

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581251EA/019

РАСЩЕПЛЯЕМЫЕ РАДИОЛИГАНДЫ ДЛЯ НАЦЕЛИВАНИЯ НА РЕЦЕПТОРЫ КЛЕТОЧНОЙ ПОВЕРХНОСТИ И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет совместно рассматриваемой предварительной патентной заявки США № 63/283361, поданной 26 ноября 2021 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящая заявка в целом относится к области расщепляемых радиолигандов, которые нацелены на рецепторы клеточной поверхности. В частности, она относится к соединениям, содержащим группу, усиливающую циркуляцию, мишень-связывающую группу, радиоизотоп и расщепляемый линкер, и их композициям. Она также относится к способам применения соединений и композиций для нацеливания и/или уничтожения клеток-мишеней.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Рак представляет собой заболевание, при котором некоторые клетки организма неконтролируемо растут и распространяются на другие части тела. По сравнению с нормальными клетками раковые клетки могут сверхэкспрессировать специфические рецепторы на клеточной мембране (Sgouros G et al., 2020). Например, клетки рака предстательной железы преимущественно сверхэкспрессируют рецептор простат-специфического мембранного антигена (PSMA). PSMA представляет собой в значительной степени специфический для предстательной железы трансмембранный белок, экспрессируемый в 100-1000 раз выше при аденокарциноме предстательной железы, чем в доброкачественной опухоли предстательной железы (Dorff TB et al., 2019). Рецептор глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) высоко сверхэкспрессируется почти в 100% опухолей инсулиномы (Körner M et al., 2012). Фолатный рецептор-альфа экспрессируется в большинстве клеток рака яичников с плотностью 10^6 рецепторов на клетку, в то время как его экспрессия в нормальных клетках значимо ниже (Kalli KR et al., 2008). Рецептор соматостатина 2 (SSTR2) высоко сверхэкспрессируется в более чем 80% нейроэндокринных опухолей (Qian ZR et al., 2017).

[0004] Такая сверхэкспрессия рецепторов способствовала таргетным видам лечения рака, где лекарственное средство часто сконструировано в виде конъюгата или конструкции, или комплекса, или гибрида, состоящих из фрагмента, уничтожающего клетки, и вектора для доставки полезной нагрузки. Наиболее известные примеры включают конъюгаты антитело-лекарственное средство, конъюгаты пептид-лекарственное средство, клеточную терапию на основе CAR-T и другие. Терапевтическими полезными нагрузками могут быть цитотоксические малые молекулы, белки, иммуностимуляторы, радионуклиды и другие. Примеры одобренных лекарственных средств этого класса включают Adcetris

(брентуксимаб ведотин), Kadcyra (трастузумаб эмтанзин), Lutathera (лютеций (^{177}Lu) оксодотреотид), Kymriah (Tisagenlecleucel) и т.д.

[0005] Радиолиганд обычно содержит нацеливающий фрагмент, который ищет сверхэкспрессированные рецепторы, представляющие интерес, и направляет радиоизотоп к целевому сайту. В случае радиолигандных терапевтических средств на основе радиометаллов хелат соединен с нацеливающим фрагментом посредством линкера. После того, как хелат образует комплекс с радионуклидом (радиоимечение), образуется конечный радиолигандный комплекс. Радиолиганд доставляет радиоактивную полезную нагрузку к целевой клетке с последующим локальным излучением альфа-, бета- или гамма-частиц, что приводит к повреждению или распаду нитей ДНК и в конечном итоге уничтожению раковой клетки. Аналогичным образом, при использовании диагностического радионуклида получают радиолигандное диагностическое средство.

[0006] Одной из целей оптимизации радиолиганда является максимальное поглощение опухоли и минимизация нецелевого накопления в нормальных органах. Когда радиолиганд связывается с целевым рецептором на поверхности раковой клетки, полученный комплекс рецептор-радиолиганд часто интернализуется, и радиоизотоп концентрируется внутри раковой клетки. Для достижения приемлемого терапевтического окна достаточное количество введенной дозы радиоизотопа должно накапливаться в целевой клетке. Кроме того, накопление радиоизотопа в нецелевой нормальной ткани должно быть достаточно низким.

[0007] Как малые, так и большие молекулы применяли в качестве направленных векторов для радиолигандов, при этом каждая из них приводит к различным профилям биораспределения радионуклида *in vivo*. Пептидные и низкомолекулярные радиолиганды, часто быстро удаляются из системного кровотока, в основном выводятся посредством почечной фильтрации. Такие короткие периоды полувыведения в некоторых случаях обеспечивают высокий контраст поглощения радиоизотопов между опухолью и нормальным органом. Однако короткое время пребывания в крови часто отрицательно сказывается на поглощении опухолью. Кроме того, значительное количество пептидных каркасов и низкомолекулярных радиолигандов имеют тенденцию накапливаться в почках, что приводит к недостаточному соотношению поглощения радионуклидов опухолью и почками. С другой стороны, радиолиганды на основе антител отличаются значимо более длительным периодом полувыведения в кровотоке и более медленным почечным клиренсом, что приводит к более высокому поглощению опухолью и относительно более низкому поглощению почками. Несмотря на это, длительное экспозиция в крови неизбежно приводит к высокому поглощению в нормальных органах, включая костный мозг, селезенку, печень и т.д.

[0008] Следовательно, существует потребность в улучшенных радиолигандах, которые могут доставлять высокий процент дозированного радиоизотопа в целевую раковую клетку, одновременно поддерживая или в идеале уменьшая поглощение нормальными органами, такими как почки, кровь, печень, селезенка и костный мозг.

[0009] Чтобы обойти проблему короткого периода полувыведения соединений на основе пептидов, использовали присоединение длинного полиэтиленгликоля (ПЭГ) и включение сывороточного альбуминсвязывающего фрагмента, включая 4-(п-йодофенил)масляную кислоту (или метиловый аналог), синий мотив Эванса и ибупрофен (Däpp S et al., 2011; Wang Z et al., 2018; Choy CJ et al., 2017; Kuo HT et al., 2018; Deberle LM et al., 2020; Kramer V et al., 2021). Первое увеличивает период полувыведения из плазмы крови за счет большого гидродинамического размера ПЭГ, в то время как последнее достигает того же путем вовлечения белка сывороточного альбумина, что приводит к замедлению почечного клиренса радиолиганда. Такие модификации приводили к смешанным результатам. В случае нацеленной на PSMA терапии радиолигандами достигали высокое поглощение опухолью; однако значимо увеличенное поглощение почками ограничивало клиническое применение таких радиолигандов. Одним из иллюстративных примеров является НТК01169 (Kuo HT et al., 2018) по сравнению с PSMA-617. Высокое поглощение радиолигандов PSMA в почках может быть связано с высокой экспрессией рецептора PSMA в почках, таким образом, любой лиганд, который увеличивает период полувыведения, испытывает более высокое поглощение как в почках, так и в опухоли. Однако это также может быть вызвано физико-химическими свойствами, присущими соответствующим модифицированным радиолигандам.

[0010] В случае радиолигандов на основе Mab были кратко исследованы расщепляемые конструкции для уменьшения накопления радиоизотопа в печени и других нормальных органах (Arano Y et al., 1996). Это осуществляли путем введения метаболизируемой связи между Mab и радиоизотопным комплексом. Тем не менее, было достигнуто лишь незначительное улучшение, по-видимому, вследствие медленной кинетики интернализации ковалентно модифицированного Mab, что уменьшало преимущество наличия метаболизируемой связи. Отдельно эти метаболизируемые линкеры могут высвобождать только нецелевой радиоизотопный комплекс.

[0011] В целом, все еще отсутствуют оптимизированные радиолиганды, которые могут одновременно обеспечивать высокое поглощение опухолью и низкое нормальное накопление органами. Ожидается, что такой профиль биораспределения радиоизотопов приведет к значимому улучшению профилей эффективности и безопасности и увеличению терапевтического индекса.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] Учитывая вышеупомянутые ограничения, в данном документе описаны новые радиолиганды, которые нацелены на рецепторы клеточной поверхности. Эти соединения предназначены для оптимизации клеточного ответа, расщепления, клиренса и других фундаментальных свойств.

[0013] Соответственно, настоящая заявка включает соединение или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, содержащие одну или более групп, усиливающих циркуляцию, одну или более мишень-связывающих групп, одну или более хелатирующих групп и по меньшей мере одну разветвляющуюся группу, которая является

по меньшей мере трехвалентной,

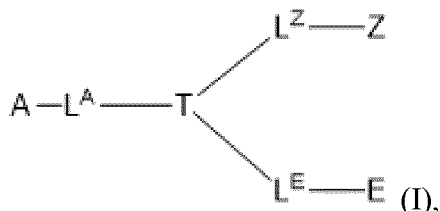
где разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, соединена с по меньшей мере одной мишень-связывающей группой напрямую или посредством первого нерасщепляемого линкера, с по меньшей мере одной группой, усиливающей циркуляцию, напрямую, посредством второго нерасщепляемого линкера напрямую или посредством первого расщепляемого линкера, и с по меньшей мере одной хелатирующей группой напрямую, посредством третьего нерасщепляемого линкера или посредством второго расщепляемого линкера,

при условии, что разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, соединена с по меньшей мере одной группой, усиливающей циркуляцию, посредством первого расщепляемого линкера, или

разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, соединена с по меньшей мере одной хелатирующей группой посредством второго расщепляемого линкера.

[0014] В некоторых вариантах осуществления соединение имеет период полувыведения *ex vivo* в плазме крови мыши при около 37°C от около 4 часов до около 360 часов, от около 6 часов до около 144 часов, от около 12 часов до около 120 часов, от около 18 часов до около 108 часов или от около 24 часов до 96 часов.

[0015] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы I, и настоящая заявка также включает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват



где

A представляет собой группу, усиливающую циркуляцию;

Z представляет собой мишень-связывающую группу;

E представляет собой хелатирующую группу;

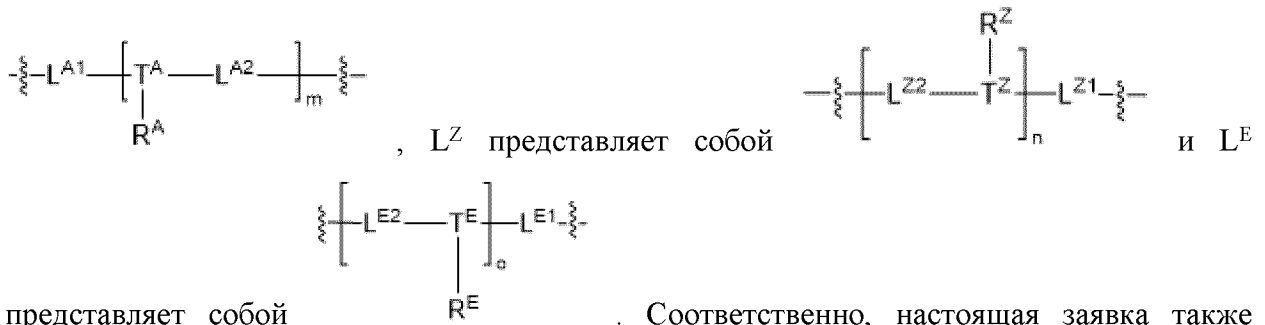
T представляет собой разветвляющуюся группу, которая является по меньшей мере трехвалентной;

каждый из L^A и L^E независимо представляет собой прямую связь, расщепляемый линкер или нерасщепляемый линкер; и

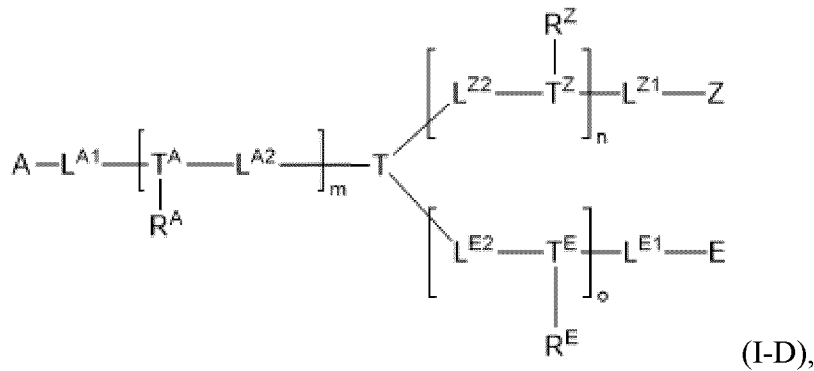
L^Z представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер;

при условии, что по меньшей мере один из L^A и L^E представляет собой расщепляемый линкер.

