m_2 равно 1.

18. Конъюгат лиганда по п. 9, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X_1 представляет собой необязательно замещенный



19. Конъюгат лиганда по п. 9, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где X_1 представляет собой необязательно замещенный циклогексил.

20. Конъюгат лиганда по любому из пп. 18–19, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где m_1 равно 1.

21. Конъюгат лиганда по любому из пп. 18–20, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где m_2 равно 0.

22. Конъюгат лиганда по п. 6, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где L_2 представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2)_p-C(O)-$.

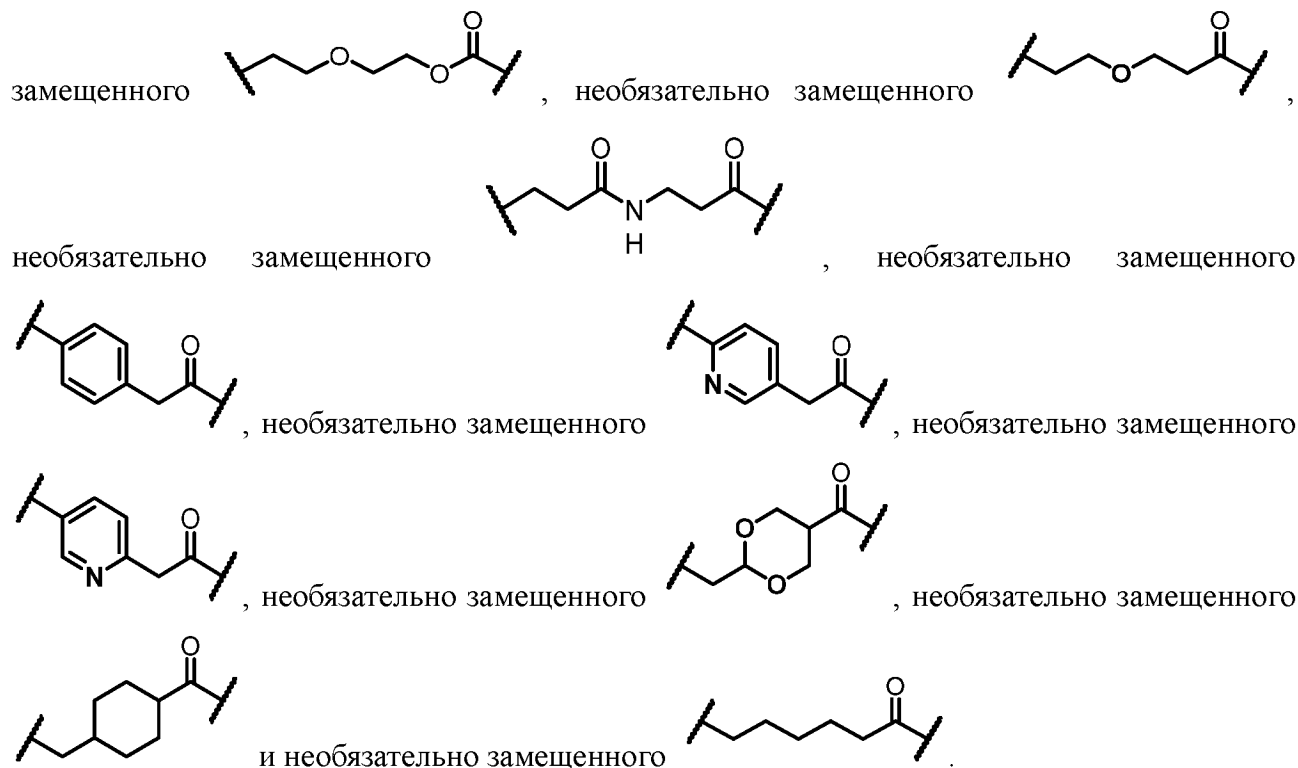
23. Конъюгат лиганда по п. 22, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где p равно 5.

24. Конъюгат лиганда по любому из пп. 4–23, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер,

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L₂ представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно



25. Конъюгат лиганда по любому из пп. 4–24, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где L₃ представляет собой пептидный остаток.

26. Конъюгат лиганда по любому из пп. 4–25, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где L₃ представляет собой пептидный остаток, состоящий из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из фенилаланина, изолейцина, лейцина, триптофана, валина, метионина, тирозина, аланина, треонина, гистидина, серина, глутамина, аргинина, лизина, аспарагина, глутамата, пролина, цитруллина, аспартата и глицина.

27. Конъюгат лиганда по любому из пп. 4–26, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где L₃ представляет собой пептидный остаток, состоящий из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из глицина, фенилаланина, валина и цитруллина.

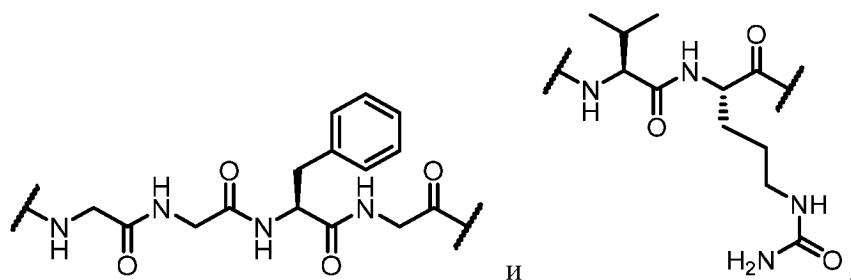
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

28. Конъюгат лиганда по любому из пп. 4–27, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_3 представляет собой пептидный остаток, выбранный из группы, состоящей из -глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Phe-Gly-), -глицин-глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Gly-Phe-Gly-) и -валин-цитруллин- (-Val-Cit-).

29. Конъюгат лиганда по любому из пп. 4–28, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

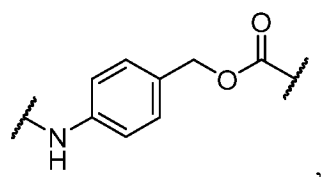
где L_3 представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из



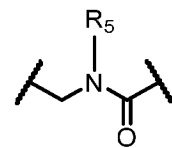
30. Конъюгат лиганда по любому из пп. 4–29, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_4 представляет собой необязательно замещенный $-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-$,

L_{4a} отсутствует или L_{4a} представляет собой необязательно замещенный



L_{4b} отсутствует или L_{4b} представляет собой необязательно замещенный

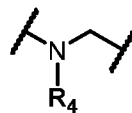


R_4 и R_5 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного алкила.

31. Конъюгат лиганда по п. 30, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

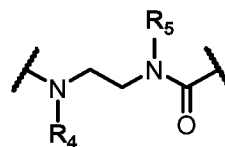
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

L₄ представляет собой необязательно замещенный



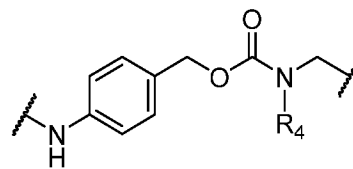
32. Конъюгат лиганда по п. 30, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L₄ представляет собой необязательно замещенный



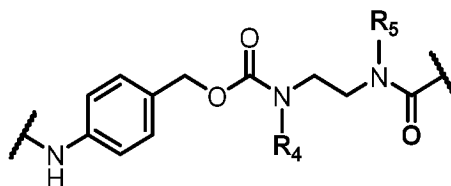
33. Конъюгат лиганда согласно п. 30, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L₄ представляет собой необязательно замещенный



34. Конъюгат лиганда по п. 30, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L₄ представляет собой необязательно замещенный



35. Конъюгат лиганда по любому из пп. 30–34, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где R₄ выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

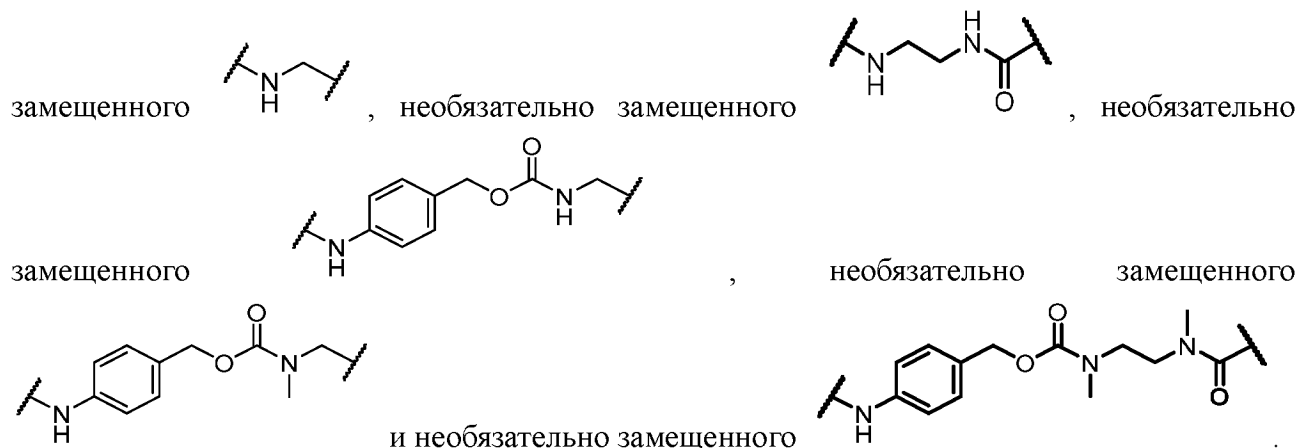
36. Конъюгат лиганда по любому из пп. 30–35, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где R₅ выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

37. Конъюгат лиганда по любому из пп. 4–36, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,
-

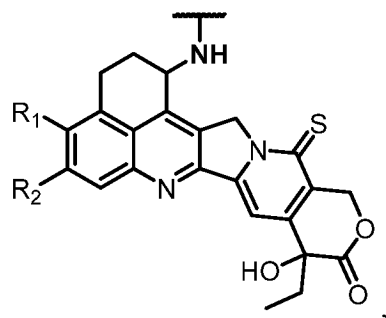
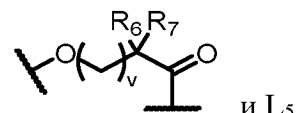
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

где L₄ представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно



38. Конъюгат лиганда по любому из пп. 4–37, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L₅ представляет собой необязательно замещенный непосредственно связан со следующей структурой:

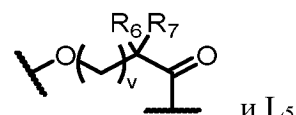


R₆ и R₇ каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила, или R₆ и R₇ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

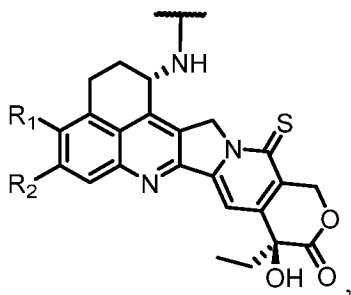
где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

39. Конъюгат лиганда по любому из пп. 4–38, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L₅ представляет собой необязательно замещенный непосредственно связан со следующей структурой:



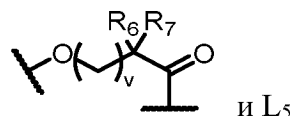
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я



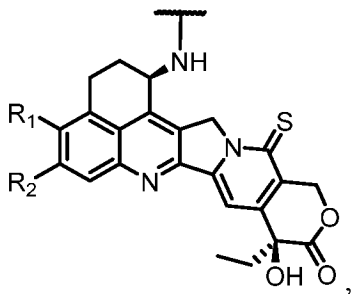
R_6 и R_7 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила, или R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

40. Конъюгат лиганда по любому из пп. 4–39, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,



где L_5 представляет собой необязательно замещенный непосредственно связан со следующей структурой:



R_6 и R_7 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила, или R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

41. Конъюгат лиганда по любому из пп. 38–40, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

где R_6 представляет собой водород.

42. Конъюгат лиганда по любому из пп. 38–40, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R_6 представляет собой необязательно замещенный метил.

43. Конъюгат лиганда по п. 42, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R_6 представляет собой фторзамещенный метил.

44. Конъюгат лиганда по любому из пп. 42–43, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R_6 представляет собой трифторметил.

45. Конъюгат лиганда по любому из пп. 38–40, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R_6 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

46. Конъюгат лиганда по п. 45, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R_6 представляет собой необязательно замещенный циклопропил.

47. Конъюгат лиганда по любому из пп. 38–46, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R_7 представляет собой водород.

48. Конъюгат лиганда по любому из пп. 38–40, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклопропил.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

49. Конъюгат лиганда по п. 48, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где R₆ и R₇ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклобутил.

50. Конъюгат лиганда по любому из пп. 38–49, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер и диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

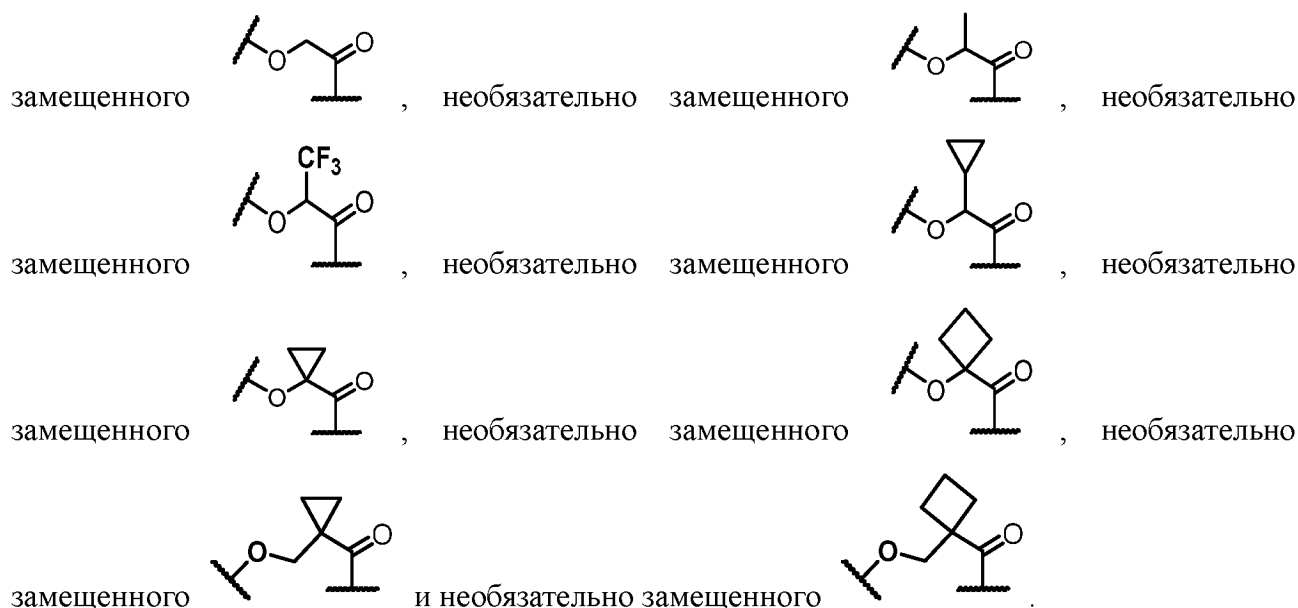
где v равно 0.