[0016] В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой



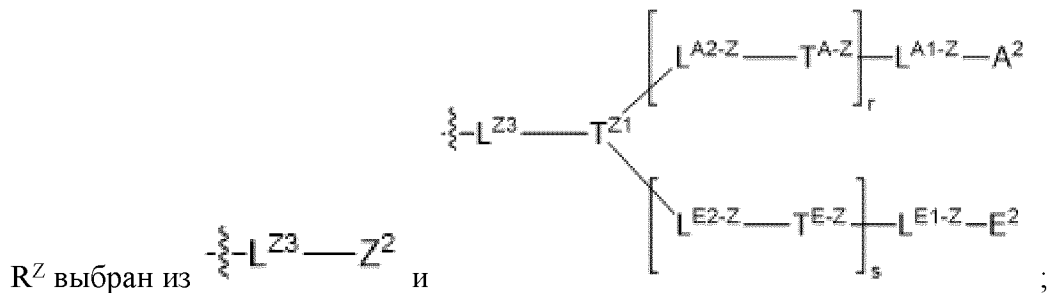
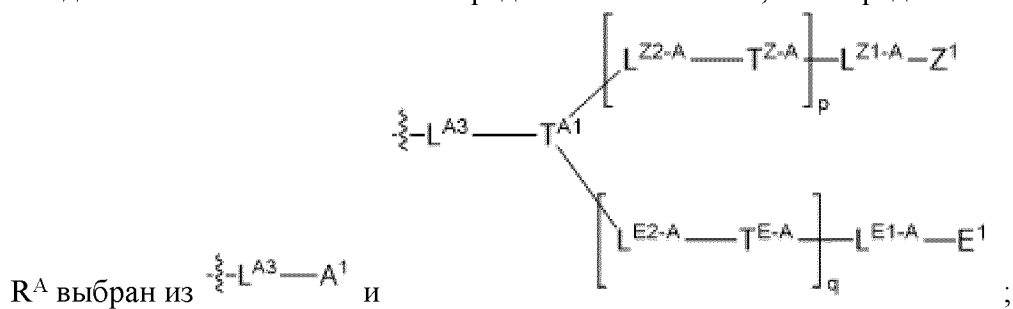
представляет собой . Соответственно, настоящая заявка также включает соединение формулы I, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы I-D или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват



где

A, Z, E и T являются такими, как определено в формуле I, каждый из T^A, T^Z, T^E независимо представляет собой T, как определено в формуле I, и T^A, T^Z, T^E и T являются одинаковыми или разными; каждый из L^{A1} и L^{A2} независимо представляет собой L^A, как определено в формуле I;

каждый из L^{E1} и L^{E2} независимо представляет собой L^E, как определено в формуле I; каждый из L^{Z1} и L^{Z2} независимо представляет собой L^Z, как определено в формуле I;



приемлемую соль и/или сольват, и

инструкции по введению одного или более соединений по формуле I или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата субъекту, нуждающемуся в этом.

[0021] Настоящая заявка дополнительно включает набор, содержащий одно или более соединений, как описано выше, или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, и

один или более радионуклидов, как определено выше, и необязательно инструкции по введению одного или более соединений или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата субъекту, нуждающемуся в этом, и радиоизотопа субъекту, нуждающемуся в этом.

[0022] Настоящая заявка также включает набор, содержащий один или более радионуклидных комплексов, как описано выше, или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, и инструкции по введению одного или более комплексов соединений субъекту, нуждающемуся в этом.

[0023] Дополнительно включен способ лечения заболевания или нарушения, включающий введение терапевтически эффективного количества одного или более соединений, как описано выше, или одного или более радионуклидных комплексов, как описано выше, или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата субъекту, нуждающемуся в этом.

[0024] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак.

[0025] Настоящая заявка также включает способ ингибирования пролиферативной активности в клетке, включающий введение эффективного количества одного или более соединений, как описано выше, или одного или более радионуклидных комплексов, как описано выше, или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата в клетку.

[0026] Настоящая заявка также включает способ визуализации ткани у субъекта путем введения эффективного количества для визуализации одного или более соединений, как описано выше, или одного или более радионуклидных комплексов для применения в визуализации, как описано выше, или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата и применения методики визуализации для обнаружения испускаемых гамма-лучей.

[0027] Настоящая заявка также включает способ диагностики рака у субъекта путем введения диагностически эффективного количества одного или более соединений, как описано выше, или одного или более радионуклидных комплексов для применения в визуализации, как описано выше, или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата и применения методики визуализации для обнаружения испускаемых гамма-лучей.

[0028] Другие признаки и преимущества настоящей заявки станут очевидными из следующего подробного описания. Следует понимать, однако, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают варианты осуществления заявки, даны только в качестве иллюстрации и объем формулы изобретения не должен быть ограничен этими

вариантами осуществления, а должен быть представлен в наиболее широкой интерпретация соответствующей описанию в целом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0029] Определенные варианты осуществления настоящей заявки будут описаны более подробно со ссылкой на прилагаемые графические материалы, на которых представлено следующее.

[0030] На фиг. 1 показано биораспределение иллюстративного комплекса ^{177}Lu -I-21 у мышей, несущих опухоль РСЗ-PIP.

[0031] На фиг. 2 показано биораспределение иллюстративного комплекса ^{177}Lu -I-35 у мышей, несущих опухоль РСЗ-PIP.

[0032] На фиг. 3 показаны радио-HPLC следовые количества образцов иллюстративного соединения ^{177}Lu -I-21 для определения стабильности в плазме крови мыши *ex-vivo*.

[0033] На фиг. 4 показаны радио-HPLC следовые количества образцов ^{177}Lu -C-6 для определения стабильности в плазме крови мыши *ex-vivo*.

[0034] На фиг. 5 показано изображение на основе PET/CT ^{68}Ga -PSMA11 (гозетотид) (левая панель) и изображение на основе SPECT/CT ^{111}In -I-21 (через 48 часов после введения дозы) (средняя панель: передняя; правая панель: задняя) у 4 (**A, B, C, D**) пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (mCRPC).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Определения

[0035] Если не указано иное, определения и варианты осуществления, описанные в этом и других разделах, предназначены для применения ко всем вариантам осуществления и аспектам настоящей заявки, описанным в данном документе, для которых они являются подходящими, как будет понятно специалисту в данной области техники.

[0036] Все признаки, раскрытые в описании, включая формулу изобретения, реферат и графические материалы, и все этапы в любом раскрытом способе или процессе, могут быть объединены в любой комбинации, за исключением комбинаций, в которых по меньшей мере некоторые из таких признаков и/или этапов являются взаимоисключающими. Каждый признак, раскрытый в описании, включая формулу изобретения, реферат и графические материалы, может быть заменен альтернативными признаками, служащими той же, эквивалентной или аналогичной цели, если явно не указано иное.

[0037] Как используется в настоящей заявке и пункте(ах) формулы изобретения, слова «содержащий» (и любая форма содержащего, такая как «содержать» и «содержит»), «имеющий» (и любая форма имеющего, такая как «иметь» и «имеет»), «включающий» (и любая форма включающего, такая как «включать» и «включает») или «вмещающий» (и любая форма вмещающего, такая как «вмещать» и «вмещает»), являются инклюзивными или открытыми и не исключают дополнительные, не указанные элементы или этапы процесса.

[0038] Подразумевается, что термин «состоящий» и его производные в данном контексте являются закрытыми терминами, которые определяют наличие указанных признаков, элементов, компонентов, групп, целых чисел и/или этапов, а также исключают наличие других неуказанных признаков, элементов, компонентов, групп, целых чисел и/или этапов.

[0039] Термин «состоящий по сути из», используемый в данном документе, предназначен для указания наличия указанных признаков, элементов, компонентов, групп, целых чисел и/или этапов, а также тех, которые существенно не влияют на основную и новую характеристику(характеристики) этих признаков, элементов, компонентов, групп, целых чисел и/или этапов.

[0040] Термины «около», «по сути» и «примерно», используемые в данном документе, означают разумную величину отклонения модифицированного термина, так что конечный результат существенно не изменяется. Эти термины степени должны толковаться как включающие отклонение по меньшей мере $\pm 5\%$ от модифицированного термина, если это отклонение не отрицает значение слова, которое оно модифицирует, или если из контекста специалисту в данной области техники не следует иное.

[0041] Как используется в настоящей заявке, формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если содержание явно не диктует иное. Например, вариант осуществления, включающий «соединение», следует понимать как представляющий определенные аспекты с одним соединением или двумя или более дополнительными соединениями.

[0042] В вариантах осуществления, содержащих «дополнительный» или «второй» компонент или эффект, такой как дополнительное или второе соединение, второе соединение, используемое в данном документе, отличается от других соединений или первого соединения. «Третье» соединение отличается от других, первого и второго соединений, и дополнительно перечисленные или «дополнительные» соединения аналогичным образом отличаются.

[0043] Термин «и/или», используемый в данном документе, означает, что перечисленные элементы присутствуют или используются по отдельности или в комбинации. Фактически, этот термин означает, что «по меньшей мере один из» или «один или более» из перечисленных элементов используется или присутствует. Термин «и/или» в отношении его энантиомеров, пролекарств, солей и/или сольватов означает, что соединения по настоящей заявке существуют в виде отдельных энантиомеров, пролекарств, солей и гидратов, а также комбинации, например, соли сольвата соединения по настоящей заявке.

[0044] Термин «соединение(ия) по настоящей заявке» или «соединение(ия) по настоящему изобретению» и тому подобное, как используется в данном документе, относится к соединению формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-A'(a), I-A'(b), I-A'(c), I-A'(d), I-B', I-C' и I-D' или его фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам.

[0045] Термин «комплекс по настоящей заявке» или «комплексы по настоящей

заявке» и тому подобное, как используется в данном документе, относится к комплексу, содержащему одно или более соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов и один или более радионуклидов.

[0046] Термин «композиция по данной заявке» или «композиция по настоящей заявке» и тому подобное, как используется в данном документе, относится к композиции, содержащей одно или более соединений или комплексов по настоящей заявке.

[0047] Термин «радиолиганд», используемый в данном документе, относится к соединению, содержащему нацеливающий фрагмент и радионуклид. Комплексы по настоящей заявке являются примерами радиолигандов.

[0048] Термин «радионуклид», используемый в данном документе, относится к любому атому, способному претерпевать радиоактивный распад. Термин радионуклид используется в данном документе как синоним радиоактивного нуклида, радиоизотопа и радиоактивного изотопа.

[0049] Термин «подходящий», используемый в данном документе, означает, что выбор конкретного соединения или условий будет зависеть от конкретной синтетической манипуляции, которую необходимо выполнить, идентичности молекулы(кул), которую(ые) необходимо трансформировать, и/или конкретного применения соединения, но выбор будет находиться в пределах компетенции специалиста в данной области техники.

[0050] Настоящее описание относится к ряду химических терминов и сокращений, используемых специалистами в данной области техники. Тем не менее, определения выбранных терминов приведены для ясности и последовательности.

[0051] Термин «защитная группа» или «PG» и тому подобное, используемый в данном документе, относится к химическому фрагменту, который защищает или маскирует реакционноспособную часть молекулы для предупреждения побочных реакций в этих реакционноспособных частях молекулы при манипулировании или взаимодействии с другой частью молекулы. После завершения манипуляции или реакции защитную группу удаляют в условиях, которые не расщепляют или не разлагают оставшиеся части молекулы. Выбор подходящей защитной группы может быть сделан специалистом в данной области техники. Многие традиционные защитные группы известны в данной области техники, например, как описано в "Protective Groups in Organic Chemistry" McOmie, J.F.W. Ed., Plenum Press, 1973, in Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999 and in Kocienski, P. Protecting Groups, 3rd Edition, 2003, Georg Thieme Verlag (The Americas).

[0052] Термин «алкил», используемый в данном документе, независимо от того, используется ли он отдельно или как часть другой группы, означает насыщенные алкильные группы с прямой или разветвленной цепью. Число атомов углерода, которые возможны в указанной алкильной группе, обозначено префиксом «C_{n1-n2}». Например, термин C₁₋₁₀алкил означает алкильную группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода. Все алкильные группы необязательно являются фторзамещенными, если не указано иное.

[0053] Термин «алкилен», независимо от того, используется ли он отдельно или как часть другой группы, означает насыщенную алкиленовую группу с прямой или разветвленной цепью, то есть насыщенную углеродную цепь, которая содержит заместители на двух своих концах. Число атомов углерода, которые возможны в указанной алкиленовой группе, обозначено префиксом «C_{n1-n2}». Например, термин C₂₋₆алкилен означает алкиленовую группу, имеющую 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Все алкиленовые группы необязательно являются фторзамещенными, если не указано иное.

[0054] Термин «алкенил», используемый в данном документе, независимо от того, используется ли он отдельно или как часть другой группы, означает неразветвленные или разветвленные, ненасыщенные алкильные группы, содержащие по меньшей мере одну двойную связь. Число атомов углерода, которые возможны в указанной алкиленовой группе, обозначено префиксом «C_{n1-n2}». Например, термин C₂₋₆алкенил означает алкенильную группу, имеющую 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь. Все алкенильные группы необязательно являются фторзамещенными, если не указано иное.

[0055] Термин «алкенилен», независимо от того, используется ли он отдельно или как часть другой группы, означает неразветвленные или разветвленные, ненасыщенные алкильные группы, содержащие по меньшей мере одну двойную связь, которая содержит заместители на двух своих концах. Число атомов углерода, которые возможны в указанной алкиленовой группе, обозначено префиксом «C_{n1-n2}». Например, термин C₂₋₆алкенилен означает алкениленовую группу, имеющую 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Все алкениленовые группы необязательно являются фторзамещенными, если не указано иное.

[0056] Термин «арил», используемый в данном документе, независимо от того, используется ли он отдельно или как часть другой группы, относится к карбоциклическим группам, содержащим по меньшей мере одно ароматическое кольцо и содержащим от 6 до 20 атомов углерода.

[0057] Термин «циклоалкил», используемый в данном документе, независимо от того, используется ли он отдельно или как часть другой группы, означает насыщенную карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 20 атомов углерода и одно или более колец. Число атомов углерода, которые возможны в указанной циклоалкильной группе, обозначено числовым префиксом «C_{n1-n2}». Например, термин C₃₋₁₀циклоалкил означает циклоалкильную группу, имеющую 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода.

[0058] Термин «гетероциклоалкил», используемый в данном документе, независимо от того, используется ли он отдельно или как часть другой группы, относится к циклическим группам, содержащим по меньшей мере одно неароматическое кольцо, содержащее от 3 до 20 атомов, в котором один или более атомов представляют собой гетероатом, выбранный из O, S и N, а остальные атомы представляют собой C. Гетероциклоалкильные группы являются либо насыщенными, либо ненасыщенными (т.е. содержат одну или более двойных связей). Когда гетероциклоалкильная группа содержит префикс C_{n1-n2}, этот префикс указывает на количество атомов углерода в соответствующей

карбоциклической группе, в которой один или более, предпочтительно от 1 до 5, атомов кольца заменены гетероатомом, выбранным из O, S и N, а остальные атомы представляют собой C. Гетероциклоалкильные группы необязательно являются бензоконденсированными.

[0059] Термин «гетероарил», используемый в данном документе, независимо от того, используется ли он отдельно или как часть другой группы, относится к циклическим группам, содержащим по меньшей мере одно гетероароматическое кольцо, содержащее 5-20 атомов, в котором один или более атомов представляют собой гетероатом, выбранный из O, S и N, а остальные атомы представляют собой C. Когда гетероарильная группа содержит префикс C_{n1-n2} , этот префикс указывает количество атомов углерода в соответствующей карбоциклической группе, в которой один или более, подходящим образом от 1 до 5, атомов кольца заменены гетероатомом, как определено выше. Гетероарильные группы необязательно являются бензоконденсированными.

[0060] Все циклические группы, включая арильную, гетероарильную, гетероциклоалкильную и циклоалкильную группы, содержат одно или более одного кольца (т.е. являются полициклическими). Когда циклическая группа содержит более одного кольца, кольца могут быть конденсированными, мостиковыми, спироконденсированными или связанными связью.

[0061] Термин «бензоконденсированный», используемый в данном документе, относится к полициклической группе, в которой бензольное кольцо конденсировано с другим кольцом.

[0062] Первое кольцо, «конденсированное» со вторым кольцом, означает, что первое кольцо и второе кольцо имеют два общих соседних атома между ними.

[0063] Первое кольцо, являясь «мостиковым» по отношению ко второму кольцу, означает, что первое кольцо и второе кольцо имеют два несмежных атома между ними.

[0064] Первое кольцо, являясь «спироконденсированным» по отношению ко второму кольцу, означает, что первое кольцо и второе кольцо имеют один атом между ними.

[0065] Термин «мишень-связывающая группа», используемый в данном документе, относится к фрагменту, который распознается целевым сайтом, с которым он связывается.

[0066] Термин «мишень» или «целевой сайт» означает рецептор, например, рецептор клеточной поверхности, антиген, например, простат-специфический мембранный антиген (PSMA) или другой белок на клеточной поверхности, с которым может связываться мишень-связывающая группа.

[0067] Используемый в данном документе термин «группа, усиливающая циркуляцию» представляет собой химическую структуру, которая увеличивает время циркуляции соединения по настоящей заявке в крови.

[0068] Термин «хелатирующая группа», используемый в данном документе, представляет собой хелатор, способный образовывать комплексы с радионуклидом.

[0069] Термин «разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере

трехвалентной», как используется в данном документе, относится к любой молекулярной структуре, которая содержит по меньшей мере три концевые функциональные группы, и каждая концевая функциональная группа соединяется с другой молекулярной структурой. По меньшей мере три концевые функциональные группы могут быть одинаковыми или разными.

[0070] Термин «период полувыведения *in vivo*» в данном контексте относится к времени, необходимому для выведения половины количества соединения, вводимого субъекту, из кровотока (например, крови) и/или других тканей субъекта.

[0071] Термин «период полувыведения» в данном контексте относится к фармакокинетическому свойству соединения и является мерой среднего времени выживания соединения после введения соединения субъекту. Период полувыведения представляет собой время, необходимое для выведения половины количества соединения, вводимого субъекту, из организма субъекта или его конкретного компартмента (например, сыворотки крови или других тканей).

[0072] Термин «период полувыведения из плазмы крови *ex vivo*», используемый в данном документе, относится к времени, необходимому для расщепления половины количества соединения, которое было объединено с плазмой крови, например, плазмой крови мыши, в плазме крови при около 37°C и при нейтральном уровне pH. Период полувыведения из плазмы крови *ex vivo* может быть измерен, например, путем инкубации радиолиганда в плазме мыши при 37 °C. В каждой требуемой временной точке аликвота образца может быть взята, обработана и проанализирована с помощью HPLC с радиодетекцией. Она измеряет оставшийся % интактного радиолиганда, который может быть нанесен на график для обеспечения измерения периода полувыведения из плазмы крови *ex vivo*.

[0073] Термин «линкерная группа», используемый в данном документе, относится к любой молекулярной структуре, которая соединяет две или более других молекулярных структур вместе.

[0074] Термин «нерасщепляемая линкерная группа», используемый в данном документе, относится к любой молекулярной структуре, которая соединяет две или более других молекулярных структур вместе и содержит нерасщепляемые фрагменты. Нерасщепляемая линкерная группа содержит функциональные группы на каждом из концов, которые реагируют с комплементарными функциональными группами молекул, подлежащих связыванию, с образованием нерасщепляемых фрагментов. Когда соединение по настоящей заявке содержит более одного нерасщепляемого линкера, каждый нерасщепляемый линкер представляет собой независимый нерасщепляемый линкер, и один или более нерасщепляемых линкеров могут быть одинаковыми или разными.

[0075] Термин «расщепляемый линкер», используемый в данном документе, относится к любой молекулярной структуре, которая соединяет две или более других молекулярных структур вместе и содержит по меньшей мере один расщепляемый фрагмент. Расщепляемая линкерная группа содержит функциональные группы на каждом

из концов, которые реагируют с комплементарными функциональными группами молекул, которые должны быть связаны с образованием нерасщепляемых или расщепляемых фрагментов. Когда соединение по настоящей заявке содержит более одного расщепляемого линкера, каждый расщепляемый линкер представляет собой независимый расщепляемый линкер, и один или более расщепляемых линкеров могут быть одинаковыми или разными.

[0076] Термин «нерасщепляемый(ые) фрагмент(ы)», используемый в данном документе, относится к химическим функциональным группам, которые противостоят расщеплению одной или более кислотами, основаниями, восстанавливающими средствами, окислителями и ферментами. Нерасщепляемые фрагменты, как правило, стабильны в отношении расщепления, но могут быть расщепляемы, например, ферментами или физиологическими условиями внутри клетки, ткани или органа через определенный период времени и после доставки или транспортировки соединения или части соединения, содержащего нерасщепляемый фрагмент, в целевой сайт.

[0077] Термин «расщепляемый(ые) фрагмент(ы)», используемый в данном документе, относится к химической функциональной группе, которая расщепляется одной или более кислотами, основаниями, восстанавливающими средствами, окисляющими средствами и ферментами.

[0078] Термин «устойчивый к расщеплению» или «устойчивый к расщеплению», используемый в данном документе, относится к химической функциональной группе, менее чем около 5% которой разлагается в плазме крови мыши при около 37°C по меньшей мере около 48 часов после объединения соединения, содержащего химическую функциональную группу, с плазмой крови мыши.

[0079] Термин «разлагаемый» или «расщепляемый», используемый в данном документе в отношении расщепляемого фрагмента, означает, что более чем около 5% расщепляемого фрагмента расщепляется в плазме крови мыши при около 37°C по меньшей мере около 48 часов после объединения соединения, содержащего расщепляемый фрагмент, с плазмой крови мыши.

[0080] Термин «аминокислотный остаток», используемый в данном документе, относится к аминокислоте без «-ОН» ее карбоксильной группы и части «Н» аминокислотной группы.

[0081] Термин «аминокислота», используемый в данном документе, представляет собой любое соединение, содержащее карбоксильную (-CO₂H) функциональную группу и функциональную аминокислотную группу (-NH₂).

[0082] Термин «неприродная аминокислота», используемый в данном документе, относится к аминокислоте, которая не является природной аминокислотой и получена синтетически или путем модификации природной аминокислоты.

[0083] Термин «встречающаяся в природе аминокислота», используемый в данном документе, относится к аминокислотам, которые встречаются в природе и кодируются генетическим кодом, а также к кодируемым аминокислотам, которые впоследствии модифицируются *in vivo*.

[0084] Термин «по меньшей мере один», когда он предшествует элементу, относится

к одному члену элемента или, когда он предшествует перечню элементов, относится к одному члену элемента и любой комбинации этих элементов. Например, «по меньшей мере одно из a, b или c» предназначено для охвата a, b, c, a-b, a-c, b-c и a-b-c, а также любой комбинации с кратными значениями одного и того же элемента (например, a-a, a-a-a, a-a-b, a-a-c, a-b-b, a-c-c, b-b, b-b-b-b, b-b-c, c-c и c-c-c или любого другого порядка a, b и c).

[0085] Термин «осуществление лечения» или «лечение», используемый в данном документе, и как хорошо понятно в данной области техники, означает подход для получения полезных или требуемых результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или требуемые клинические результаты включают без ограничения облегчение или нормализацию одного или более симптомов или состояний, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (то есть не ухудшающееся) состояние заболевания, предупреждение распространения заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или паллиативное лечение болезненного состояния, уменьшение рецидива заболевания и ремиссию (будь то частичную или полную), будь то обнаруживаемую или необнаруживаемую. «Осуществление лечения» и «лечение» также могут означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью в случае отсутствия лечения. Субъекта с ранней стадией рака можно лечить для предупреждения прогрессирования, например, или в качестве альтернативы субъекта в стадии ремиссии можно лечить соединением или композицией по настоящей заявке для предупреждения рецидива. Способы лечения включают введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или более соединений по настоящей заявке и, необязательно, состоят из одного введения или в качестве альтернативы включают серию введений.

[0086] «Паллиативное лечение» заболевания, нарушения или состояния означает, что степень и/или нежелательные клинические проявления заболевания, нарушения или состояния уменьшаются и/или временной ход прогрессирования замедляется или удлиняется по сравнению с отсутствием лечения нарушения.

[0087] Термины «осуществление предупреждения», «предупреждение» или «профилактика» или их синонимы, используемые в данном документе, относятся к снижению риска или вероятности того, что пациент страдает заболеванием, нарушением или состоянием, или проявляет симптом, ассоциированный с заболеванием, нарушением или состоянием.

[0088] Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения или одного или более соединений по настоящей заявке, или комплекса, или одного или более комплексов по настоящей заявке, которое является эффективным, в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения требуемого результата.

[0089] Термин «эффективное количество для визуализации» при использовании в связи с одним или более комплексами по настоящей заявке представляет собой количество комплекса, которое является достаточным для получения видимого изображения, когда

комплекс вводят субъекту, и излучение, испускаемое комплексом, обнаруживают с помощью позитронно-эмиссионной томографии («PET») или однофотонно-эмиссионной томографии (SPECT) или автордиографии или анализов связывания *ex vivo* или *in vitro*.

[0090] Используемый в данном документе термин «диагностическое эффективное количество» означает количество соединения или одного или более соединений для применения или комплекса, или одного или более комплексов для применения, которое является эффективным, в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения требуемого диагностического эффекта, включая, например, диагностику конкретного оцениваемого состояния.

[0091] Термин «вводимый», используемый в данном документе, означает введение визуализирующего, диагностического и/или терапевтически эффективного количества одного или более соединений, комплексов или композиций по настоящей заявке в клетку, ткань, орган или организм субъекта.

[0092] Термин «рак», используемый в данном документе, относится к клеточно-пролиферативным болезненным состояниям.

[0093] Термин «субъект», используемый в данном документе, включает всех представителей животного мира, включая млекопитающих, и, соответственно, относится к людям. Таким образом, способы и варианты применения по настоящей заявке применимы как к терапии человека, так и к ветеринарным вариантам применения.

[0094] Термин «клетка», используемый в данном документе, относится к одной клетке или множеству клеток и включает клетку либо в культуре клеток, либо у субъекта.

[0095] Термин «фармацевтически приемлемый» означает совместимый с лечением субъектов, например, людей.

[0096] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает нетоксичный растворитель, диспергатор, вспомогательное вещество, адъювант или другой материал, который смешивают с активным ингредиентом для обеспечения образования фармацевтической композиции, то есть лекарственной формы, способной к введению субъекту.

[0097] Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает либо соль присоединения кислоты, либо соль присоединения основания, которая является подходящей или совместимой с лечением субъектов.

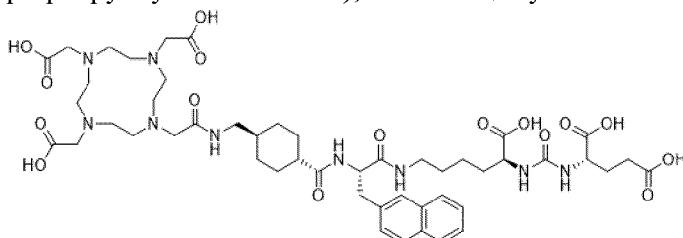
[0098] Соль присоединения кислоты, подходящая для лечения субъектов или совместимая с лечением субъектов, представляет собой любую нетоксичную органическую или неорганическую соль присоединения кислоты любого основного соединения.

[0099] Соль присоединения основания, подходящая для лечения субъектов или совместимая с лечением субъектов, представляет собой любую нетоксичную органическую или неорганическую соль присоединения основания любого кислотного соединения.