51. Конъюгат лиганда по любому из пп. 38–49, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер и диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где v равно 1.

52. Конъюгат лиганда по любому из пп. 4–51, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L₅ представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно



53. Конъюгат лиганда по любому из пп. 1–52, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

где Ab представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

54. Конъюгат лиганда по п. 53, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где антитело выбрано из группы, состоящей из мышинового антитела, химерного антитела, гуманизированного антитела и полностью человеческого антитела.

55. Конъюгат лиганда по любому из пп. 53–54, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где антитело представляет собой моноклональное антитело.

56. Конъюгат лиганда по п. 53, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где, антигенсвязывающий фрагмент выбран из группы, состоящей из Fab, Fab', Fv фрагмента, F(ab')₂, F(ab)₂, scFv, di-scFv, VHH и dAb.

57. Конъюгат лиганда по любому из пп. 1–56, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где Ab включает антитела к HER2 и/или антитела к TROP2.

58. Конъюгат лиганда по любому из пп. 1–57, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где Ab включает HCDR1, HCDR2 и HCDR3 переменных областей тяжелой цепи, аминокислотная последовательность HCDR1 показана в SEQ ID №: 1, аминокислотная последовательность HCDR2 показана в SEQ ID №: 2, а аминокислотная последовательность HCDR3 показана в SEQ ID №: 3.

59. Конъюгат лиганда по любому из пп. 1–58, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где Ab включает LCDR1, LCDR2 и LCDR3 переменные области легкой цепи,

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

аминокислотная последовательность LCDR1 показана в SEQ ID №: 4, аминокислотная последовательность LCDR2 показана в SEQ ID №: 5, а аминокислотная последовательность LCDR3 показана в SEQ ID №: 6.

60. Конъюгат лиганда по любому из пп. 1–59, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где Ab включает переменную область тяжелой цепи, а аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи показана в SEQ ID №: 7.

61. Конъюгат лиганда по любому из пп. 1–60, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где Ab включает переменную область легкой цепи, а аминокислотная последовательность переменной области легкой цепи показана в SEQ ID №: 8.

62. Конъюгат лиганда по любому из пп. 1–61, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где Ab включает тяжелую цепь, а аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана в SEQ ID №: 9.

63. Конъюгат лиганда по любому из пп. 1–62, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где Ab включает легкую цепь, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана в SEQ ID №: 10.

64. Конъюгат лиганда по любому из пп. 1–57, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где Ab включает HCDR1, HCDR2 и HCDR3 переменной области тяжелой цепи, аминокислотная последовательность HCDR1 показана в SEQ ID №: 11, аминокислотная последовательность HCDR2 показана в SEQ ID №: 12, а аминокислотная последовательность HCDR3 показана в SEQ ID №: 13.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

65. Конъюгат лиганда по п. 64, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где Ab включает LCDR1, LCDR2 и LCDR3 переменной области легкой цепи, аминокислотная последовательность LCDR1 показана в SEQ ID №: 14, аминокислотная последовательность LCDR2 показана в SEQ ID №: 15, а аминокислотная последовательность LCDR3 показана в SEQ ID №: 16.

66. Конъюгат лиганда по любому из пп. 64–65, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где Ab включает переменную область тяжелой цепи, а аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи показана в SEQ ID №: 17.

67. Конъюгат лиганда по любому из пп. 64–66, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где Ab включает переменную область легкой цепи, а аминокислотная последовательность переменной области легкой цепи показана в SEQ ID №: 18.

68. Конъюгат лиганда по любому из пп. 64–67, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где Ab включает тяжелую цепь, а аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана в SEQ ID №: 19.

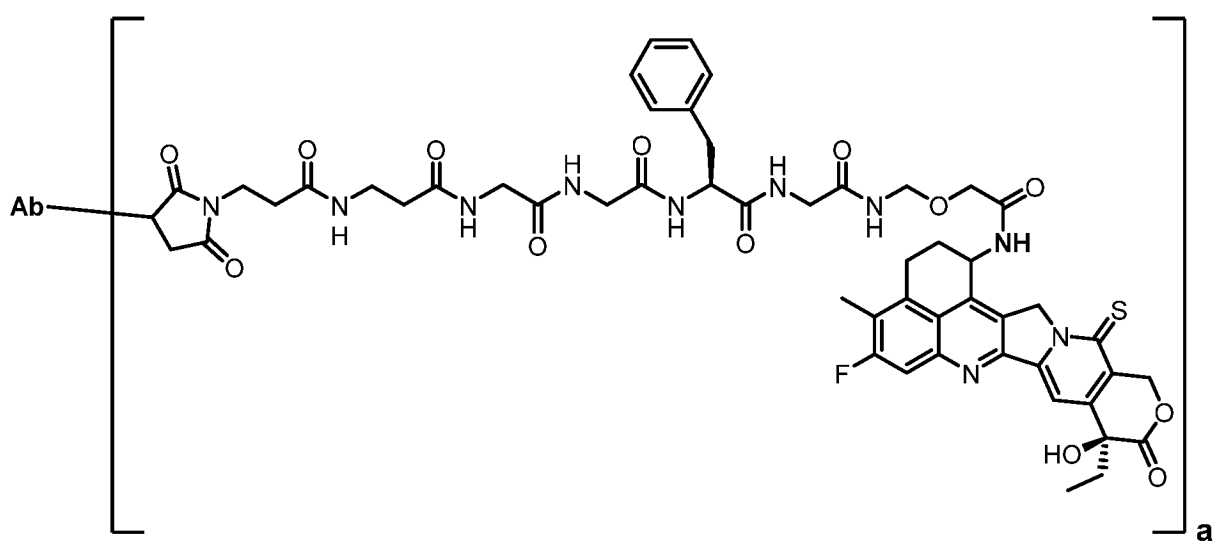
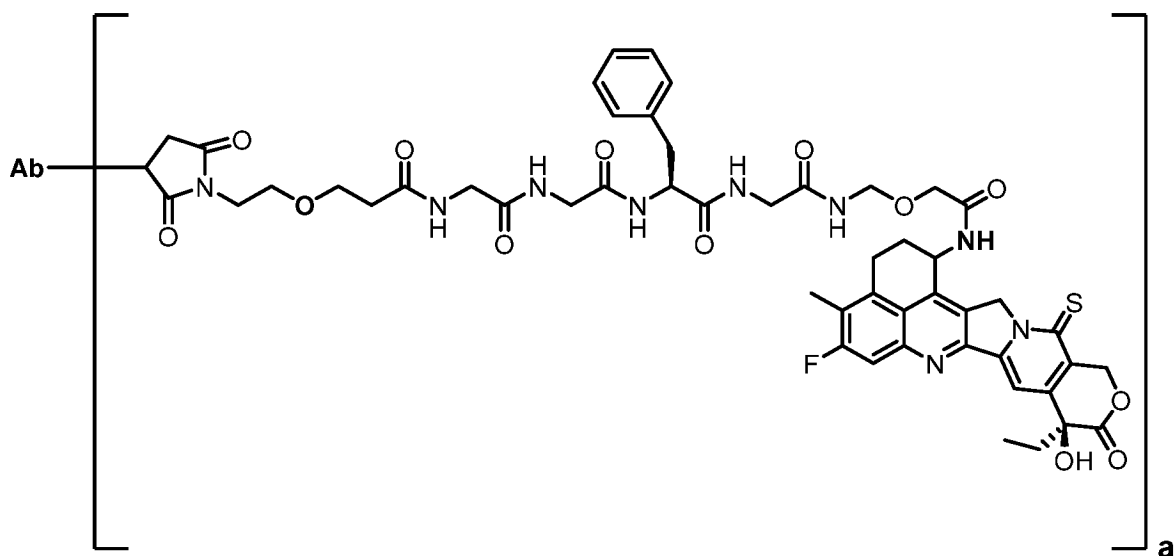
69. Конъюгат лиганда по любому из пп. 64–68, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где Ab включает легкую цепь, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана в SEQ ID №: 20.

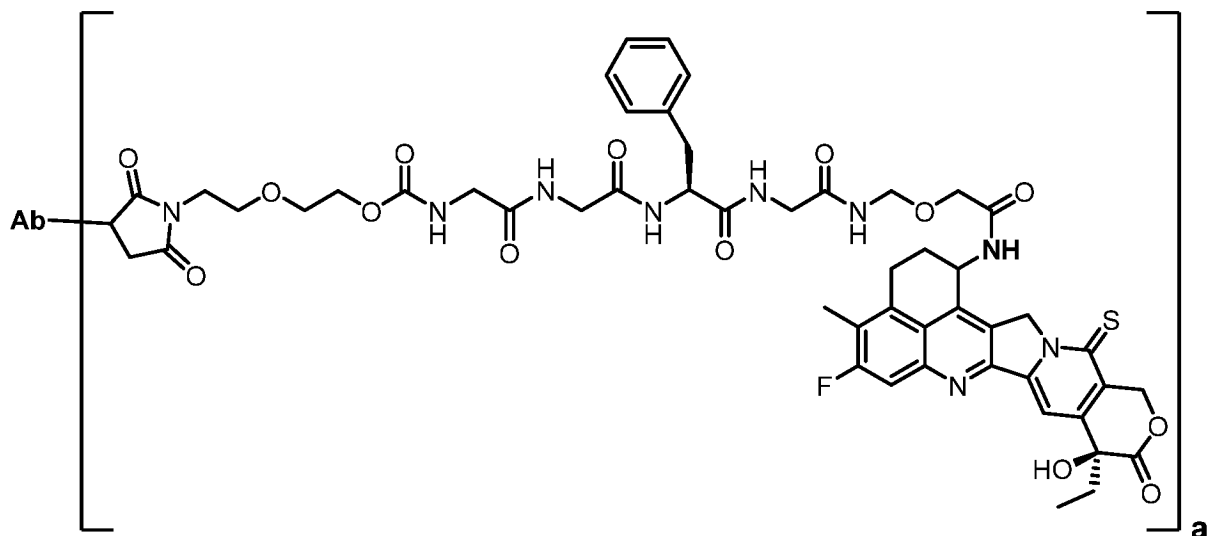
70. Конъюгат лиганда, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где конъюгат лиганда представляет

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

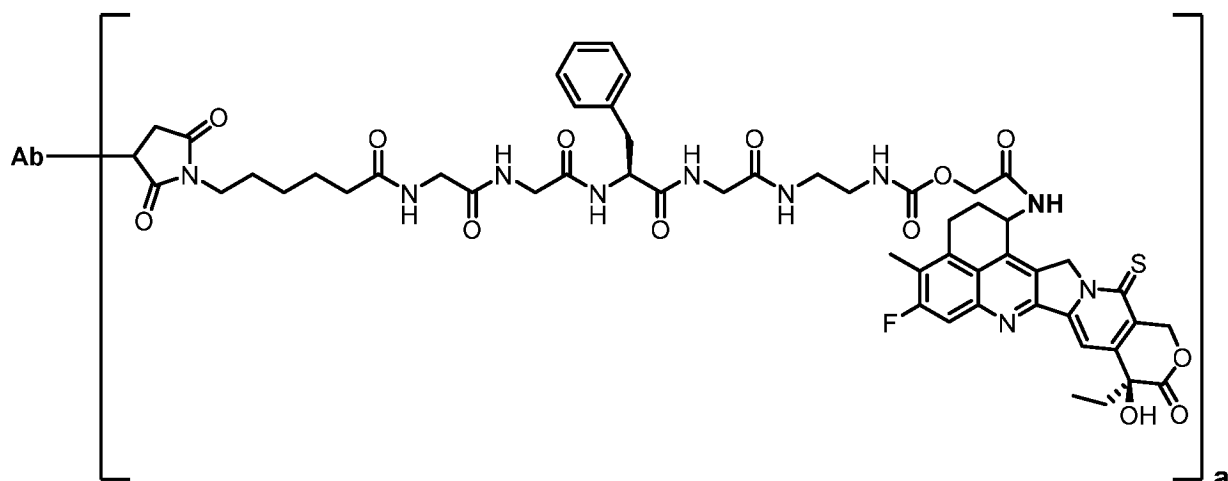
собой структуру, выбранную из группы, состоящей из



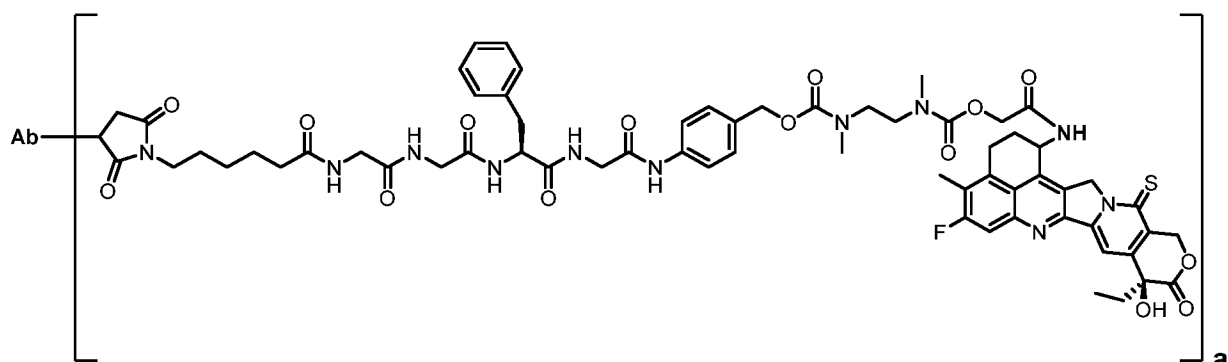
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я