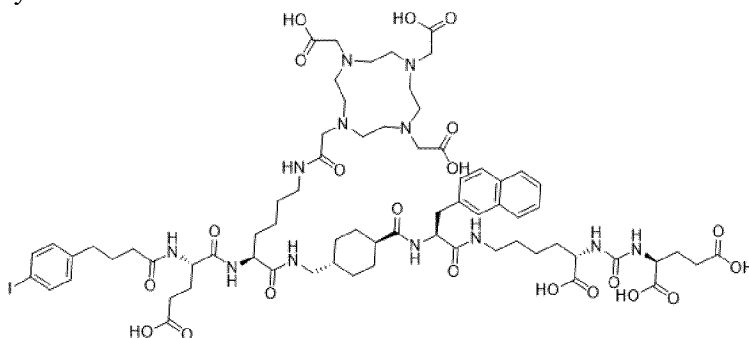
[00100] Термин «сольват», используемый в данном документе, означает соединение или соль и/или пролекарство соединения, где молекулы подходящего растворителя включены в кристаллическую решетку. Подходящий растворитель физиологически

переносится при введении дозы.

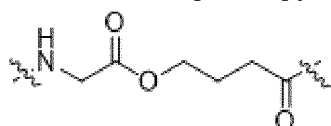
[00101] Термин «PSMA-617», «випивотид тетраксетан», «DOTA-Trx-2Nal-eKuE» или «С-1» относится к соединению, имеющему химическое название: (((S)-1-карбокси-5-((S)-3-(нафталин-2-ил)-2-((1r,4S)-4-((2-(4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)ацетамидо)метил)циклогексан-1-карбоксамидо)пропанамидо)пентил)карбамоил)-L-глутаминовая кислота тетра(трифторуксусная кислота), и имеющему химическую формулу:



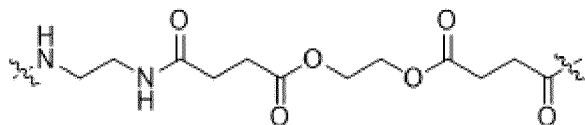
[00102] Термин «НТК01169» или «4pIBA-Glu-Lys (DOTA) -Trx-2Nal-eKuE», используемый в данном документе, относится к соединению, имеющему химическую формулу:



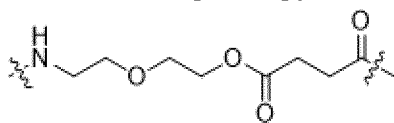
[00103] Термин «ESL1», используемый в данном документе, относится к расщепляемой линкерной группе, имеющей химическую формулу:



[00104] Термин «ESL2», используемый в данном документе, относится к расщепляемой линкерной группе, имеющей химическую формулу:

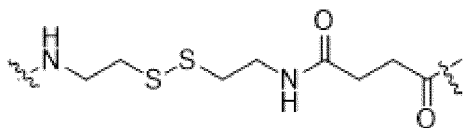


[00105] Термин «ESL3», используемый в данном документе, относится к расщепляемой линкерной группе, имеющей химическую формулу:

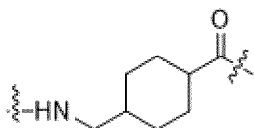


[00106] Термин «SSL1», используемый в данном документе, относится к

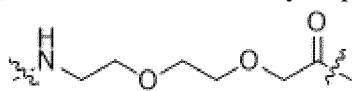
расщепляемой линкерной группе, имеющей химическую формулу:



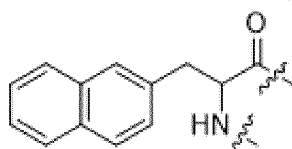
[00107] Термин «TrX», используемый в данном документе, относится к линкерной группе, имеющей химическую формулу:



[00108] Термин «OEG», используемый в данном документе, относится к линкерной группе, имеющей химическую формулу:



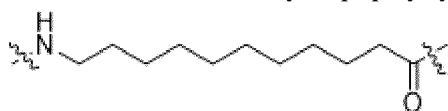
[00109] Термин «2NaI», используемый в данном документе, относится к линкерной группе, имеющей химическую формулу:



[00110] Термин «Aoc», используемый в данном документе, относится к линкерной группе, имеющей химическую формулу:



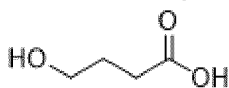
[00111] Термин «Aup», используемый в данном документе, относится к линкерной группе, имеющей химическую формулу:



[00112] Термин «Ava», используемый в данном документе, относится к линкерной группе, имеющей химическую формулу:

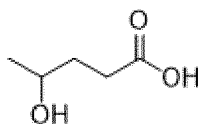


[00113] Термин «4hVA», используемый в данном документе, относится к соединению линкерной группы, имеющему химическое название 4-гидроксипутановая кислота и имеющему химическую формулу:

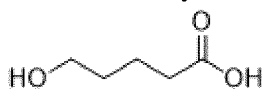


[00114] Термин «4hPA», используемый в данном документе, относится к

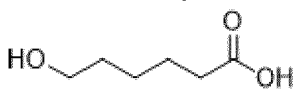
соединению линкерной группы, имеющему химическое название 4-гидроксипентановая кислота и имеющему химическую формулу:



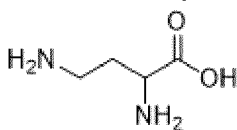
[00115] Термин «5hPA», используемый в данном документе, относится к соединению линкерной группы, имеющему химическое название 6-гидроксипентановая кислота и имеющему химическую формулу:



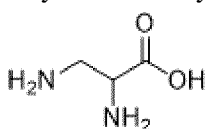
[00116] Термин «6hPA», используемый в данном документе, относится к соединению линкерной группы, имеющему химическое название 6-гидроксигексановая кислота и имеющему химическую формулу:




[00117] Термин «DAB», используемый в данном документе, относится к соединению линкерной группы, имеющему химическое название 2,4-диаминомасляная кислота и имеющему химическую формулу:



[00118] Термин «DAP», используемый в данном документе, относится к соединению линкерной группы, имеющему химическое название 2,3-диаминопропионовая кислота и имеющему химическую формулу:



[00119] Символ , изображенный перпендикулярно поперек связи, указывает на точку ковалентного присоединения химической группы.

[00120] При использовании, например, в отношении способов лечения, вариантов применения, композиций, упаковок и/или наборов по настоящей заявке, субъект, например, субъект, «нуждающийся в этом», представляет собой субъекта, которому было бы полезно введение одного или более соединений или комплексов по настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

II. Соединения и комплексы по настоящей заявке

[00121] Настоящая заявка относится к усовершенствованным радиолигандам, которые нацелены на рецепторы клеточной поверхности, способам получения радиолигандов и способам их применения для нацеливания и/или ингибирования клеток-

мишеней. В частности, она относится к радиолигандам, содержащим группу, усиливающую циркуляцию, нацеливающий фрагмент, радионуклид и расщепляемый линкер, и их композициям. Авторы настоящего изобретения показали, что радиолиганды, описанные в данном документе, имеют большее поглощение радионуклида в клетке-мишени при сохранении нецелевого нормального накопления в органе до минимума. Нормальные органы включают без ограничения почки и кровь.

[00122] При введении группы, усиливающей циркуляцию, такой как альбуминсвязывающий мотив, с радиолигандом, химическая структура такого мотива может влиять на аффинность связывания полученного радиолиганда с целевым рецептором, например, биораспределение *in vivo*, поглощение радионуклидов опухолью и коэффициент поглощения радионуклидов между опухолью и почкой. Таким образом, проблема с альбуминсвязывающимися молекулами в области поля радиолиганда заключается в том, что они приводят к слабому коэффициенту поглощения между опухолью и почкой. Это заметно, например, между НТК01169 (С-2), PSMA-ABL-56 (С-10) или другим известным соединением С-9 по сравнению с PSMA-617 (С-1).

[00123] Для минимизации экспозиции радионуклидов на нормальные органы и преднамеренного расщепления радиолиганда до метаболитов, которые с меньшей вероятностью накапливаются в клетках, экспрессирующих нецелевые рецепторы, авторы настоящего изобретения ввели расщепляемый линкер в соединение радиолиганда. В отличие от концепции конъюгата лекарственного средства в данной области техники, процесс расщепления радиолигандных соединений по настоящей заявке специально разработан таким образом, чтобы предпочтительно протекать в плазме крови и по всему телу, а не в целевом участке опухоли. Такие процессы расщепления не зависят от специфических обогащенных опухолью ферментов или уникальных химических условий в микроокружении опухоли. Соответственно, такая конструкция позволяет избежать влияния гетерогенного характера опухоли, что может значительно повлиять на предполагаемую кинетику расщепления, и обеспечивает минимальную вариабельность профиля распределения лекарственного средства (радионуклида) между пациентами в организме.

[00124] Например, как показано с помощью иллюстративных соединений настоящей заявки, таких как I-2, I-11, I-18, I-21, I-34, I-43 по сравнению с НТК01169 (С-2) у мышей, несущих опухоль PC3-PIP, и с помощью иллюстративных соединений настоящей заявки, таких как I-18, I-21, I-67 и I-69, по сравнению с ABL-56 (С-10) или С-9 у мышей, несущих опухоль LNCap, авторы настоящего изобретения показали, что введение расщепляемого линкера к радиолиганду с альбуминсвязывающим мотивом обеспечивает улучшенное соотношение поглощения между опухолью и почкой при сохранении высокого поглощения опухолью (см., например, таблицу 34).

[00125] Кроме того, как показано в примерах соединений по настоящей заявке, таких как I-21 по сравнению с I-2, I-11 или I-18 по сравнению с I-3 у мышей, несущих опухоль PC3-PIP, и I-21 по сравнению с I-67 и I-18 по сравнению с I-69 у мышей, несущих опухоль LNCap, авторы настоящей заявки показали по сравнению с часто используемыми

альбуминсвязывающимися молекулами в поле радиолиганда, такими как 4-pIBA в НТК01169 (С-2), что применение длинноцепочечной жирной диацидной кислоты в качестве альбуминсвязывающего мотива, несмотря на демонстрацию сниженной аффинности связывания *in vitro* с ее рецептором, обеспечивает улучшенное профилирование биораспределения, например, повышенное поглощение опухолью и улучшенное или эквивалентное соотношение поглощения между опухолью и почкой (см., например, таблицу 34).

[00126] Кроме того, авторы настоящего изобретения показали, что, например, различное расположение расщепляемого линкера относительно расположения альбуминсвязывающего фрагмента и хелата также приводит к различному профилю биораспределения радионуклида *in vivo*. Например, в случае нацеленного на PSMA радиолиганда некоторые соединения, содержащие расщепляемые фрагменты, такие как сложный эфир или сложные эфиры, которые специфично высвобождают фрагменты, несущие как хелатные (радионуклидные), так и мишень-связывающие группы, имели лучший профиль биораспределения и поглощения опухолью, чем соединения, содержащие расщепляемые фрагменты, такие как сложные эфиры, которые расщепляют и высвобождают фрагменты, содержащие только хелат (радионуклид). Такое предпочтение не зависит от типа альбуминсвязывающей молекулы. Специалист в данной области техники может ожидать, что при наличии нормальных органов, которые могут специфично захватывать радиолиганд, высвобождение фрагментов, несущих как хелатные (радионуклидные), так и нацеливающие связывающие группы, не должно приводить к лучшему соотношению опухоли и нецелевого количества по сравнению с высвобождением нецелевого хелата (радионуклида). Однако, как показано с помощью иллюстративных соединений I-2 и I-3 у мышей, несущих опухоль PC-3-PIP, и I-21 по сравнению с I-18 у мышей, несущих опухоль PC3-PIP или LNCap, авторы настоящего изобретения наблюдали 2-8-кратное повышение соотношения опухоли к не опухоли через 24 часа или 96 часов после введения дозы, при сохранении высокого поглощения опухолью (таблица 34).

[00127] В дополнение к упомянутым расщепляемым фрагментам, таким как сложноэфирные фрагменты, на скорость расщепления и профиль биораспределения также может влиять природа группы, усиливающей циркуляцию, такой как альбуминсвязывающий фрагмент, расстояние между группой, усиливающей циркуляцию, такой как альбуминсвязывающий фрагмент, к расщепляемому(ым) фрагменту(ам), такому(им) как сложный эфир, хелатирующая радионуклидная группа к расщепляемому фрагменту(ам), такому как сложный эфир, остатки, прилегающие к сложному эфиру, ориентация сложного эфира и количество расщепляемых фрагментов, таких как сложный эфир (таблица 3).

[00128] Соответственно, настоящая заявка включает соединение или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, содержащие одну или более групп, усиливающих циркуляцию, одну или более мишень-связывающих групп, одну или более хелатирующих групп и по меньшей мере одну разветвляющуюся группу, которая является

по меньшей мере трехвалентной,

где разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, соединена с по меньшей мере одной мишень-связывающей группой напрямую или посредством первого нерасщепляемого линкера, с по меньшей мере одной группой, усиливающей циркуляцию, напрямую, посредством второго нерасщепляемого линкера или посредством первого расщепляемого линкера, и с по меньшей мере одной хелатирующей группой напрямую, посредством третьего нерасщепляемого линкера или посредством второго расщепляемого линкера,

при условии, что разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, соединена с по меньшей мере одной группой, усиливающей циркуляцию, посредством первого расщепляемого линкера, или

разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, соединена с по меньшей мере одной хелатирующей группой посредством второго расщепляемого линкера.

[00129] В некоторых вариантах осуществления группы, усиливающие циркуляцию, выбраны из альбуминсвязывающей группы и полиэтиленгликолевой цепи. В некоторых вариантах осуществления группы, усиливающие циркуляцию, представляют собой альбуминсвязывающую группу.