(I-3),

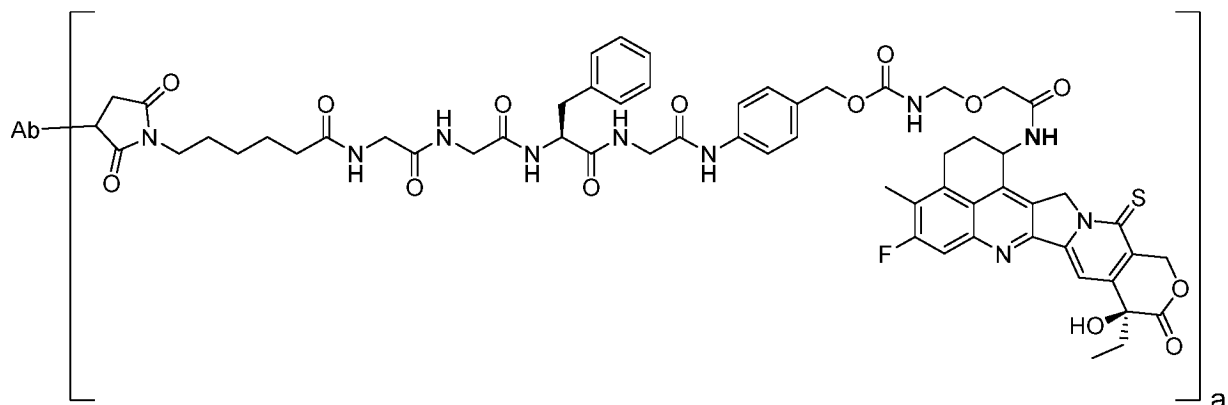


(I-4),

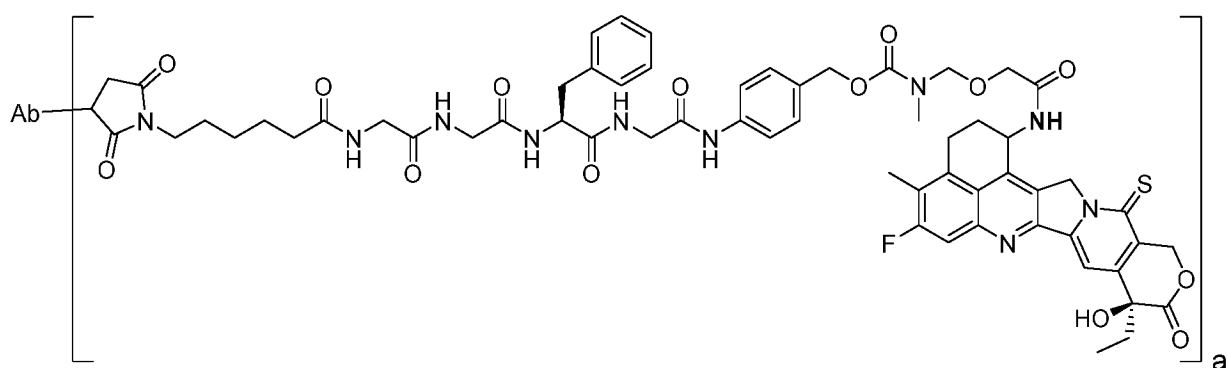


(I-5),

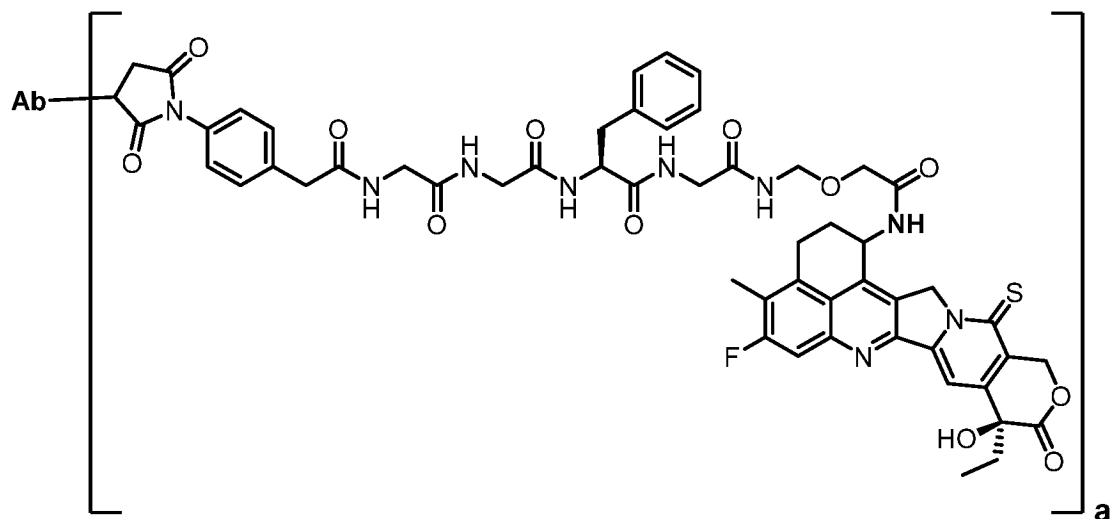
Формула изобретения



(I-6),

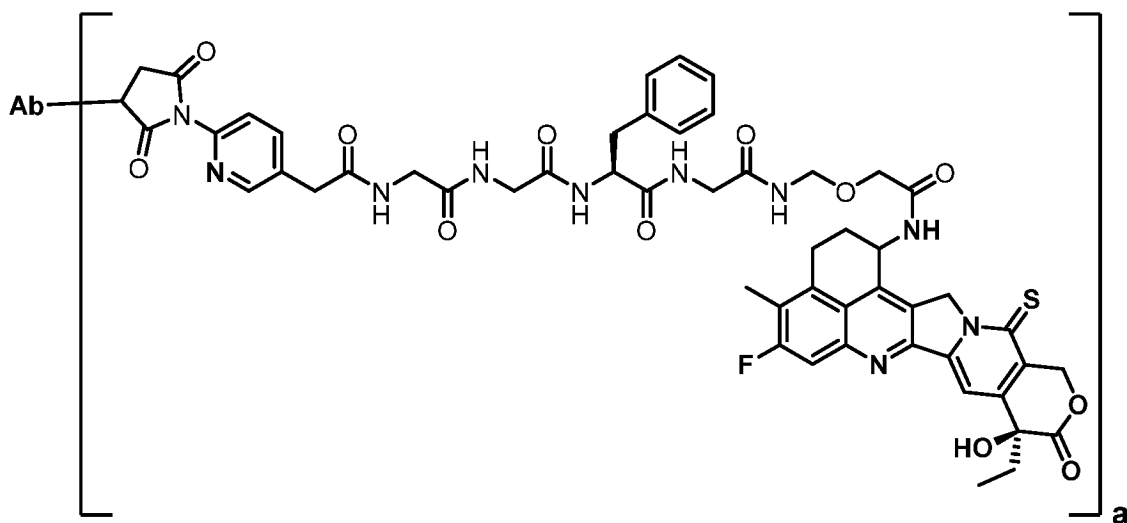


(I-7),

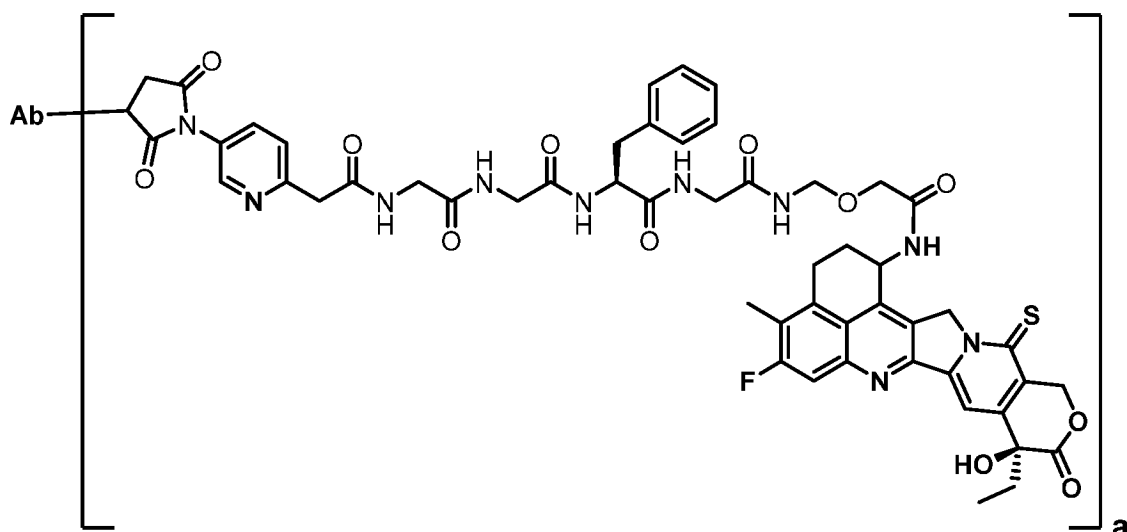


(I-8),

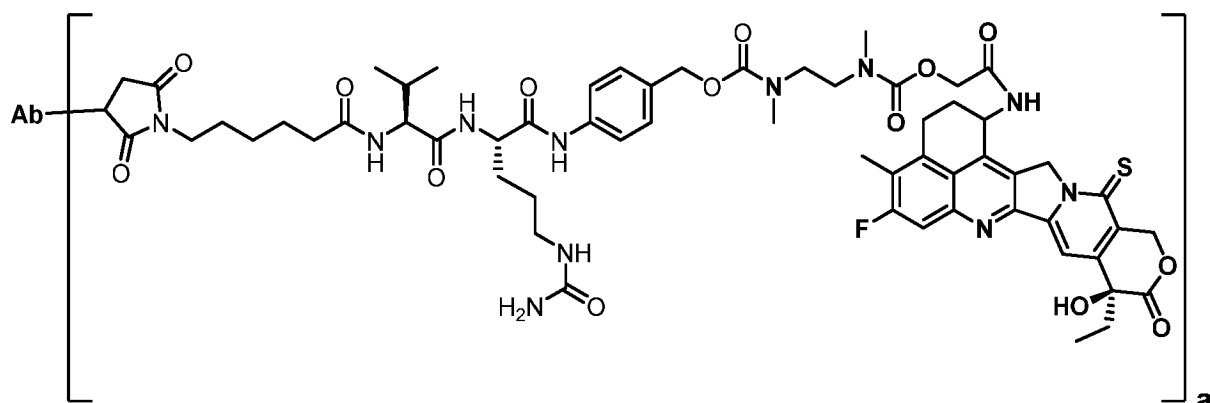
Формула изобретения



(I-9),

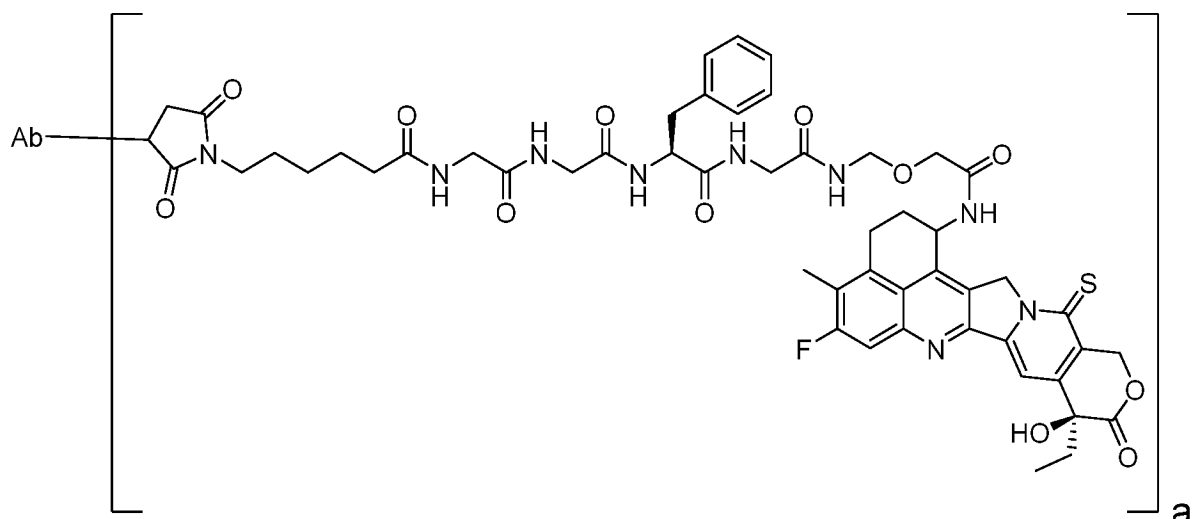


(I-10),

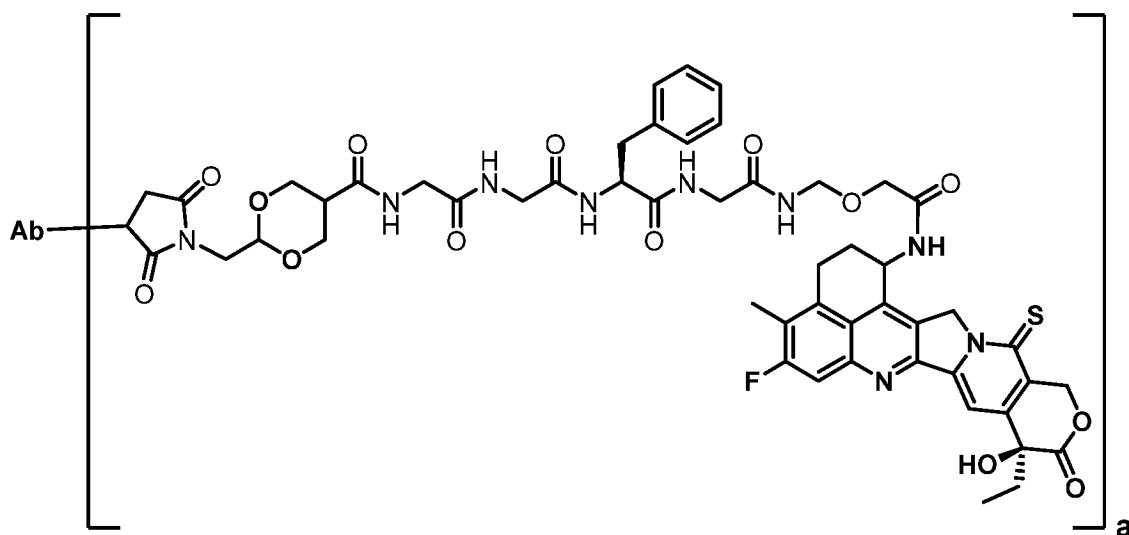


(I-11),

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я



(I-12), и

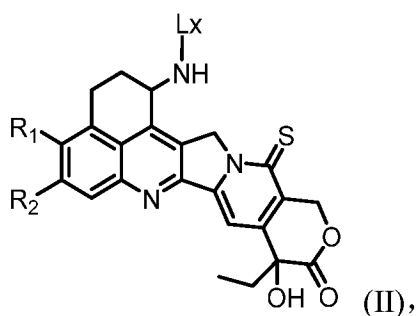


(I-13),

где, Ab представляет собой лиганд, «а» представляет собой число больше 0 и «а» представляет собой десятичное или целое число.

71. Соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где соединение включает структуру, представленную в формуле (II):

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я



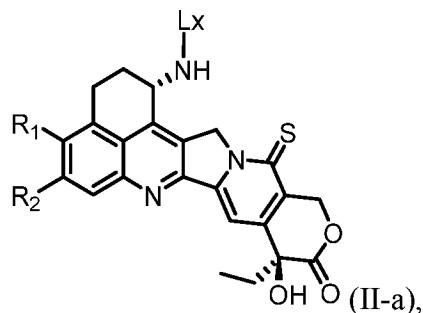
где,

R_1 и R_2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного C_1-C_8 галоалкила и необязательно замещенного C_1-C_8 дейтерированного алкила;

или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

L_x представляет собой связывающую группу, L_x представляет собой $L_{1x}-L_2-L_3-L_4-L_5-$ и L_{1x} может быть непосредственно связан с лигандом.

72. Соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где соединение включает структуру, представленную в формуле (II-a):



где,

R_1 и R_2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного C_1-C_8 галоалкила и необязательно замещенного C_1-C_8 дейтерированного алкила;

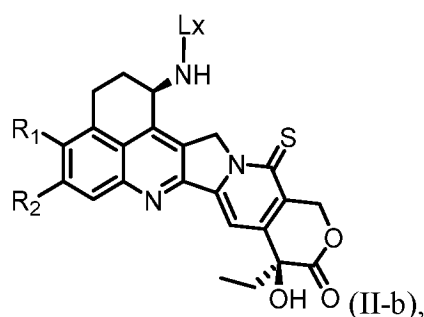
или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила,

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

L_x представляет собой связывающую группу, L_x представляет собой L_{1x}-L₂-L₃-L₄-L₅ L_{1x} может быть непосредственно связан с лигандом.

73. Соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где соединение включает структуру, представленную в формуле (II-b):



где,

R₁ и R₂ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₁-C₈ галоалкила и необязательно замещенного C₁-C₈ дейтерированного алкила;

или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

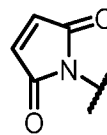
L_x представляет собой связывающую группу, L_x представляет собой L_{1x}-L₂-L₃-L₄-L₅ L_{1x} может быть непосредственно связан с лигандом.

74. Соединение по любому из пп. 71–73, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

L_{1x} может напрямую связываться с тиоловой группой лиганда.

75. Соединение по любому из пп. 71–74, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я



где L_{1x} представляет собой необязательно замещенный

76. Соединение по любому из пп. 71–75, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_2 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$, необязательно замещенного $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$ и необязательно замещенного $-(CH_2)_p-C(O)-$,

X_1 выбран из группы, состоящей из $-O-$, необязательно замещенного $-C(O)-NH-$, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила и необязательно замещенного алифатического циклила,

где m_1 , m_2 и n независимо выбраны из целых чисел, по меньшей мере, равных 0, а p представляет собой целое число, выбранное из диапазона от 2 до 8.

77. Соединение по п. 76, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_2 представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$.

78. Соединение по п. 77, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где n равно 2.

79. Соединение по п. 76, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_2 включает необязательно замещенный $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$.

80. Соединение по п. 79, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X_1 выбран из группы, состоящей из $-O-$ и необязательно замещенного $-C(O)-NH-$.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

81. Соединение по любому из пп. 79–80, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где m_1 равно 2.

82. Соединение по любому из пп. 79–81, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где m_2 равно 2.

83. Соединение по п. 79, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X_1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

84. Соединение по п. 83, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X_1 представляет собой необязательно замещенный фенил.

85. Соединение по п. 83, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X_1 представляет собой необязательно замещенный пиридинил.

86. Соединение по любому из пп. 83–85, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

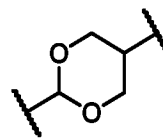
где m_1 равно 0.

87. Соединение по любому из пп. 83–86, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где m_2 равно 1.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

88. Соединение по п. 79, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,



где X₁ представляет собой необязательно замещенный

89. Соединение по п. 79, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X₁ представляет собой необязательно замещенный циклогексил.

90. Соединение по любому из пп. 88–89, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где m₁ равно 1.

91. Соединение по любому из пп. 88–90, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где m₂ равно 0.

92. Соединение по п. 76, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L₂ представляет собой необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{O})-$.

93. Соединение по п. 92, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

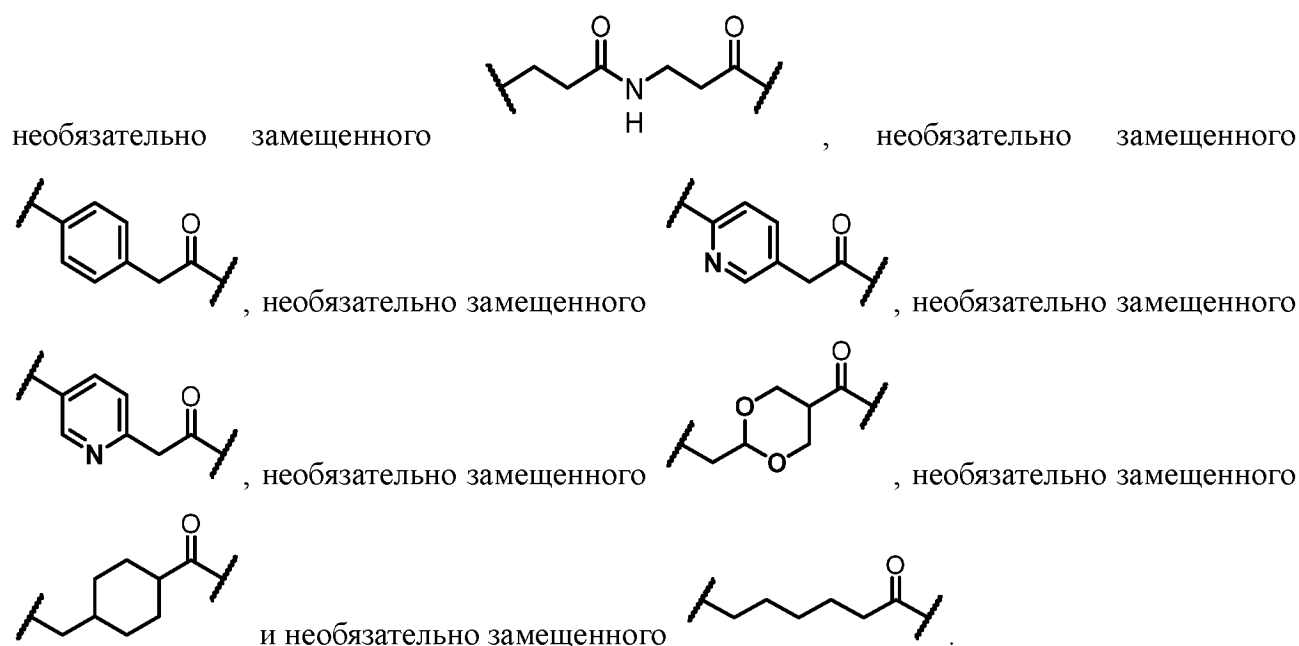
где p равно 5.

94. Соединение по любому из пп. 71–93, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L₂ представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно



Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я



95. Соединение по любому из пп. 71–94, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где L_3 представляет собой пептидный остаток.

96. Соединение по любому из пп. 71–95, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_3 представляет собой пептидный остаток, состоящий из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из фенилаланина, изолейцина, лейцина, триптофана, валина, метионина, тирозина, аланина, треонина, гистидина, серина, глутамина, аргинина, лизина, аспарагина, глутамата, пролина, цитруллина, аспартата и глицина.

97. Соединение по любому из пп. 71–96, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_3 представляет собой пептидный остаток, состоящий из аминокислот, выбранных из группы, состоящей из глицина, фенилаланина, валина и цитруллина.

98. Соединение по любому из пп. 71–97, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

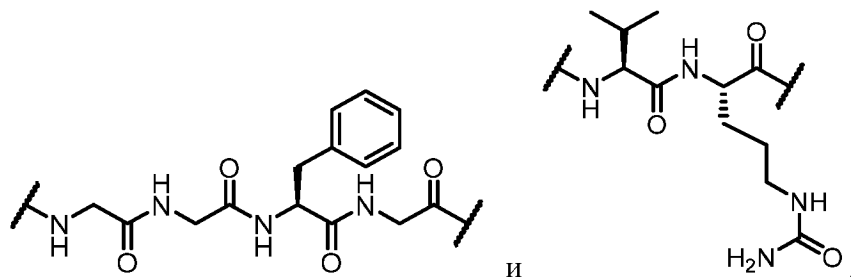
где L_3 представляет собой пептидный остаток, выбранный из группы, состоящей из -

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Phe-Gly-), -глицин-глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Gly-Phe-Gly-) и -валин-цитруллин- (-Val-Cit-).

99. Соединение по любому из пп. 71–98, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

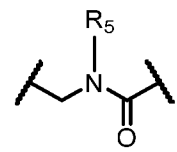
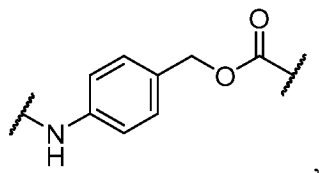
где L₃ представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из



100. Соединение по любому из пп. 71–99, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L₄ представляет собой необязательно замещенный -L_{4a}-NR₄-CH₂-L_{4b}-,

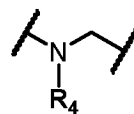
L_{4a} отсутствует или L_{4a} представляет собой необязательно замещенный



L_{4b} отсутствует или L_{4b} представляет собой необязательно замещенный

R₄ и R₅ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного алкила.

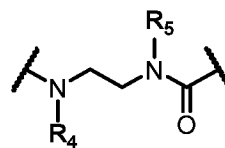
101. Соединение по п. 100, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,



где L₄ представляет собой необязательно замещенный

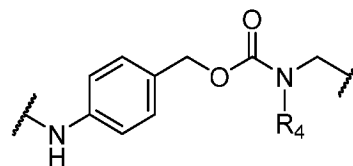
102. Соединение по п. 100, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я



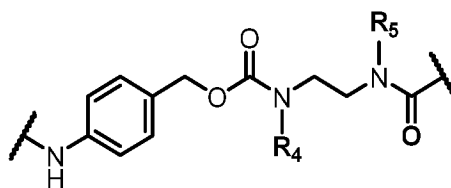
где L₄ представляет собой необязательно замещенный

103. Соединение по п. 100, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,



где L₄ представляет собой необязательно замещенный

104. Соединение по п. 100, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

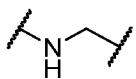
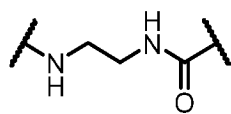


где L₄ представляет собой необязательно замещенный

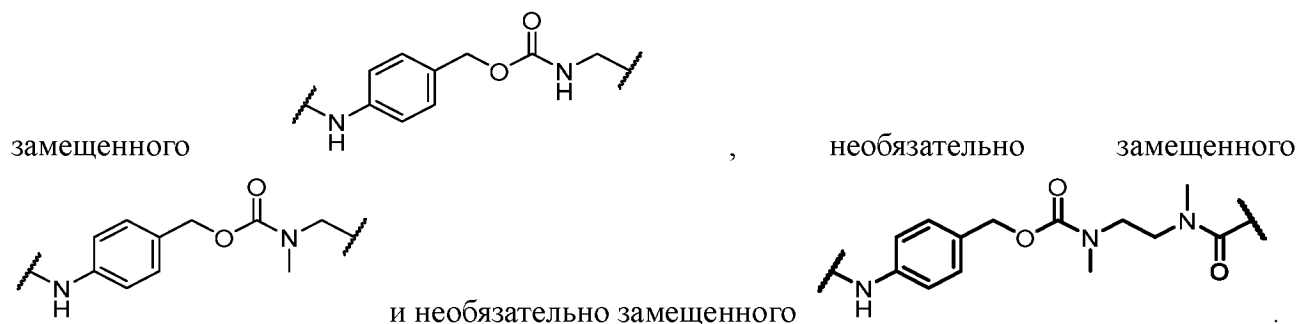
105. Соединение по любому из пп. 100–104, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R₄ выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

106. Соединение по любому из пп. 100–105, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R₅ выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного метила.

107. Соединение по любому из пп. 71–106, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где L₄ представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно

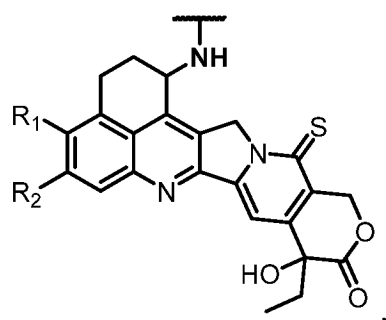
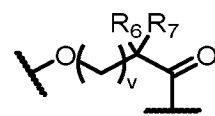
замещенного , необязательно замещенного , необязательно

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я



108. Соединение по любому из пп. 71–107, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_5 представляет собой optionally замещенный непосредственно связан со следующей структурой:

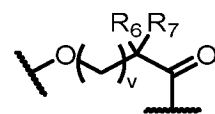


R_6 и R_7 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, optionally замещенного алкила, optionally замещенного галоалкила, optionally замещенного циклоалкила и optionally замещенного циклоалкил-алкила, или R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют optionally замещенный циклоалкил,

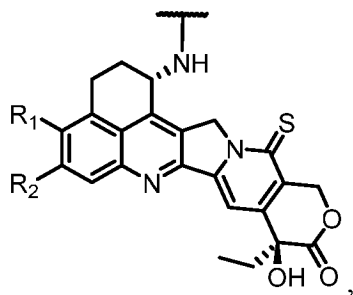
где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

109. Соединение по любому из пп. 71–108, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_5 представляет собой optionally замещенный непосредственно связан со следующей структурой:



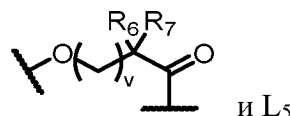
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я



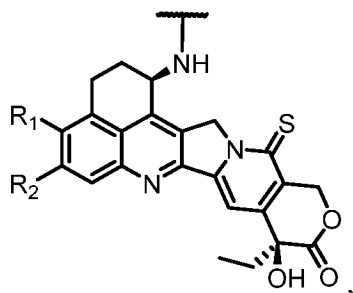
R_6 и R_7 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила, или R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

110. Соединение по любому из пп. 71–109, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,



где L_5 представляет собой необязательно замещенный непосредственно связан со следующей структурой:



R_6 и R_7 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила, или R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

111. Соединение по любому из пп. 108–110, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

где R_6 представляет собой водород.

112. Соединение по любому из пп. 108–110, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, R_6 представляет собой необязательно замещенный метил.

113. Соединение по п. 112, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R_6 представляет собой фторзамещенный метил.

114. Соединение по любому из пп. 112–113, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R_6 представляет собой трифторметил.

115. Соединение по любому из пп. 108–110, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R_6 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

116. Соединение по п. 115, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R_6 представляет собой необязательно замещенный циклопропил.

117. Соединение по любому из пп. 108–116, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R_7 представляет собой водород.

118. Соединение по любому из пп. 108–110, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклопропил.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

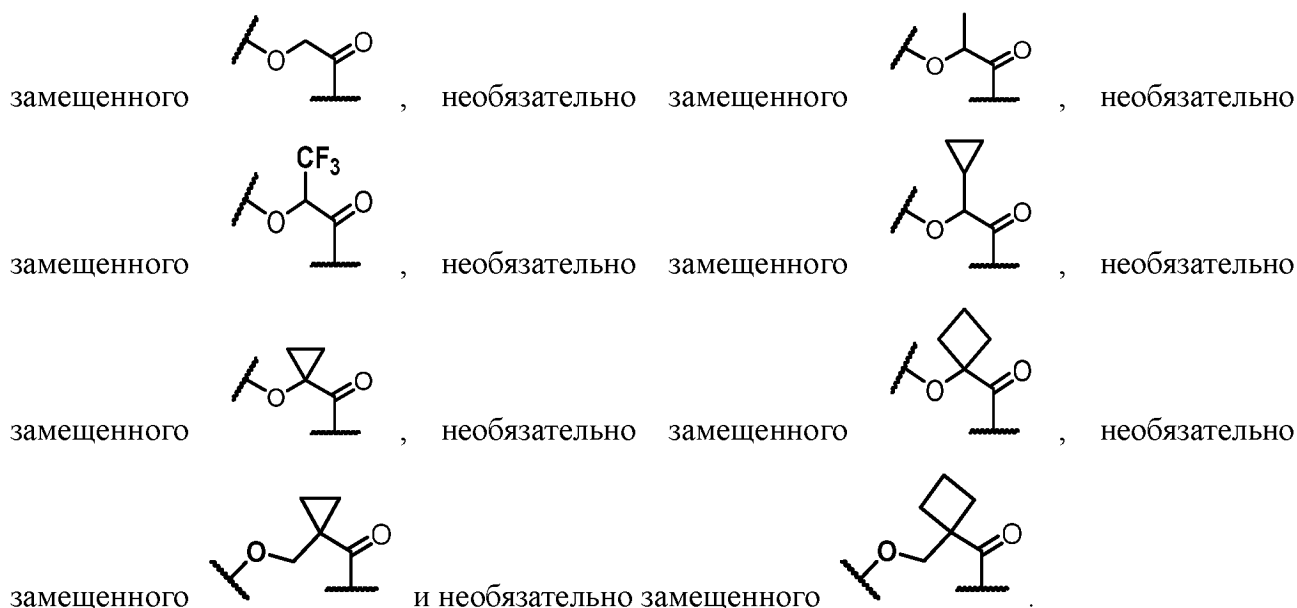
119. Соединение по п. 118, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где R₆ и R₇ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклобутил.

120. Соединение по любому из пп. 108–119, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где v равно 0.

121. Соединение по любому из пп. 108–119, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где v равно 1.

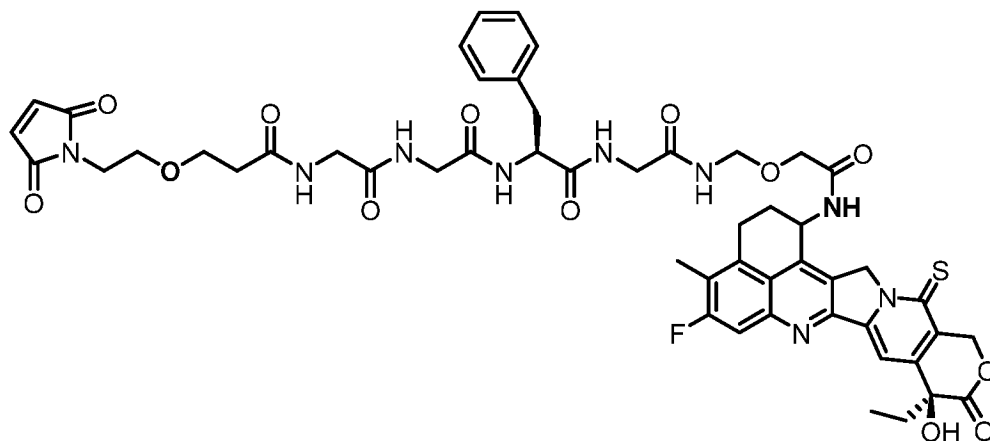
122. Соединение по любому из пп. 71–121, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где L₅ представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно



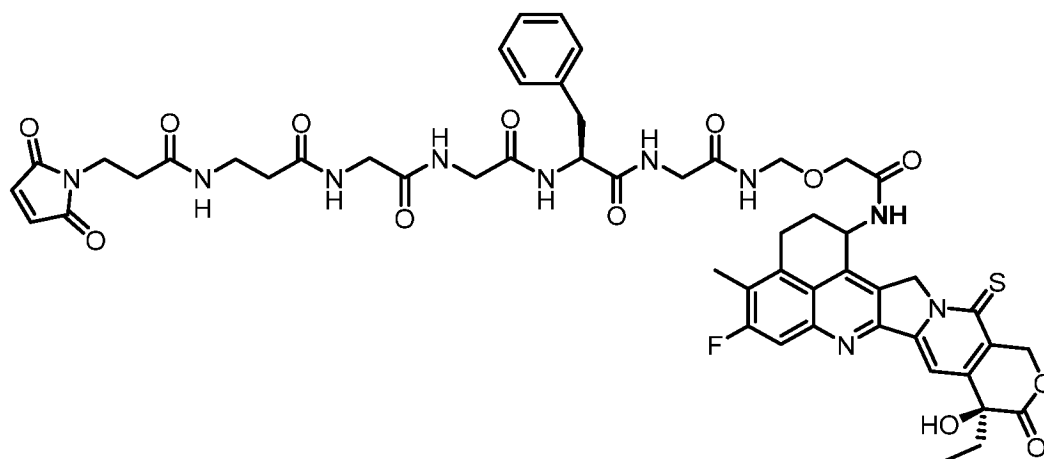
123. Соединение, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где соединение выбрано из группы,