[00130] В некоторых вариантах осуществления мишень-связывающая группа связывается с клеткой, необязательно раковой клеткой. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления мишень-связывающая группа представляет собой опухолесвязывающую группу. В некоторых вариантах осуществления мишень-связывающая группа связывается с антигеном или другим белком на поверхности клетки, например, рецептором клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления мишень-связывающая группа выбрана из группы связывания простат-специфического мембранного антигена (PSMA), группы связывания глюкагоноподобного рецептора пептида-1 (GLP-1R), группы связывания глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (желудочного ингибирующего полипептида; рецептора GIP) (GIP-R), группы связывания рецептора фолиевой кислоты (FR), группы связывания рецептора холецистокинина-2 (CCK2R), группы связывания гастрин-рилизинг-пептидного рецептора (GRPR), группы связывания рецептора соматостатина 2 (SSTR2) и группы связывания рецептора нейротензина 1 (NTR1), группы связывания рецептора нейропептида Y типа 1 (Y1R), группы связывания нектин-4, группы связывания дельта-подобного лиганда 3 (DLL3), группы связывания молекулы адгезии эпителиальных клеток (EPCAM), группы связывания трансдуктора кальциевого сигнала 2 (Trp-2), группы связывания инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), группы связывания рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER2) человека. В некоторых вариантах осуществления мишень-связывающая группа представляет собой PSMA-связывающую группу.

[00131] В некоторых вариантах осуществления группы, усиливающие циркуляцию, представляют собой альбуминсвязывающую группу, а мишень-связывающая группа

представляет собой PSMA-связывающую группу.

[00132] В некоторых вариантах осуществления разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, соединена с по меньшей мере одной мишень-связывающей группой напрямую или посредством первого нерасщепляемого линкера, с по меньшей мере одной группой, усиливающей циркуляцию, посредством первого расщепляемого линкера и с по меньшей мере одной хелатирующей группой напрямую или посредством третьего нерасщепляемого линкера. В некоторых вариантах осуществления разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, соединена с по меньшей мере одной мишень-связывающей группой напрямую или посредством первого нерасщепляемого линкера, с по меньшей мере одной группой, усиливающей циркуляцию, посредством первого расщепляемого линкера и напрямую с по меньшей мере одной хелатирующей группой.

[00133] В некоторых вариантах осуществления разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, соединена с по меньшей мере одной мишень-связывающей группой напрямую или посредством первого нерасщепляемого линкера, с по меньшей мере одной группой, усиливающей циркуляцию, напрямую или посредством второго нерасщепляемого линкера и с по меньшей мере одной хелатирующей группой посредством второго расщепляемого линкера.

[00134] В некоторых вариантах осуществления соединение имеет период полувыведения *ex vivo* в плазме крови мыши при около 37°C от около 4 часов до около 360 часов, от около 6 часов до около 144 часов, от около 12 часов до около 120 часов, от около 18 часов до около 108 часов или от около 24 часов до 96 часов. В некоторых вариантах осуществления соединение имеет период полувыведения *ex vivo* в плазме крови мыши при около 37°C от около 24 часов до 96 часов.

[00135] В некоторых вариантах осуществления первый, второй и третий нерасщепляемые линкеры противостоят расщеплению, и первый, второй и третий нерасщепляемые линкеры менее чем на 5%, менее чем на 4%, менее чем на 3% или менее чем на 2% расщепляются в плазме крови мыши *ex vivo* через по меньшей мере около 4 часа, по меньшей мере около 8 часов, по меньшей мере около 12 часов, по меньшей мере около 16 часов, по меньшей мере около 32 часа или по меньшей мере около 48 часов после введения соединения в плазму крови мыши.

[00136] В некоторых вариантах осуществления первый, второй и третий нерасщепляемые линкеры противостоят расщеплению, и соединение, содержащее группу, расщепляется в плазме крови мыши менее чем на 5%, менее чем на 4%, менее чем на 3% или менее чем на 2% через по меньшей мере около 8 часов, по меньшей мере около 12 часов, по меньшей мере около 16 часов, по меньшей мере около 24 часа или по меньшей мере около 32 часа после введения соединения в плазму крови мыши.

[00137] В некоторых вариантах осуществления первый, второй и третий нерасщепляемые линкеры противостоят расщеплению в течение от по меньшей мере около 2 до около 8 часов, от по меньшей мере около 4 часов до около 16 часов, от по меньшей

мере около 12 часов до около 24 часов, от по меньшей мере около 1 дня до около 5 дней или от по меньшей мере около 5 дней до около 10 дней в физиологических условиях.

[00138] В некоторых вариантах осуществления каждый из первого, второго и третьего нерасщепляемых линкеров независимо содержит один или более нерасщепляемых фрагментов. В некоторых вариантах осуществления каждый из первого, второго и третьего нерасщепляемых линкеров содержит один или более нерасщепляемых фрагментов, которые противостоят расщеплению одной или более кислотами, основаниями, восстанавливающими средствами, окислителями и ферментами.

[00139] В некоторых вариантах осуществления каждый из первого, второго и/или третьего нерасщепляемых линкеров содержит один или более нерасщепляемых фрагментов, которые противостоят расщеплению одной или более кислотами и основаниями. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления первый, второй и/или третий нерасщепляемый линкер сопротивляется расщеплению в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления первый, второй и/или третий нерасщепляемый линкер содержит один или более нерасщепляемых фрагментов, которые противостоят расщеплению в плазме крови *ex vivo* при около 37°C в течение от по меньшей мере около 2 до около 8 часов, от по меньшей мере около 4 часов до около 16 часов, от по меньшей мере около 12 часов до около 24 часов, от по меньшей мере около 1 дня до около 5 дней, от по меньшей мере около 5 дней до около 10 дней или по меньшей мере около 24 часов после введения соединения, содержащего группу, в плазму крови.

[00140] В некоторых вариантах осуществления первый, второй и третий нерасщепляемые линкеры независимо содержат один или более нерасщепляемых фрагментов, которые противостоят расщеплению ферментами.

[00141] В некоторых вариантах осуществления первый, второй и третий нерасщепляемые линкеры содержат один или более нерасщепляемых фрагментов, которые противостоят расщеплению, которые выбраны из аминовых связей, эфирных связей, тиоэфирных связей, амидных связей, мочевиных связей, тиомочевиных групп, тиоамидных групп или триазольных групп. В некоторых вариантах осуществления триазольную группу получают с использованием клик-химии.

[00142] В некоторых вариантах осуществления первый и второй расщепляемые линкеры расщепляются *ex vivo* в плазме крови мыши и имеют период полувыведения *ex vivo* в плазме крови мыши от около 4 часов до около 360 часов, от около 6 часов до около 144 часов, от около 12 часов до около 120 часов, от около 18 часов до около 108 часов или от около 24 часов до 96 при около 37°C в плазме крови мыши.

[00143] В некоторых вариантах осуществления первый и второй расщепляемые линкеры расщепляются *ex vivo* в плазме крови мыши и более чем около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9% или около 10% расщепляемого линкера расщепляется через от около 48 до около 96 часов или от около 60 до 96 часов при около 37°C в плазме крови мыши.

[00144] В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго

расщепляемых линкеров содержит один или более расщепляемых фрагментов, которые расщепляются одной или более кислотами, основаниями, восстанавливающими средствами, окислителями и ферментами.

[00145] В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго расщепляемых линкеров содержит один или более расщепляемых фрагментов, которые расщепляются ферментами.

[00146] В некоторых вариантах осуществления один или более расщепляемых фрагментов независимо выбраны из сложноэфирной группы, дисульфидной связи, тиоэфирной группы, карбаматной группы, карбонатной группы, гидразоновой связи, оксимной связи, такой как кетоксимная или алдоксимная связь, и ферментативно расщепляемых пептидных последовательностей.

[00147] В некоторых вариантах осуществления первый и второй расщепляемые линкеры содержат один или более расщепляемых фрагментов, которые расщепляются одной или более кислотами и основаниями. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления первый и второй расщепляемый линкер расщепляются в циркулирующей крови и плазме крови *ex vivo*, такой как плазма крови мыши.

[00148] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго расщепляемых линкеров независимо содержит по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, который расщепляется в циркулирующей крови и плазме крови *ex vivo*. В некоторых вариантах осуществления первый и второй расщепляемые линкеры независимо содержат от одного до четырех расщепляемых фрагментов, которые расщепляются в циркулирующей крови и плазме крови *ex vivo*. В некоторых вариантах осуществления первый и второй расщепляемые линкеры независимо содержат от одного до трех расщепляемых фрагментов, которые расщепляются в циркулирующей крови и плазме крови *ex vivo*. В некоторых вариантах осуществления первый и второй расщепляемые линкеры независимо содержат один или два расщепляемых фрагмента, которые расщепляются в циркулирующей крови и плазме крови *ex vivo*. В некоторых вариантах осуществления первый и второй расщепляемые линкеры независимо содержат один расщепляемый фрагмент, который расщепляется в циркулирующей крови и плазме крови *ex vivo*. В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго расщепляемого линкера независимо содержит по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, который расщепляется в плазме крови мыши *ex vivo* и имеет период полувыведения *ex vivo* из плазмы крови мыши при около 37°C, составляющий от около 4 часов до около 360 часов, от около 6 часов до около 144 часов, от около 12 часов до около 120 часов, от около 18 часов до около 108 часов или от около 24 часов до 96 часов после введения соединения в плазму крови мыши.

[00149] В некоторых вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват (необязательно первый и второй расщепляемые линкеры) содержит от одного до четырех расщепляемых фрагментов. В некоторых вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемая

соль и/или сольват (необязательно первый и второй расщепляемые линкеры) содержит от одного до трех расщепляемых фрагментов. В некоторых вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват (необязательно первый и второй расщепляемые линкеры) содержит три расщепляемых фрагмента. В некоторых вариантах осуществления соединения содержит два расщепляемых фрагмента. В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват (необязательно первый и второй расщепляемые линкеры) содержит один или два расщепляемых фрагмента. В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват (необязательно первый и второй расщепляемые линкеры) содержит один расщепляемый фрагмент.

[00150] Специалисту в данной области техники будет понятно, что первый, второй и третий нерасщепляемые линкеры не содержат расщепляемого фрагмента, в то время как для расщепляемых линкеров возможно, что они могут дополнительно содержать нерасщепляемые фрагменты. Специалисту в данной области техники будет понятно, что нерасщепляемая линкерная группа содержит функциональную группу на каждом из концов, которая реагирует с комплементарными функциональными группами молекул, которые должны быть связаны с образованием нерасщепляемых фрагментов.

[00151] Специалисту в данной области техники будет также понятно, что нерасщепляемые и расщепляемые линкеры соединяют две или более молекулярных структур вместе посредством соединений (например, функциональных групп), и что для нерасщепляемых линкеров соединения между линкером и соединяемыми молекулами являются нерасщепляемыми, а для расщепляемых линкеров возможно, что соединения между расщепляемыми линкерами и соединяемыми молекулами также могут быть расщепляемыми.

[00152] Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, содержит функциональную группу на каждом конце, которая реагирует с комплементарной функциональной группой каждой из по меньшей мере трех молекул, подлежащих связыванию. В некоторых вариантах осуществления разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, содержит функциональную группу на каждом конце, которая реагирует с комплементарной функциональной группой группы, усиливающей циркуляцию, мишень-связывающей группой и/или хелатирующей группой при связывании напрямую с любой из этих групп или с первым, вторым и/или третьим нерасщепляемыми линкерами и/или первым и вторым расщепляемыми линкерами.

[00153] Специалисту в данной области техники будет также понятно, что разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, содержит функциональную группу на каждом конце, которая соединяется с группой, усиливающей циркуляцию, мишень-связывающей группой и/или хелатирующей группой, или с первым, вторым и/или третьим нерасщепляемыми линкерами, и/или с первым и вторым расщепляемыми линкерами посредством соединений (например, функциональных групп),

и что при присоединении к первым, вторым и/или третьим нерасщепляемым линкерам или к мишень-связывающей группе, соединения между разветвляющейся группой, которая является по меньшей мере трехвалентной, и первыми, вторыми и/или третьими нерасщепляемыми линкерами или мишень-связывающей группой, подлежащей присоединению, являются нерасщепляемыми, и при присоединении к первым и/или вторым расщепляемым линкерам, к группам, усиливающим циркуляцию, и/или мишень-связывающим группам, соединения между разветвляющейся группой, которая является по меньшей мере трехвалентной, и первыми и/или вторыми расщепляемыми линкерами, группами, усиливающими циркуляцию, и/или мишень-связывающими группами являются нерасщепляемыми или расщепляемыми.

[00154] В некоторых вариантах осуществления разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, содержит по меньшей мере первую концевую функциональную группу, вторую концевую функциональную группу и третью концевую функциональную группу, которые соединяется с мишень-связывающими группами напрямую или посредством первого нерасщепляемого линкера, с группами, усиливающими циркуляцию, напрямую или посредством второго нерасщепляемого линкера, или посредством первого расщепляемого линкера, и с хелатирующими группами напрямую или посредством третьего нерасщепляемого линкера, или посредством второго расщепляемого линкера соответственно.

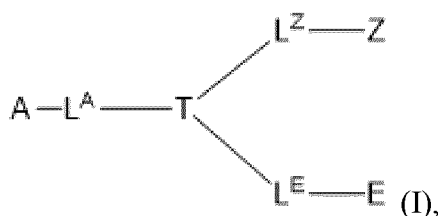
[00155] В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемые линкерные группы (например, первый нерасщепляемый линкер, второй нерасщепляемый линкер и третья нерасщепляемая линкерная группа) и расщепляемые линкерные группы (например, первый расщепляемый линкер и вторая расщепляемая линкерная группа) необязательно содержат функциональные группы, в дополнение к функциональным группам на каждом из концов, которые реагируют с комплементарными функциональными группами молекул, в дополнение к одной мишень-связывающей группе, одной группе, усиливающей циркуляцию, или одной хелатирующей группе, подлежащей связыванию. В некоторых вариантах осуществления молекулы в дополнение к мишень-связывающим группам, группе, усиливающей циркуляцию, или хелатирующей группе представляют собой другие мишень-связывающие группы, группы, усиливающие циркуляцию, и/или хелатирующие группы, и/или другие расщепляемые или нерасщепляемые линкеры.