Формула изобретения

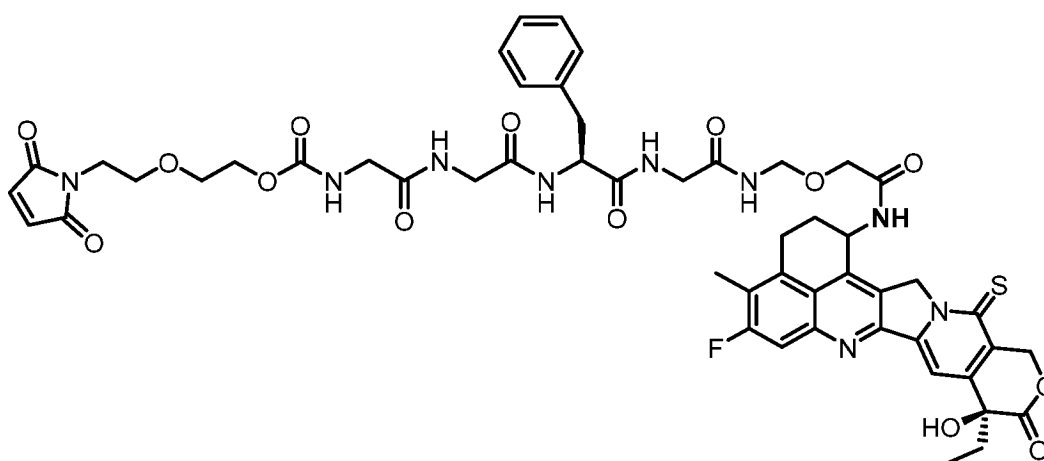
состоящей из



(II-1),

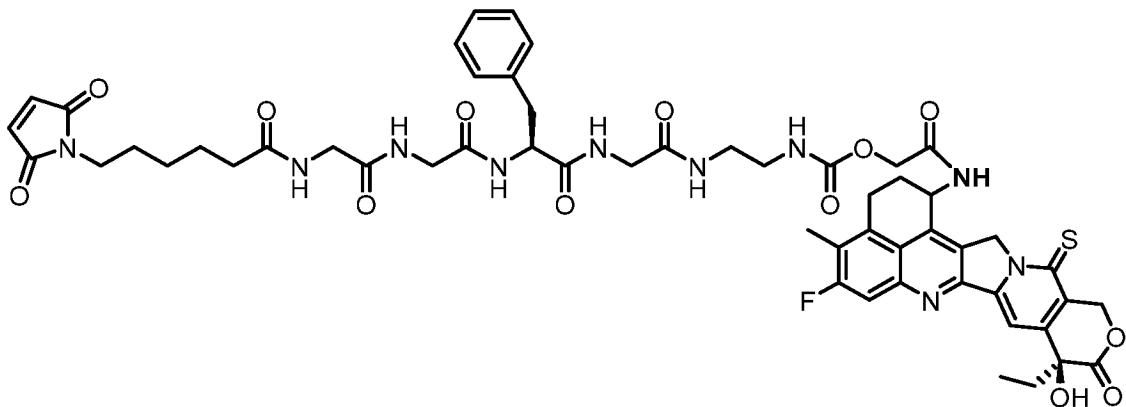


(II-2),

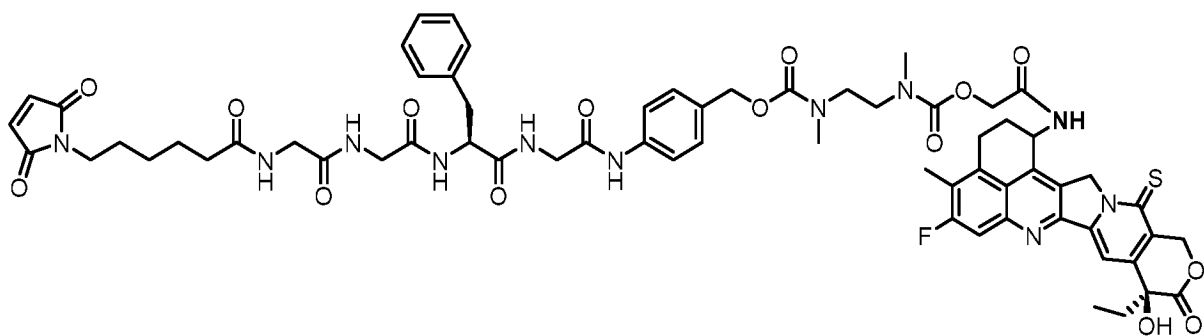


(II-3),

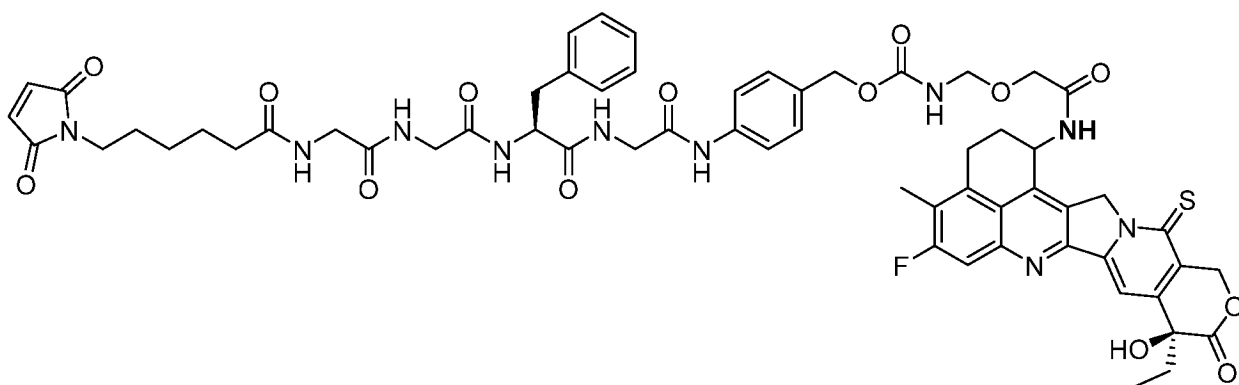
Формула изобретения



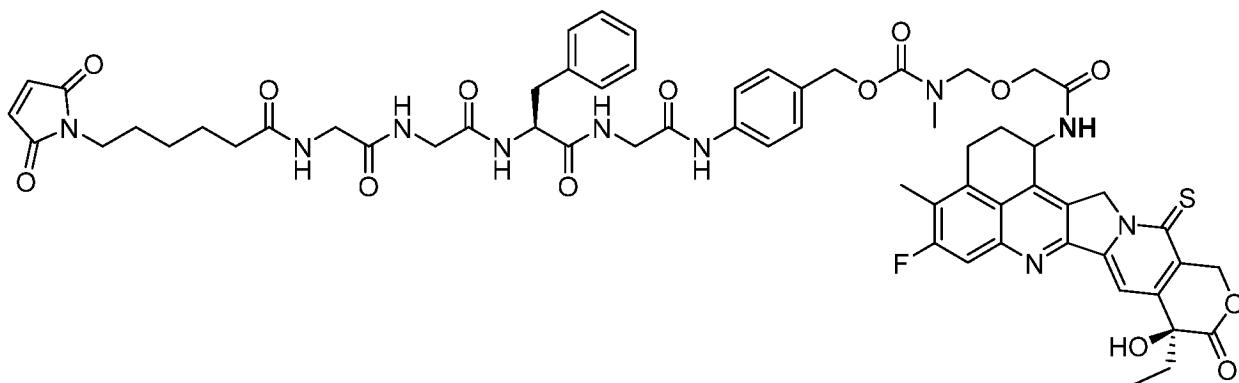
(II-4),



(II-5),

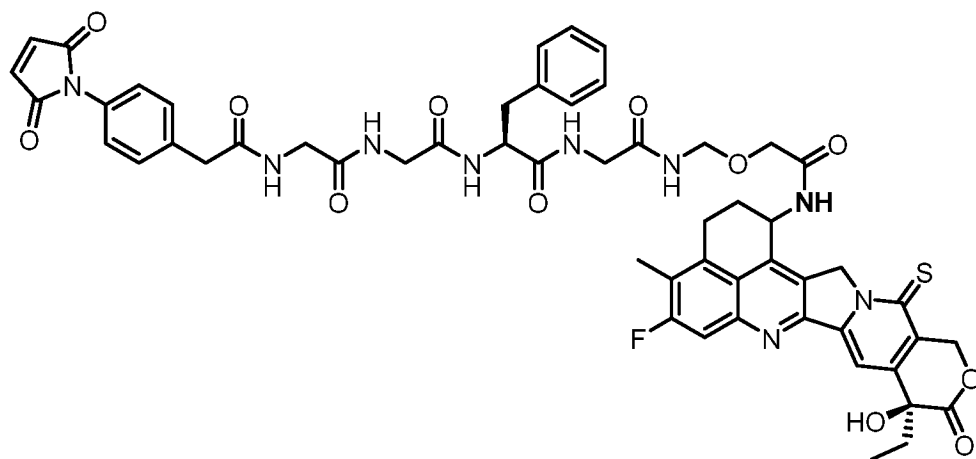


(II-6),

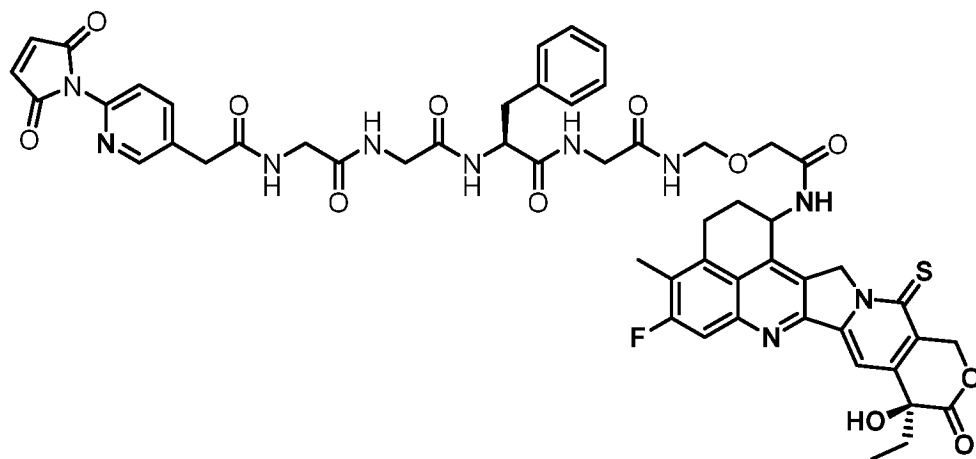


(II-7),

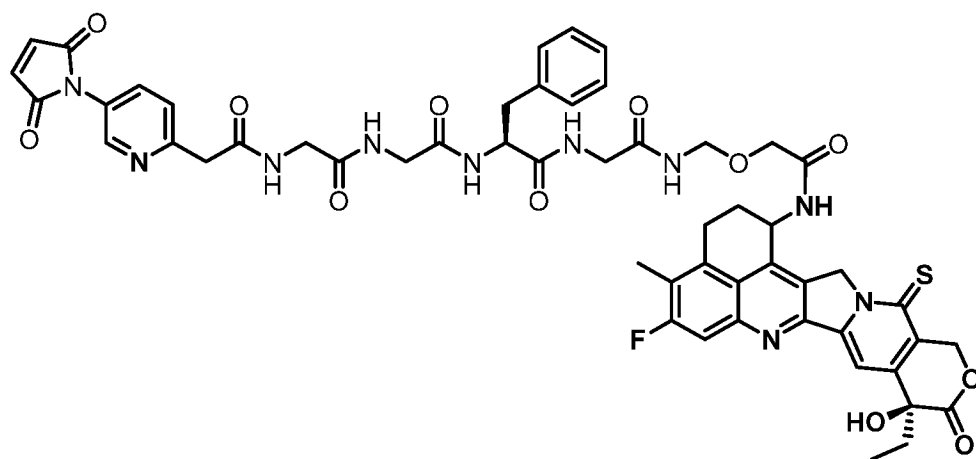
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я



(II-8),

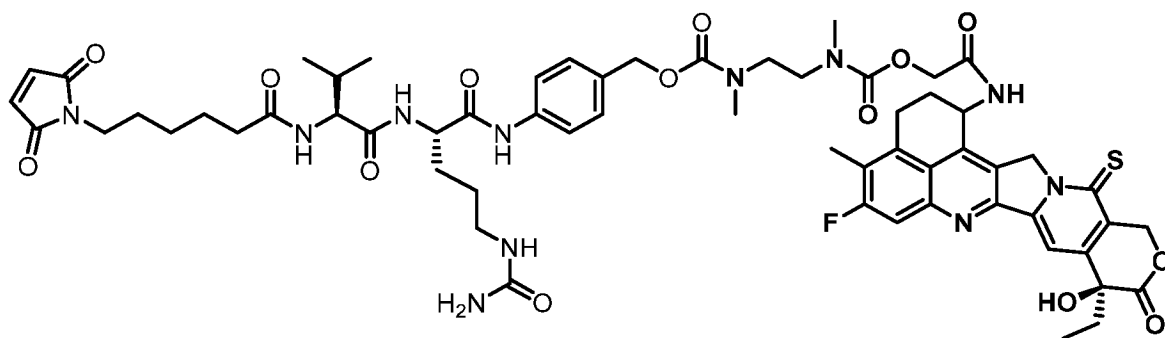


(II-9),

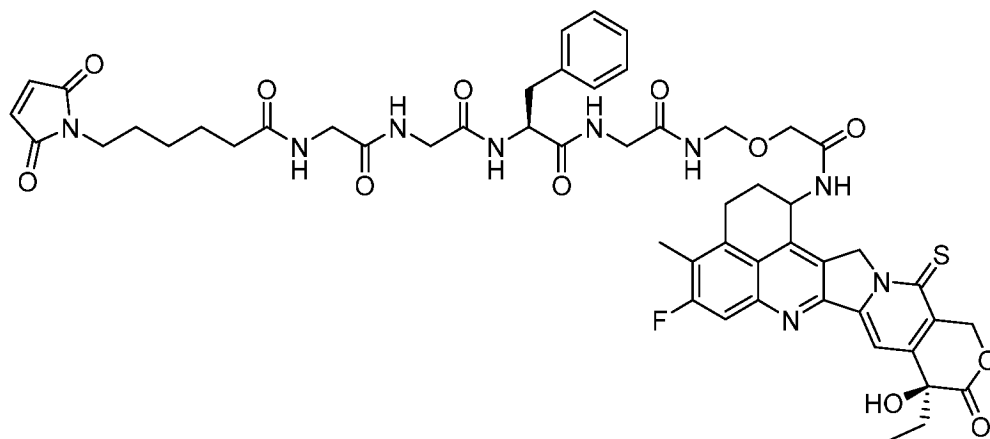


(II-10),

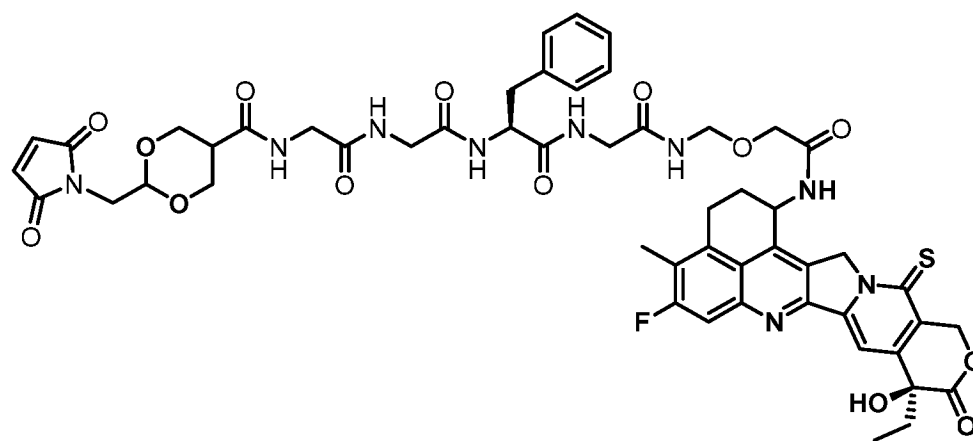
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я



(II-11),

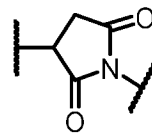
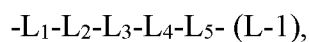


(II-12) и



(II-13).

124. Линкер, представленный в формуле (L-1), и линкер могут быть использованы для получения конъюгата лиганд-лекарственное средство, образованного путем связывания единицы лекарственного средства с лигандом через линкер:



где L₁ представляет собой необязательно замещенный

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

L_2 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $-(CH_2)_{m1}-X_1-(CH_2)_{m2}-C(O)-$ и необязательно замещенного $-(CH_2CH_2O)_n-C(O)-$,

X_1 выбран из группы, состоящей из $-O-$, необязательно замещенного $-C(O)-NH-$, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила и необязательно замещенного алифатического циклила,

где m_1 , m_2 и n независимо выбраны из целых чисел, каждое из которых равно по меньшей мере 0.

125. Линкер по п. 124, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где n равно 2.

126. Линкер по любому из пп. 124–125, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X_1 выбран из группы, состоящей из $-O-$ и необязательно замещенного $-C(O)-NH-$.

127. Линкер по любому из пп. 124–126, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где m_1 равно 2.

128. Линкер по любому из пп. 124–127, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где m_2 равно 2.

129. Линкер по любому из пп. 124–125, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X_1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

130. Линкер по п. 129, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X_1 представляет собой необязательно замещенный фенил.

131. Линкер по п. 129, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X_1 представляет собой необязательно замещенный пиридинил.

132. Линкер по любому из пп. 129–131, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

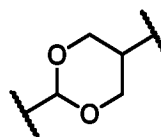
где m_1 равно 0.

133. Линкер по любому из пп. 129–132, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где m_2 равно 1.

134. Линкер по любому из пп. 124–125, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X_1 представляет собой необязательно замещенный



135. Линкер по любому из пп. 124–125, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где X_1 представляет собой необязательно замещенный циклогексил.

136. Линкер по любому из пп. 134–135, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где m_1 равно 1.

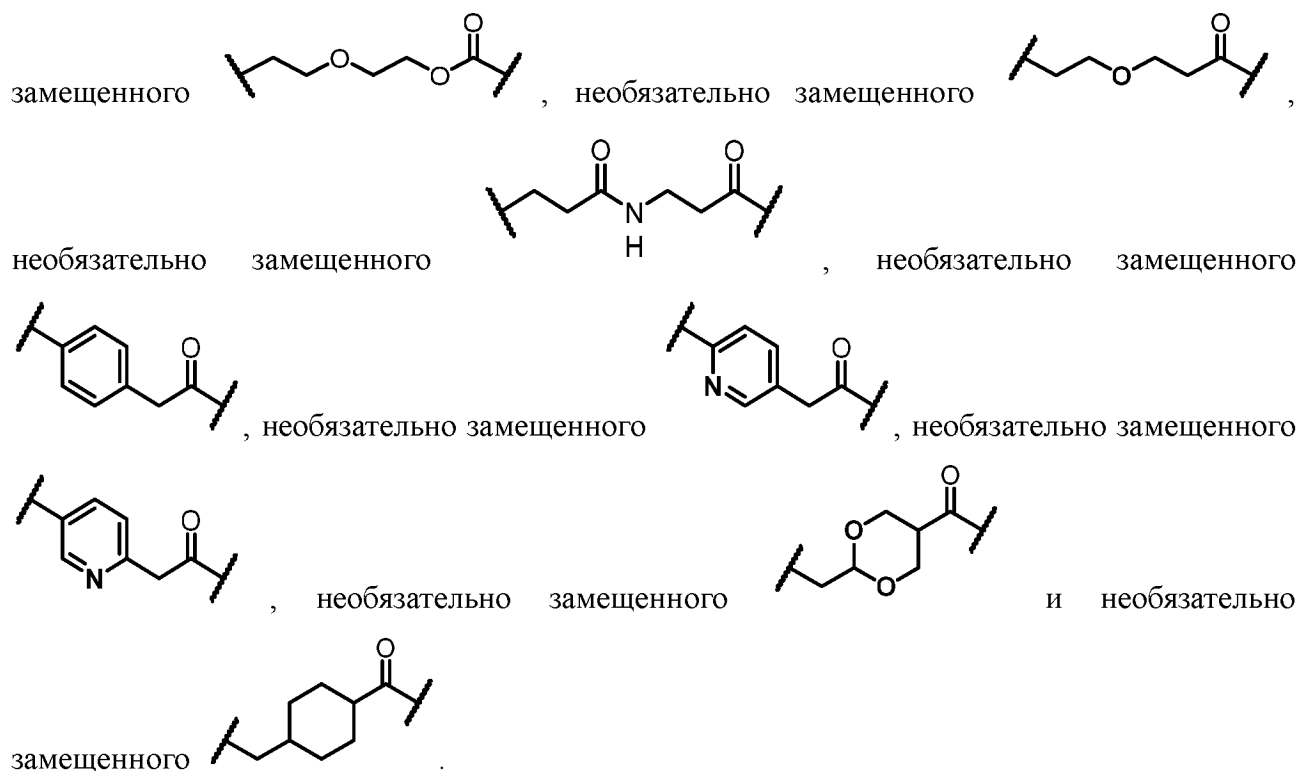
137. Линкер по любому из пп. 134–136, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

где m_2 равно 0.

138. Линкер по любому из пп. 124–137, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_2 представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно



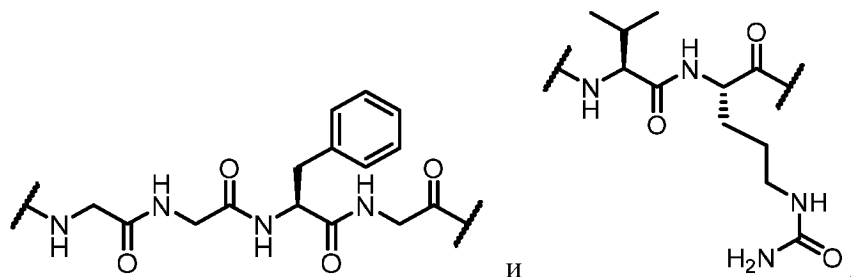
139. Линкер по любому из пп. 124–138, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_3 представляет собой пептидный остаток, выбранный из группы, состоящей из -глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Phe-Gly-), -глицин-глицин-фенилаланин-глицин- (-Gly-Gly-Phe-Gly-) и -валин-цитруллин- (-Val-Cit-).

140. Линкер по любому из пп. 124–139, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_3 представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из

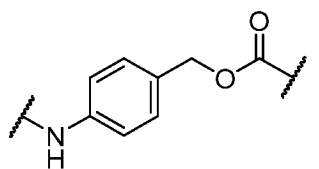
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я



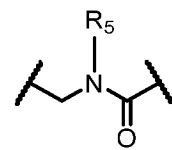
141. Линкер по любому из пп. 124–140, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_4 представляет собой необязательно замещенный $-L_{4a}-NR_4-CH_2-L_{4b}-$,

L_{4a} отсутствует или L_{4a} представляет собой необязательно замещенный



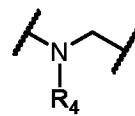
L_{4b} отсутствует или L_{4b} представляет собой необязательно замещенный



R_4 и R_5 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного алкила.

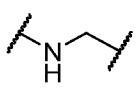
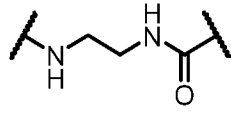
142. Линкер по п. 141, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_4 представляет собой необязательно замещенный

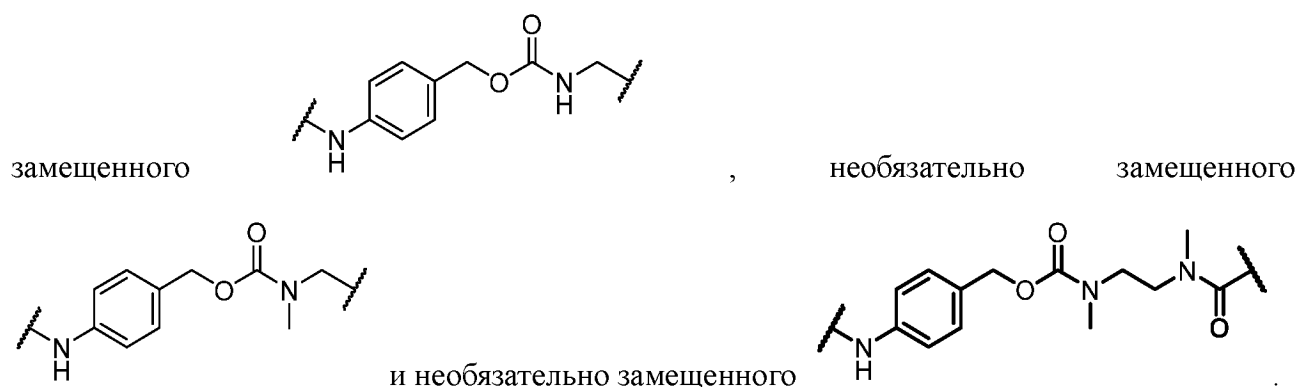


143. Линкер по п. 141, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

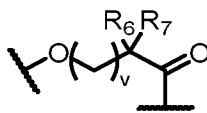
где L_4 представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно

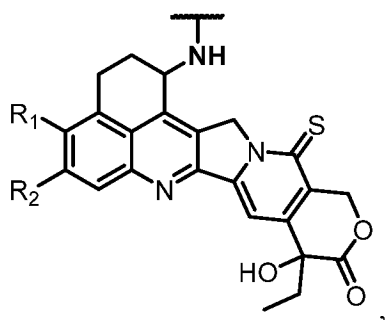
замещенного , необязательно замещенного , необязательно

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я



144. Линкер по любому из пп. 124–143, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L_5 представляет собой обязательно замещенный  и L_5 непосредственно связан со следующей структурой:



R_6 и R_7 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, обязательно замещенного алкила, обязательно замещенного галоалкила, обязательно замещенного циклоалкила и обязательно замещенного циклоалкил-алкила,

или R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенный циклоалкил,

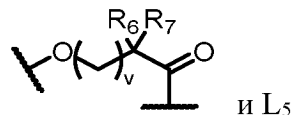
R_1 и R_2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, обязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, обязательно замещенного C_1 - C_8 галоалкила и обязательно замещенного C_1 - C_8 дейтерированного алкила;

или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из обязательно замещенного алифатического циклила, обязательно замещенного алифатического гетероциклила, обязательно замещенного арила и обязательно замещенного гетероарила;

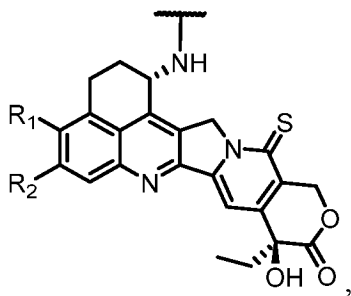
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

145. Линкер по любому из пп. 124–144, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,



где L_5 представляет собой необязательно замещенный непосредственно связан со следующей структурой:



R_6 и R_7 каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила,

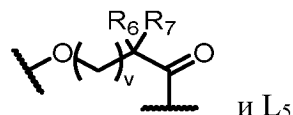
или R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

R_1 и R_2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_8 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_8 галоалкила и необязательно замещенного C_1 - C_8 дейтерированного алкила;

или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

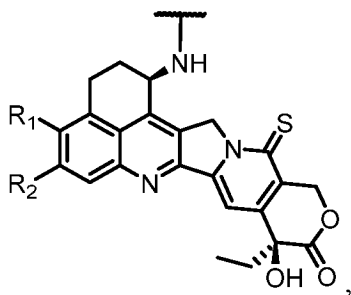
где v представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

146. Линкер по любому из пп. 124–145, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,



где L_5 представляет собой необязательно замещенный непосредственно связан со следующей структурой:

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я



R₆ и R₇ каждый независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галоалкила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного циклоалкил-алкила,

или R₆ и R₇ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил,

R₁ и R₂ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, необязательно замещенного C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₁-C₈ галоалкила и необязательно замещенного C₁-C₈ дейтерированного алкила;

или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенного алифатического циклила, необязательно замещенного алифатического гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

где ν представляет собой число, равное по меньшей мере 0.

147. Линкер по любому из пп. 144–146, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где R₆ представляет собой водород.

148. Линкер по любому из пп. 144–146, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где R₆ представляет собой необязательно замещенный метил.

149. Линкер по п. 148, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где R₆ представляет собой фторзамещенный метил.

150. Линкер по любому из пп. 148–149, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер,

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где R_6 представляет собой трифторметил.

151. Линкер по любому из пп. 144–146, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где R_6 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

152. Линкер по любому из пп. 144–151, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где R_7 представляет собой водород.

153. Линкер по любому из пп. 144–146, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклопропил.

154. Линкер по п. 153, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где R_6 и R_7 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклобутил.

155. Линкер по любому из пп. 144–154, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где v равно 0.

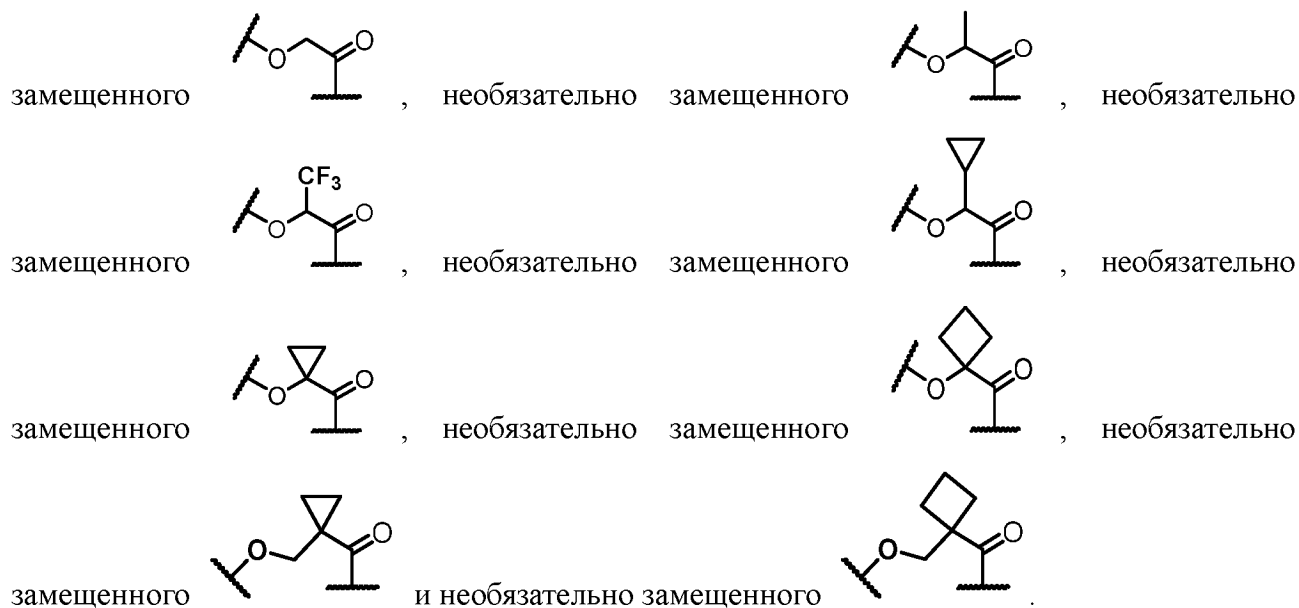
156. Линкер по любому из пп. 144–154, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где v равно 1.

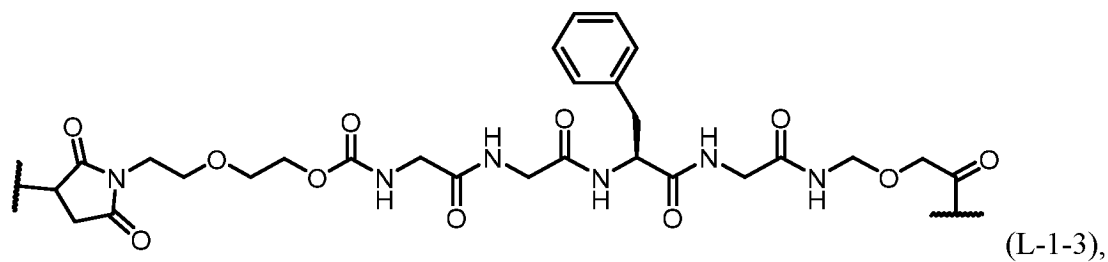
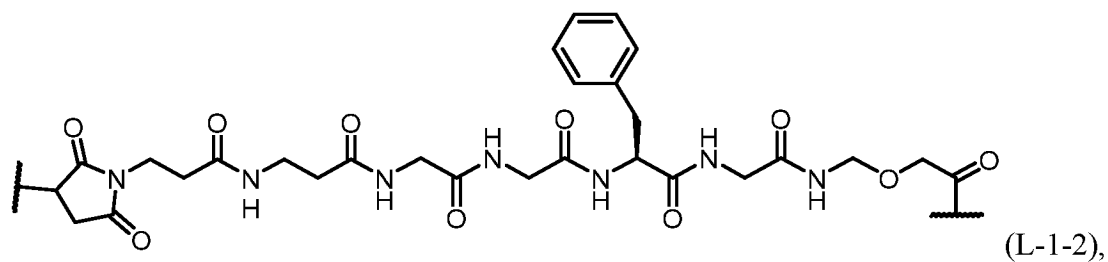
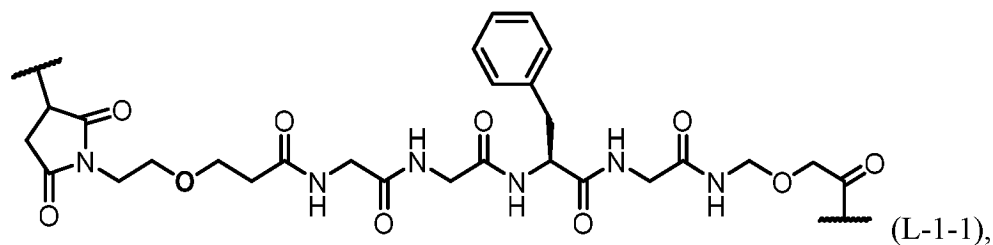
157. Линкер по любому из пп. 124–156, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