[00156] В некоторых вариантах осуществления первый нерасщепляемый линкер дополнительно соединяет вторую мишень-связывающую группу с разветвляющейся группой, второй нерасщепляемый линкер или первый расщепляемый линкер дополнительно соединяет вторую группу, усиливающую циркуляцию, с разветвляющейся группой, и/или третий нерасщепляемый линкер или второй расщепляемый линкер соединяет вторую хелатирующую группу с разветвляющейся группой. В некоторых вариантах осуществления первый нерасщепляемый линкер дополнительно соединяет вторую мишень-связывающую группу с разветвляющейся группой. В некоторых вариантах осуществления второй нерасщепляемый линкер или первый расщепляемый линкер

дополнительно соединяет вторую группу, усиливающую циркуляцию, с разветвляющейся группой. В некоторых вариантах осуществления третий нерасщепляемый линкер или второй расщепляемый линкер соединяет вторую хелатирующую группу с разветвляющейся группой.

[00157] В некоторых вариантах осуществления первый нерасщепляемый линкер дополнительно соединяет другую хелатирующую группу и/или группу, усиливающую циркуляцию, с разветвляющейся группой, второй нерасщепляемый линкер или первый расщепляемый линкер дополнительно соединяет другую мишень-связывающую группу и/или хелатирующую группу с разветвляющейся группой, и/или третий нерасщепляемый линкер или второй расщепляемый линкер соединяет другую группу, усиливающую циркуляцию, и/или мишень-связывающую группу с разветвляющейся группой. В некоторых вариантах осуществления первый нерасщепляемый линкер дополнительно соединяет другую хелатирующую группу и группу, усиливающую циркуляцию, с разветвляющейся группой, второй нерасщепляемый линкер или первый расщепляемый линкер дополнительно соединяет другую мишень-связывающую группу и хелатирующую группу с разветвляющейся группой, и/или третий нерасщепляемый линкер или второй расщепляемый линкер соединяет другую группу, усиливающую циркуляцию, и мишень-связывающую группу с разветвляющейся группой. В некоторых вариантах осуществления первый нерасщепляемый линкер дополнительно соединяет вторую хелатирующую группу и вторую группу, усиливающую циркуляцию, с разветвляющейся группой. В некоторых вариантах осуществления второй нерасщепляемый линкер или первый расщепляемый линкер дополнительно соединяет вторую мишень-связывающую группу и вторую хелатирующую группу с разветвляющейся группой. В некоторых вариантах осуществления третий нерасщепляемый линкер или второй расщепляемый линкер соединяет вторую группу, усиливающую циркуляцию, и вторую мишень-связывающую группу с разветвляющейся группой.

[00158] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват



где

A представляет собой группу, усиливающую циркуляцию;

Z представляет собой мишень-связывающую группу;

E представляет собой хелатирующую группу;

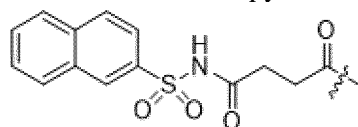
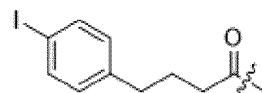
T представляет собой разветвляющуюся группу, которая является по меньшей мере трехвалентной;

каждый из L^A и L^E независимо представляет собой прямую связь, расщепляемый линкер или нерасщепляемый линкер; и

L^Z представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер;

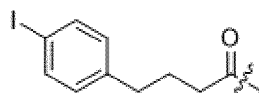
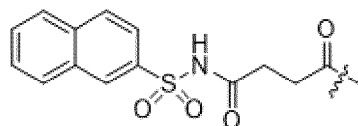
при условии, что по меньшей мере один из L^A и L^E представляет собой расщепляемый линкер.

[00159] В некоторых вариантах осуществления А выбран из альбуминсвязывающей группы и полиэтиленгликолевой цепи. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой альбуминсвязывающую группу. В некоторых вариантах осуществления альбуминсвязывающая группа выбрана из

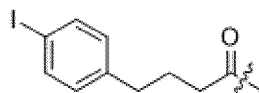
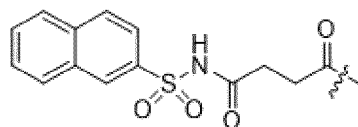
(2-Naph-SO₂NH-Suc),

(4-pIBA),

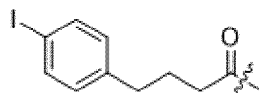
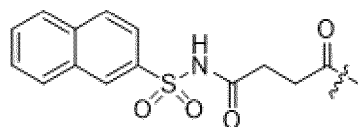
незамещенного или замещенного $C(O)C_{1-26}$ алкилен- CO_2H , незамещенного или замещенного $C(O)C_{2-26}$ алкенилен- CO_2H , незамещенного или замещенного $C(O)C_{1-26}$ алкила и незамещенного или замещенного $C(O)C_{2-26}$ алкенила. В некоторых вариантах осуществления альбуминсвязывающая группа выбрана из



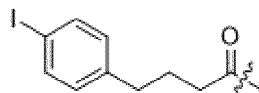
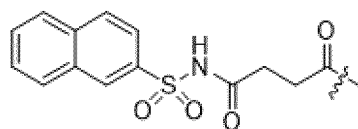
, незамещенного или замещенного $C(O)C_{6-20}$ алкилен- CO_2H , незамещенного или замещенного $C(O)C_{6-20}$ алкенилен- CO_2H , незамещенного или замещенного $C(O)C_{6-19}$ алкила и незамещенного или замещенного $C(O)C_{2-20}$ алкенила. В некоторых вариантах осуществления альбуминсвязывающая группа выбрана из



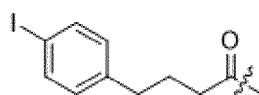
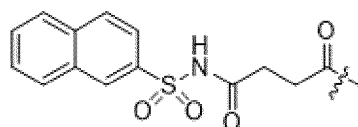
, незамещенного или замещенного $C(O)C_{6-20}$ алкилен- CO_2H , незамещенного или замещенного $C(O)C_{6-20}$ алкенилен- CO_2H , незамещенного или замещенного $C(O)C_{6-18}$ алкила и незамещенного или замещенного $C(O)C_{2-20}$ алкенила. В некоторых вариантах осуществления альбуминсвязывающая группа выбрана из



, незамещенного или замещенного $C(O)C_{12-18}$ алкилен- CO_2H и незамещенного или замещенного $C(O)C_{12-18}$ алкенилен- CO_2H , незамещенного или замещенного $C(O)C_{12-19}$ алкила и незамещенного или замещенного $C(O)C_{12-18}$ алкенила. В некоторых вариантах осуществления альбуминсвязывающая группа выбрана из

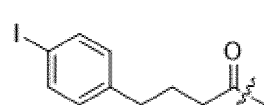


, незамещенного или замещенного $C(O)C_{12-18}$ алкилен- CO_2H и незамещенного или замещенного $C(O)C_{12-18}$ алкенилен- CO_2H , незамещенного или замещенного $C(O)C_{12-18}$ алкила и незамещенного или замещенного $C(O)C_{12-18}$ алкенила. В некоторых вариантах осуществления альбуминсвязывающая группа выбрана из



, незамещенного или замещенного $C(O)C_{14-18}$ алкилен- CO_2H и незамещенного или замещенного $C(O)C_{14-18}$ алкила.

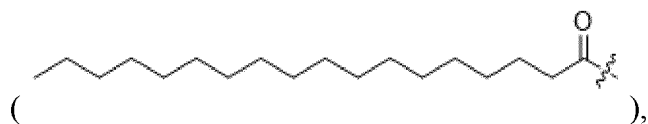
В некоторых вариантах осуществления альбуминсвязывающая группа выбрана из,



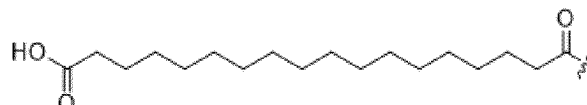
$C(O)C_{15}$ алкила (



), $C(O)C_{17}$ алкила

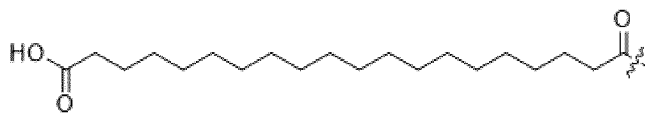


$C(O)C_{16}$ алкилен- CO_2H (



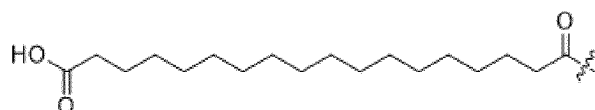
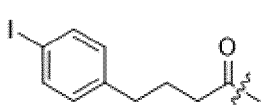
) и

$C(O)C_{18}$ алкилен- CO_2H

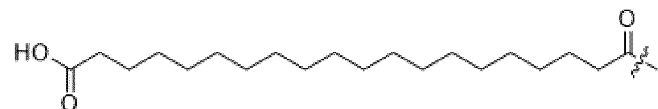


[00160] В некоторых вариантах осуществления альбуминсвязывающая группа

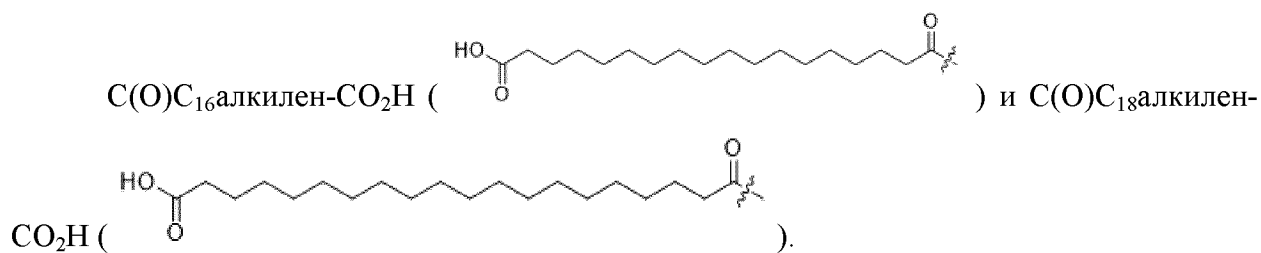
выбрана из



и



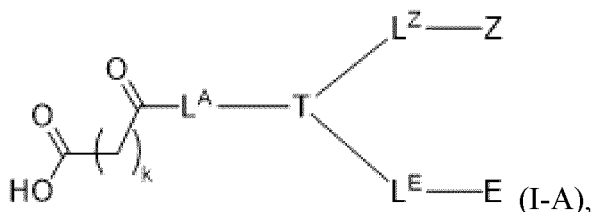
[00161] В некоторых вариантах осуществления альбуминсвязывающая группа выбрана из незамещенного или замещенного $C(O)C_{12-18}$ алкилен- CO_2H . В некоторых вариантах осуществления альбуминсвязывающая группа выбрана из $C(O)C_{12-18}$ алкилен- CO_2H . В некоторых вариантах осуществления альбуминсвязывающая группа выбрана из



В некоторых вариантах осуществления альбуминсвязывающая группа выбрана из $C(O)C_{16}$ алкилен- CO_2H и $C(O)C_{18}$ алкилен- CO_2H . В некоторых вариантах осуществления альбуминсвязывающая группа представляет собой $C(O)C_{16}$ алкилен- CO_2H .

[00162] В некоторых вариантах осуществления при замещении каждый $C(O)C_{6-20}$ алкилен- CO_2H , $C(O)C_{6-20}$ алкенилен- CO_2H , $C(O)C_{6-18}$ алкил и $C(O)C_{2-20}$ алкенил замещен одним или более из галогена, CO_2H , $CO_2C_1-C_4$ алкила, $C(O)NH_2$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_3$, SO_2CH_3 , C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 фторалкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 фторалкенила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 фторалкинила, C_3-C_6 циклоалкила и 3-6-членного гетероциклического кольца, включая от 1 до 2 членов кольца, выбранных из O, S, S(O), SO_2 , N, NH и NCH_3 .

[00163] В некоторых вариантах осуществления авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединения формулы I, содержащие $C(O)C_{12-18}$ алкилен- CO_2H в качестве альбуминсвязывающей группы, демонстрируют более высокое соотношение поглощения опухолью к поглощению почками. Следовательно, в иллюстративном варианте осуществления альбуминсвязывающая группа (A) выбрана из незамещенного или замещенного $C(O)C_{12-18}$ алкилен- CO_2H . Соответственно, в некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы I-A



где

Z, E, T, L^A , L^E и L^Z являются такими, как определено в формуле I, и

k представляет собой целое число от 14 до 20,

при условии, что по меньшей мере один из L^A и L^E представляет собой расщепляемый линкер.

[00164] В некоторых вариантах осуществления k равно 14-18. В некоторых вариантах осуществления k равно 16-18. В некоторых вариантах осуществления k равно 16 или 18.