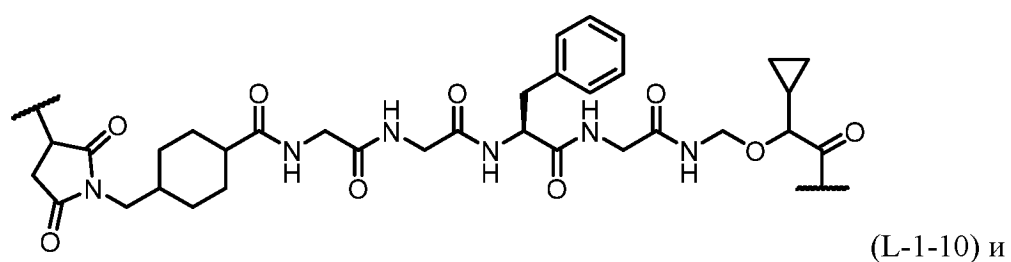
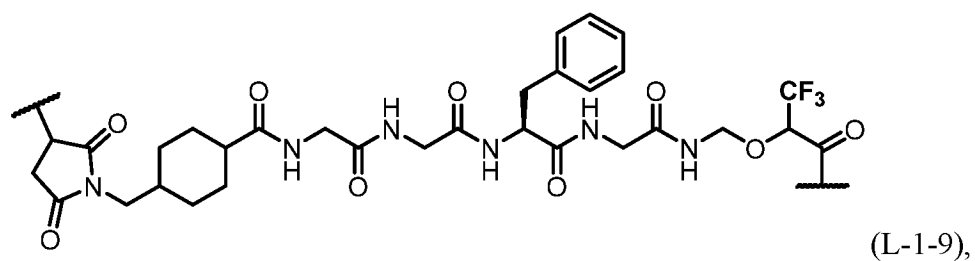
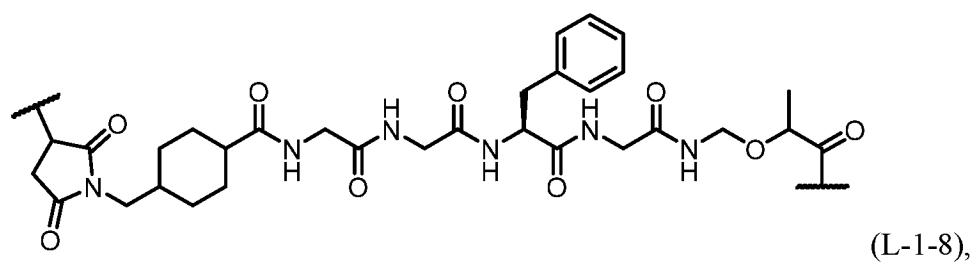
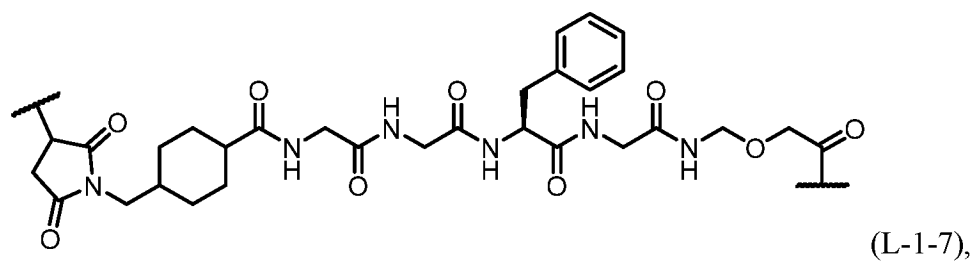
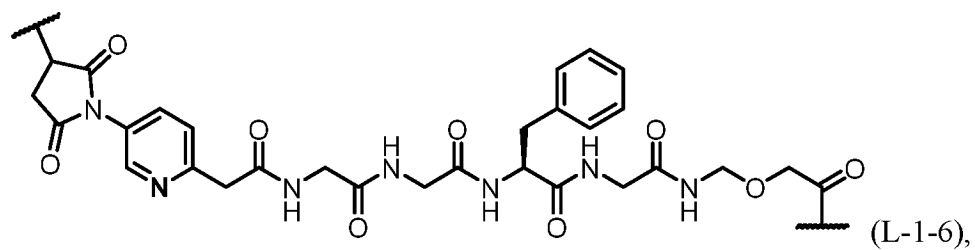
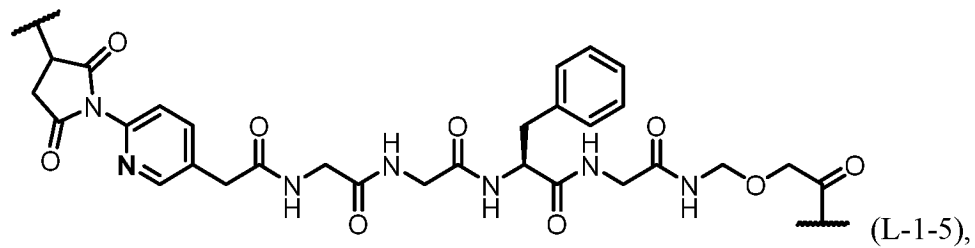
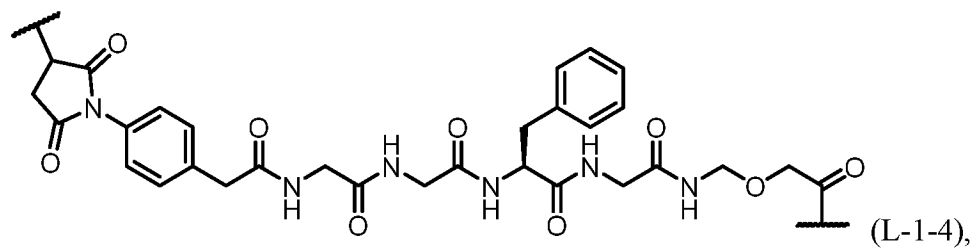
где L₅ представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно



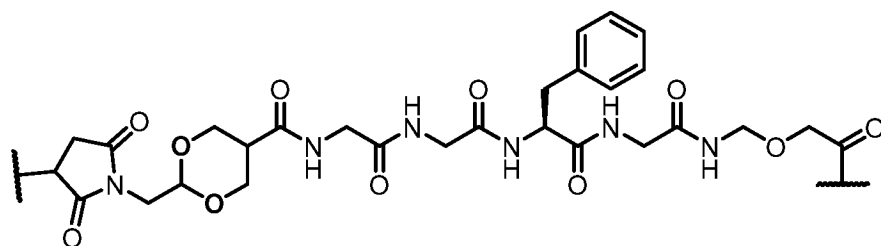
158. Линкер, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где линкер включает структуры, выбранные из группы, состоящей из



Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я



Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

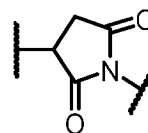


(L-1-11).

159. Линкер, представленный в формуле (L-2), для получения конъюгата лиганд-лекарственное средство, образованного путем связывания единицы лекарственного средства с лигандом через линкер:

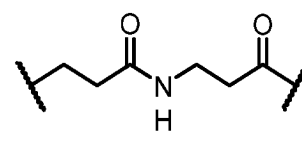
-L₁-L₂-L₃-L₄-L₅- (L-2),

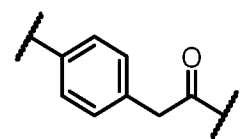
где L₁ представляет собой необязательно замещенный



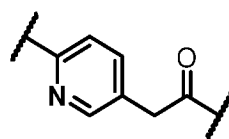
L₂ представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно

замещенного , необязательно замещенного ,

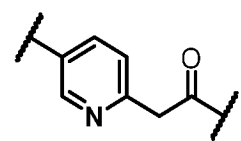
необязательно замещенного , необязательно замещенного



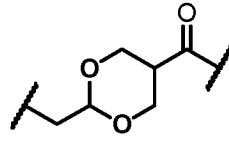
, необязательно замещенного



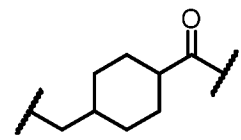
, необязательно замещенного



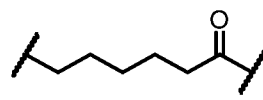
, необязательно замещенного



, необязательно замещенного



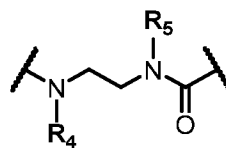
и необязательно замещенного



L₃ представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из

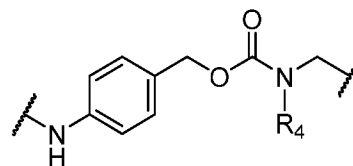
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

L₄ представляет собой необязательно замещенный



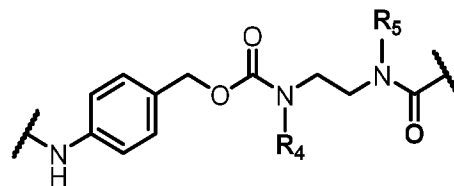
161. Линкер по п. 159, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L₄ представляет собой необязательно замещенный



162. Линкер по п. 159, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

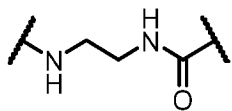
где L₄ представляет собой необязательно замещенный



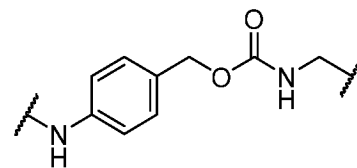
163. Линкер по п. 159, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат,

где L₄ представляет собой структуру, выбранную из группы, состоящей из необязательно

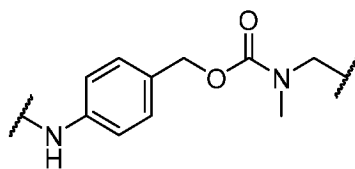
замещенного



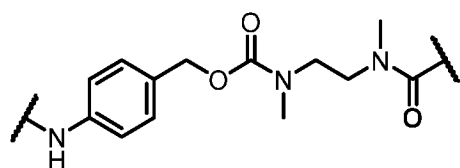
, необязательно замещенного



необязательно замещенного

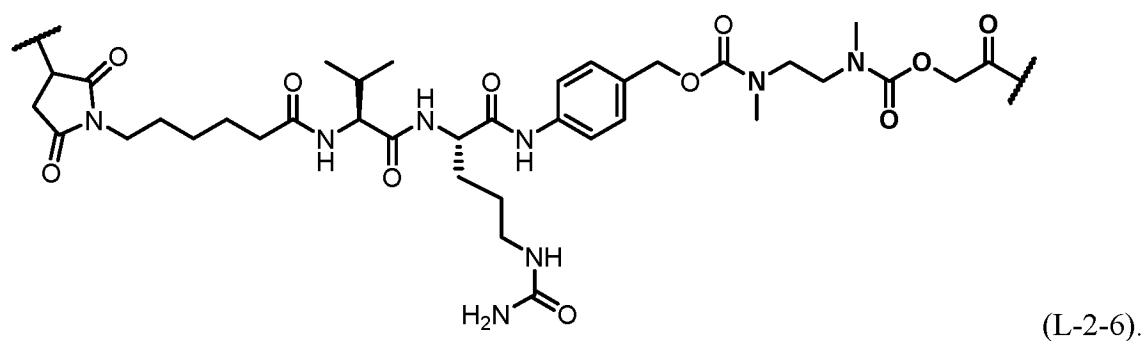
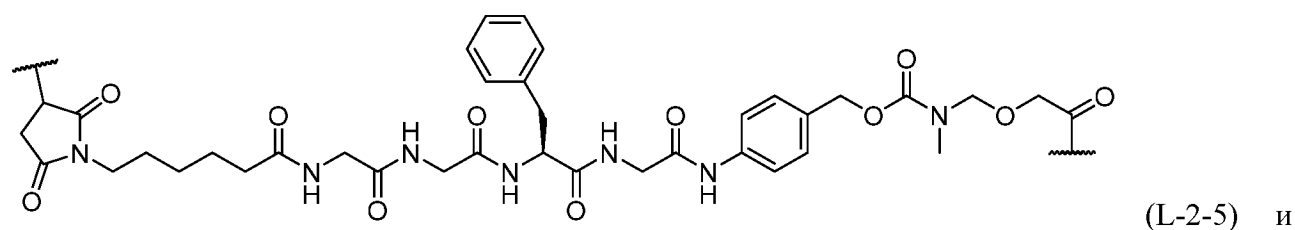
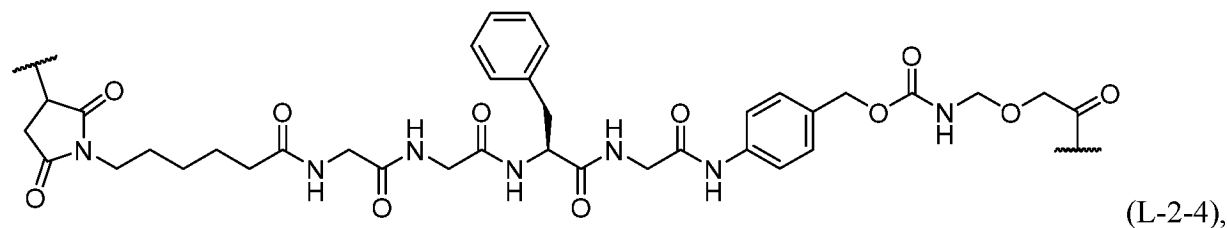
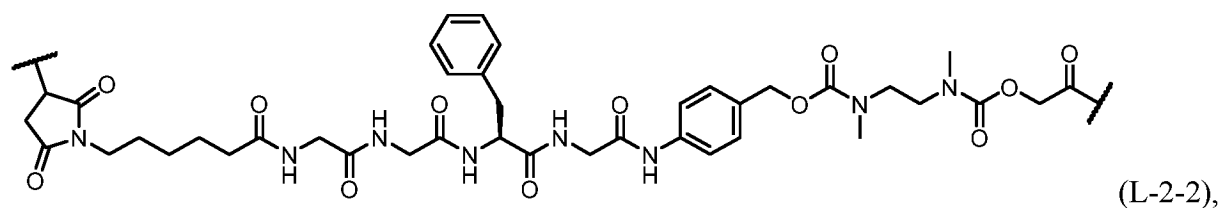
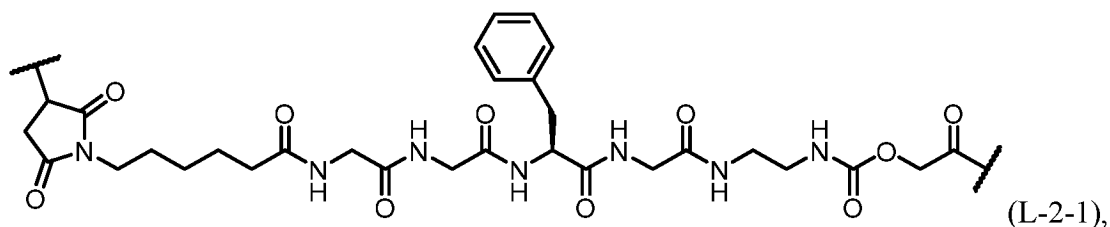


, необязательно замещенного



Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

164. Линкер, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смесь, или фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где линкер включает структуры, выбранные из группы, состоящей из



165. Фармацевтическая композиция, включающая конъюгат лиганда по любому из пп. 1–70, или таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер или их смесь, или фармацевтически приемлемую соль, пролекарственное средство или сольват, и/или соединение по любому из пп. 71–123, и необязательно фармацевтически приемлемые носители.

166. Применение конъюгата лиганда по любому из пп. 1–70, или таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереомера, или их смеси, или фармацевтически приемлемой соли, пролекарственного средства или сольвата, и/или соединения по любому из пп. 71–123, или таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереомера, или их смеси, или фармацевтически приемлемой соли, или гидрата, и/или фармацевтической композиции по п. 165 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики опухолей.

167. Применение по п. 166, где опухоль выбрана из опухолей, связанных с экспрессией мишени, состоящей из HER2 и TROP2.

168. Применение по п. 167, где опухоль, связанная с экспрессией мишени, включает опухоль с высокой экспрессией мишени и/или опухоль с положительной экспрессией мишени.

169. Применение по любому из пп. 166–168, где опухоль включает солидные опухоли и/или гематологические злокачественные новообразования.

170. Применение по любому из пп. 166–169, где опухоль выбрана из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака эндометрия, уротелиального рака, рака легких, рака предстательной железы, колоректального рака, рака желудка, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака почки, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы и рака головы и шеи.