[00165] В некоторых вариантах осуществления E представляет собой любую хелатирующую группу, которая способна связываться с ионом металла и/или образовывать комплексы с ним. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой любую хелатирующую группу, которая способна связываться с ионом металла и/или образовывать комплекс с образованием гетероциклического кольца, содержащего ион металла. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой любую хелатирующую группу,

известную в данной области техники, например, как описано в Banerjee et al., Nucl. Med. Biol., 2005, 32, 1-20, Wadas et al., Chem. Rev., 2010, 110, 2858-2902, патентах США №№ 5367080, 5364613, 5021556, 5075099 и 5886142.

[00166] В некоторых вариантах осуществления Е представляет собой хелатирующую группу, полученную из хелатирующего средства. В некоторых вариантах осуществления хелатирующее средство выбрано из циклического и ациклического бифункционального хелатирующего средства, способного образовывать комплексы с одним или более радионуклидами. В некоторых вариантах осуществления хелатирующее средство выбрано из 1,4,7-триазациклононана (TACN); 1,4,7-триазациклононантриуксусной кислоты (NOTA); 1,4,7-триазациклононан-N-янтарная кислота-N',N"-диуксусной кислоты (NOTASA); 1,4,7-триазациклононан-N-глутаминовая кислота-N',N"-диуксусной кислоты (NODAGA); 1,4,7-триазациклононан-N, N',N"-трис(метиленфосфоновой) кислоты (NOTP); 1,4,7,10-тетраазациклододекан([12]анN4) (циклена); 1,4,7,10-тетраазациклододекан([13]анN4); 1,4,7,11-тетраазациклотетрадекана (изоциклама); 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислоты (DOTA); 2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)ацетата (DO1A); 2,2'-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диуксусной кислоты (DO2A); 2,2',2"-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триуксусной кислоты (DO3A); 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетра(метанпносфоновой кислоты) (DOTP); 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-ди(метанфосфорной кислоты) (DO2P); 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-три(метанфосфоновой кислоты) (DO3P); 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-глутаминовая кислота-4,7,10-триуксусной кислоты (DOTAGA); 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-янтарная кислота-4,7,10-триуксусной кислоты (DOTASA); 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана([14]анN4) (циклама); 1,4,8,12-тетраазациклопентадекана([15]анN4); 1,5,9,13-тетраазациклогексадекана([16]анN4); 1,4-этан-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана (эт-циклама); 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана-1,4,8,1-тетрауксусной кислоты (TETA); 2-(1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана-1-ил)уксусной кислоты (TE1A); 2,2'-(1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана-1,8-диил)диуксусной кислоты (TE2A); 4,11-бис(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазабицикло[6.6.2]гексадекана (CB-TE2A); 3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6.6.6]икозана (Sar); 1,4,7,10-тетра-(2-карбамоилметил)циклододекана (TCMC); N, N'-бис[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-4,13-диаза-18-краун-6 (макропы), фталоцианинов и их производных; порфиринов и их производных. В некоторых вариантах осуществления Е представляет собой хелатирующую группу, полученную из хелатирующего средства, выбранного из DOTA и DOTAGA.

[00167] Специалисту в данной области техники будет понятно, что «хелатирующая группа, полученная из хелатирующего средства», как используется в данном документе, относится к производному хелатирующего средства, образованному после того, как хелатирующее средство связано с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом и/или пролекарством. Например, «хелатирующая группа, полученная из хелатирующего средства» может представлять собой хелатирующее

средство без «-ОН» (или его сложного эфира) доступной карбоксильной группы (или ее сложного эфира) на хелатирующем средстве, без части «Н» доступной аминогруппы на хелатирующем средстве, без части «NCS» доступного изотиоцианата на хелатирующем средстве, без части «Н» доступной малеимидной группы на хелатирующем средстве, хелатирующее средство после реакции доступной ацетиленовой группы на хелатирующем средстве со связыванием с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом и/или пролекарством, или хелатирующее средство после реакции доступной тетразольной группы на хелатирующем средстве со связыванием с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом и/или пролекарством. Например, специалисту в данной области техники будет понятно, что когда E представляет собой хелатирующую группу, полученную из DOTA, один «-ОН» из одной из четырех доступных карбоксильных групп в DOTA удаляют с образованием соединения с L^A (или T, когда L^A представляет собой прямую связь) в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвате и/или пролекарстве.

[00168] В некоторых вариантах осуществления E соединен с L^A или T посредством любой из доступных функциональных групп. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой хелатирующую группу, содержащую две или более карбоксильных групп, и E соединен с L^A или T посредством карбоксильной функциональной группы. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой хелатирующую группу, полученную из DOTA или DOTAGA, и соединен с L^A или T посредством любой из доступных карбоксильных функциональных групп. В некоторых вариантах осуществления E представляет собой хелатирующую группу, полученную из DOTA, и соединен с L^A или T посредством любой из доступных карбоксильных функциональных групп.

[00169] В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов представляют собой радиоактивный изотоп C, N, F, S, Br, Ru, Pd, Tc, Ga, In, Zn, Gd, Bi, At, Cu, Pb, Fe, Ti, F, I, Y, Sr, Ra, P, Re, Sc, Zr, Rh, Pt, Rb, Au, Sn, Tl, Co, Pm, лантаноид или актинид.

[00170] В некоторых вариантах осуществления лантаноид представляет собой Lu, Sm, Pm, Ho или Tb.

[00171] В некоторых вариантах осуществления актинид представляет собой Ac или Th.

[00172] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более радионуклидов выбраны из ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , ^{99}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{82}Rb , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{191\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F , ^{123}I , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{66}Ho , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{111}In , ^{153}Gd , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{198}Au , ^{199}Au , $^{193\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , ^{103}Pd , ^{109}Pd , ^{105}Rh , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{97}Ru , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{32}P , ^{161}Tb , ^{33}P , ^{149}Tb , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}Tl , ^{119}Sb , $^{58\text{m}}\text{Co}$, ^{55}Co , ^{47}Sc , ^{149}Pm и ^{161}Ho .

[00173] В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов предназначены для применения в визуализации или для применения в терапии.

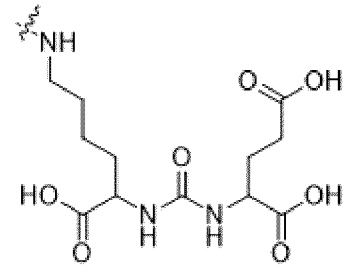
[00174] В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов для применения в визуализации выбраны из ^{99m}Tc , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{82}Rb , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{195m}Pt , ^{191m}Pt , ^{193m}Pt , ^{117m}Sn , ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F и ^{123}I . В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов для применения в визуализации представляют собой ^{177}Lu .

[00175] В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов для применения в терапии выбраны из ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{66}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{111}In , ^{153}Gd , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{195m}Pt , ^{193m}Pt , ^{197}Pt , ^{117m}Sn , ^{103}Pd , ^{105}Rh , ^{103m}Rh , ^{177}Lu , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{149}Tb , ^{32}P , ^{161}Tb , ^{33}P , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}Tl , ^{119}Sb , ^{58m}Co , ^{47}Sc , ^{149}Pm и ^{161}Ho .

[00176] В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов для применения в терапии выбраны из ^{177}Lu , ^{212}Pb и ^{225}Ac . В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов для применения в терапии представляют собой ^{177}Lu .

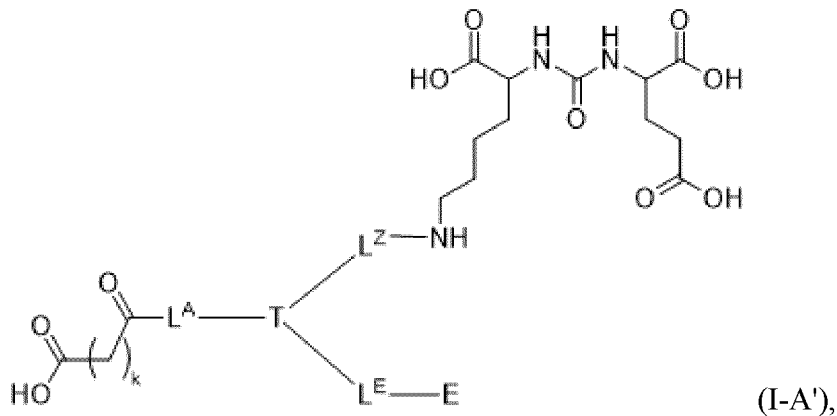
[00177] В некоторых вариантах осуществления Z связывается с клеткой, необязательно раковой клеткой. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления Z представляет собой опухолесвязывающую группу. В некоторых вариантах осуществления Z связывается с антигеном или другим белком на поверхности клетки, например, рецептором клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы связывания простат-специфического мембранного антигена (PSMA), группы связывания глюкогоноподобного рецептора пептида-1 (GLP-1R), группы связывания глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (желудочного ингибирующего полипептида; рецептора GIP) (GIP-R), группы связывания рецептора фолиевой кислоты (FR), группы связывания рецептора холецистокинина-2 (CCK2R), группы связывания гастрин-рилизинг-пептидного рецептора (GRPR), группы связывания рецептора соматостатина 2 (SSTR2) и группы связывания рецептора нейротензина 1 (NTR1), группы связывания рецептора нейропептида Y типа 1 (Y1R), группы связывания нектин-4, группы связывания дельта-подобного лиганда 3 (DLL3), группы связывания молекулы адгезии эпителиальных клеток (EPCAM), группы связывания трансдуктора кальциевого сигнала 2 (Троп-2), группы связывания инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), группы связывания рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER2) человека.

[00178] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой PSMA-связывающую группу. В некоторых вариантах осуществления PSMA-связывающая группа представляет собой пептидный аналог, выбранный из квискваловой кислоты, аспартат-глутамата (Asp-Glu), Glu-Glu, глицин-глутамата (Gly-Glu), γ -глутамат-глутамата (γ -Glu-Glu) и бета-N-ацетил-L-аспартат-L-глутамата (β -NAAG). В некоторых вариантах осуществления PSMA-связывающая группа содержит производное фосфора, тиола или мочевины, присоединенное к глутаматному фрагменту. В некоторых вариантах



осуществления PSMA-связывающая группа представляет собой (εKuE или eKuE).

[00179] В некоторых вариантах осуществления PSMA-связывающая группа представляет собой εKuE, а альбуминсвязывающая группа (A) выбрана из незамещенного или замещенного C(O)C₁₂₋₁₈алкилен-CO₂H. В некоторых вариантах осуществления PSMA-связывающая группа представляет собой εKuE, а альбуминсвязывающая группа (A) выбрана из C(O)C₁₂₋₁₈алкилен-CO₂H. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, когда PSMA-связывающая группа представляет собой εKuE, а альбуминсвязывающая группа (A) выбрана из незамещенного или замещенного C(O)C₁₂₋₁₈алкилен-CO₂H, соединение формулы I представляет собой соединение формулы I-A'



где

E, T, L^A, L^E и L^Z являются такими, как определено в формуле I, и

k представляет собой целое число от 14 до 20,

при условии, что по меньшей мере один из L^A и L^E представляет собой расщепляемый линкер.

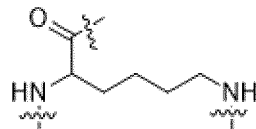
[00180] В некоторых вариантах осуществления T представляет собой разветвляющуюся группу, которая является по меньшей мере трехвалентной, содержащую по меньшей мере первую концевую функциональную группу, вторую концевую функциональную группу и третью концевую функциональную группу, которые являются одинаковыми или разными и связываются с L^A (или в качестве альтернативы A), L^Z (или в качестве альтернативы Z) и L^E (или в качестве альтернативы E) соответственно. В некоторых вариантах осуществления T содержит по меньшей мере первую концевую функциональную группу, вторую концевую функциональную группу и третью концевую функциональную группу, которые являются одинаковыми или разными и при связывании с L^A (или в качестве альтернативы A), L^Z (или в качестве альтернативы Z) и L^E (или в качестве альтернативы E) соответственно, независимо образуют амидную группу,

мочевинную группу, тиомочевинные группы или тиоамидную группу. В некоторых вариантах осуществления при связывании с L^A (или в качестве альтернативы А) и/или L^E (или в качестве альтернативы Е) дополнительно образуется сложноэфирная группа, тиоэфирная группа, карбонатная группа, карбаматная группа, дисульфидная связь, гидразоновая группа или оксимная группа, такая как кетоксим или алдоксим. В некоторых вариантах осуществления при связывании с L^A (или в качестве альтернативы А) и/или L^E (или в качестве альтернативы Е) образуется ферментативно расщепляемая последовательность.

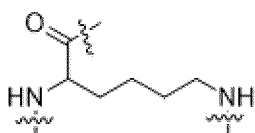
[00181] В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой разветвляющуюся группу, которая является трехвалентной, четырехвалентной или пятивалентной. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой разветвляющуюся группу, которая является трехвалентной. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления Т представляет собой трехвалентную разветвляющуюся группу.

[00182] В некоторых вариантах осуществления Т содержит по меньшей мере первую концевую функциональную группу, вторую концевую функциональную группу и третью концевую функциональную группу, которые являются одинаковыми или разными и при связывании с L^A (или в качестве альтернативы А), L^Z (или в качестве альтернативы Z) и L^E (или в качестве альтернативы Е) соответственно, независимо образуют амидную группу. В некоторых вариантах осуществления при связывании с L^A (или в качестве альтернативы А) и/или L^E (или в качестве альтернативы Е) образуется амидная группа, сложноэфирная группа или группа дисульфидная связь. В некоторых вариантах осуществления при связывании с L^A (или в качестве альтернативы А) и/или L^E (или в качестве альтернативы Е) образуется сложноэфирная группа. В некоторых вариантах осуществления Т содержит по меньшей мере первую концевую функциональную группу, вторую концевую функциональную группу и третью концевую функциональную группу, которые являются одинаковыми или разными и при связывании с L^A (или в качестве альтернативы А), L^Z (или в качестве альтернативы Z) и L^E (или в качестве альтернативы Е) соответственно, независимо образуют амидную группу.

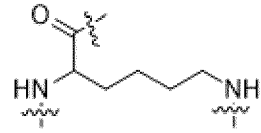
[00183] В некоторых вариантах осуществления Т выбран из аминокислотного остатка, полученного из лизина, орнитина, гомолизина, 2,3-диаминопропионовой кислоты (DAP), 2,4-диаминомасляной кислоты (DAB), цистеина, гомоцистеина или глутамина. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой аминокислотный остаток,



полученный из лизина, DAP или DAB. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой аминокислотный остаток, полученный из лизина

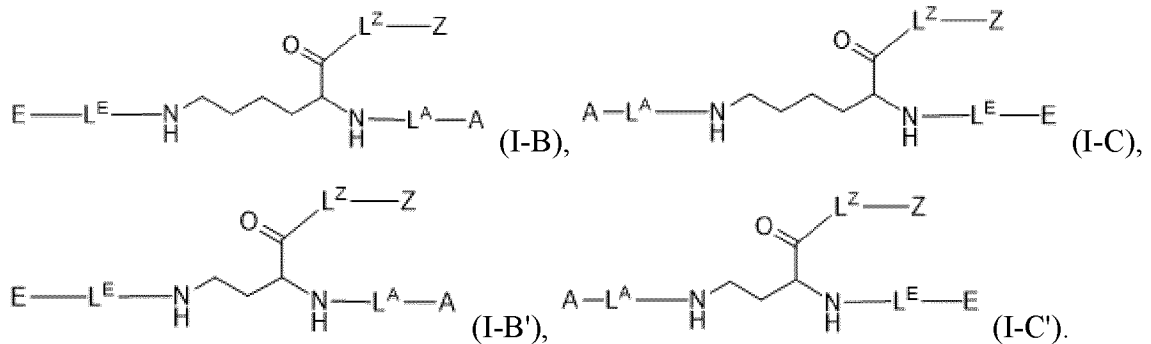


или DAB. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой

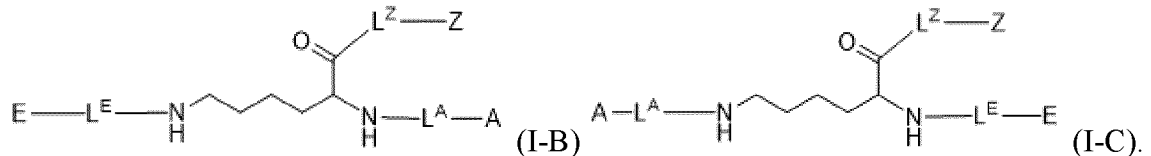


аминокислотный остаток, полученный из лизина, . В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой аминокислотный остаток, полученный из DAB.

Следовательно, в некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, соединение формулы I-C или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, соединение формулы I-B' или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, или соединение формулы I-C', или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват,

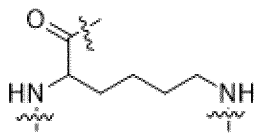


[00184] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, или соединение формулы I-C, или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват:



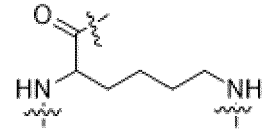
[00185] В иллюстративном варианте осуществления альбуминсвязывающая группа (A) выбрана из незамещенного или замещенного C(O)C₁₂₋₁₈алкилен-CO₂H и C(O)C₁₄₋₁₈алкила. В иллюстративном варианте осуществления альбуминсвязывающая группа (A) выбрана из незамещенного или замещенного C(O)C₁₂₋₁₈алкилен-CO₂H.

[00186] В иллюстративном варианте осуществления альбуминсвязывающая группа (A) выбрана из незамещенного или замещенного C(O)C₁₂₋₁₈алкилен-CO₂H, группа PSMA представляет собой εKuE, и Т представляет собой аминокислотный остаток, полученный из



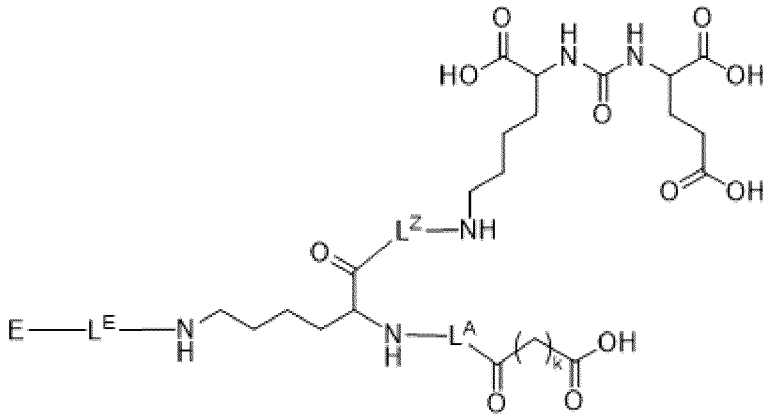
лизина, , DAP или DAB. В некоторых вариантах осуществления альбуминсвязывающая группа (A) выбрана из незамещенного или замещенного C(O)C₁₂₋₁₈алкилен-CO₂H, группа PSMA представляет собой εKuE, и Т представляет собой

аминокислотный остаток, полученный из лизина,

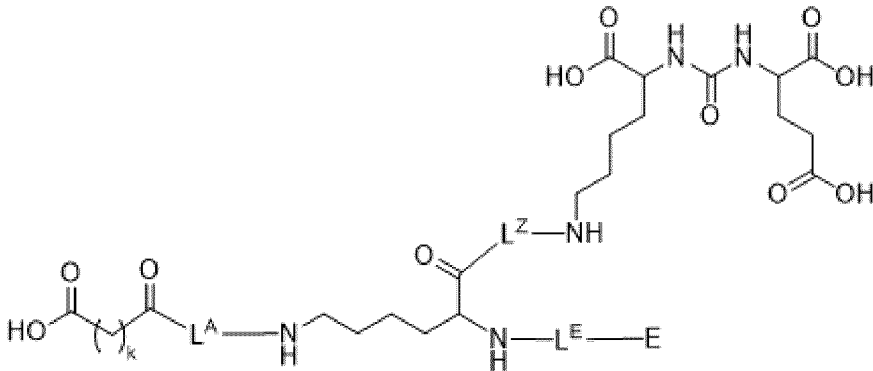


, или DAB.

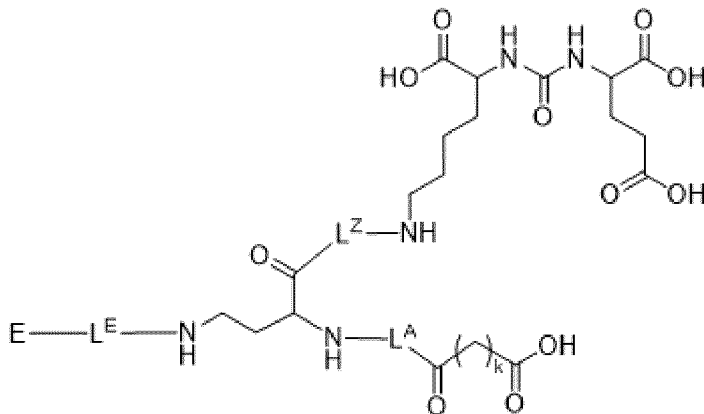
Следовательно, в некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы I-A'(a) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, соединение формулы I-A'(b) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, соединение формулы I-A'(c) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват и соединение формулы I-A'(d) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват,



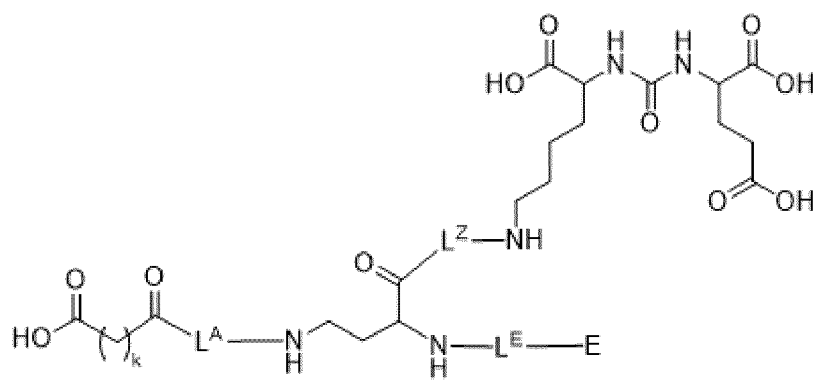
(I-A'(a)),



(I-A'(b)),



(I-A'(c)),



где в формулах формулы I-A(a), формулы I-A(b), формулы I-A(c) и формулы I-A(d) E, T, L^A, L^E и L^Z являются такими, как определено в формуле I, и k представляет собой целое число от 14 до 20,

при условии, что по меньшей мере один из L^A и L^E представляет собой расщепляемый линкер.

[00187] В некоторых вариантах осуществления k в формулах формулы I-A(a), формулы I-A(b), формулы I-A(c) и формулы I-A(d) равен от 14 до 18. В некоторых вариантах осуществления k в формулах формулы I-A(a), формулы I-A(b), формулы I-A(c) и формулы I-A(d) равен от 16 до 18. В некоторых вариантах осуществления k в формулах формулы I-A(a), формулы I-A(b), формулы I-A(c) и формулы I-A(d) равен 16 или 18. В некоторых вариантах осуществления E в формулах формулы I-A(a), формулы I-A(b), формулы I-A(c) и формулы I-A(d) равен от 14 до 18. В некоторых вариантах осуществления E в формулах формулы I-A(a), формулы I-A(b), формулы I-A(c) и формулы I-A(d) равен 16 или 18. В некоторых вариантах осуществления E в формулах I-A(a), формуле I-A(b), формуле I-A(c) и формуле I-A(d) представляет собой хелатирующую группу, полученную из хелатирующего средства, выбранного из DOTA и DOTAGA.

[00188] В некоторых вариантах осуществления L^Z представляет собой прямую связь. В некоторых вариантах осуществления L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер.

[00189] В некоторых вариантах осуществления один из L^A и L^E представляет собой расщепляемый линкер, а другой представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления один из L^A и L^E представляет собой прямую связь, а другой представляет собой расщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, а другой представляет собой расщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления как L^A, так и L^E являются расщепляемыми линкерами. В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой расщепляемый линкер, а L^E представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой расщепляемый линкер, а L^E представляет собой прямую связь. В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой расщепляемый линкер, а L^E представляет собой нерасщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой расщепляемый линкер, а L^E представляет собой прямую связь. В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой расщепляемый линкер, а L^E представляет собой

нерасщепляемый линкер и L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер.

[00190] В некоторых вариантах осуществления, когда L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер и/или когда один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, каждая из которых содержит один или более нерасщепляемых фрагментов. В некоторых вариантах осуществления, когда L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер и/или когда один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит один или более нерасщепляемых фрагментов, которые противостоят расщеплению. В некоторых вариантах осуществления один или более нерасщепляемых фрагментов, которые противостоят расщеплению, выбраны из аминовых связей, эфирных связей, тиоэфирных связей, амидных связей, тиоамидных, мочевиных и тиомочевиных связей.

[00191] В некоторых вариантах осуществления, когда L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер и/или когда один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , R^1NC_{1-20} алкенилен- $NR^2C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, $C(O)C_{1-20}$ алкенилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкенилен- $C(O)$, $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NHR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкенилен- NR^2 , $C(S)C_{1-20}$ алкилен- $C(S)$, $C(S)C_{1-20}$ алкенилен- $C(S)$, $C(S)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, $C(S)C_{1-20}$ алкенилен- $C(O)$, $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(S)$, $C(O)C_{1-20}$ алкенилен- $C(S)$, $C(O)C_{1-20}$ алкилен- O , $C(O)C_{1-20}$ алкенилен- O , R^1NC_{1-20} алкенилен- $C(S)$, $C(S)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 и $C(S)C_{1-20}$ алкенилен- NR^2 , при этом последние 19 групп необязательно прерываются одним или более из S, O, NH, $N(C_{1-6}$ алкила), C(O), C(O)NH, NHC(O), C(S)NH, NHC(S), NHC(O)NH, NHC(S)NH, NHC(NH), NHC(NC_{1-4} алкила), C(NH)NH, C(NC_{1-4} алкил)NH, NC_{4-10} циклоалкила, C_{4-10} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{5-10} гетероарила, и каждый алкил, алкилен и алкенилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO_2H , C_{1-6} алкила, OH, OC_{1-6} алкила, SH, SC_{1-6} алкила, NR^3R^4 , C_{1-4} алкилен-OH, C_{1-4} алкилен- OC_{1-4} алкила и C_{1-4} алкилен- NR^3R^4 , где каждый R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбран из H и C_{1-4} алкила. В некоторых вариантах осуществления, когда L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер и/или когда один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, HNC₁₋₂₀алкилен-NH, HNC₁₋₂₀алкенилен-NH, C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкенилен-C(O), HNC₁₋₂₀алкилен-C(O), HNC₁₋₂₀алкенилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-NH, C(O)C₁₋₂₀алкенилен-NH, C(S)C₁₋₂₀алкилен-C(S), C(S)C₁₋₂₀алкенилен-C(S), C(S)C₁₋₂₀алкилен-C(O), C(S)C₁₋₂₀алкенилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(S) и C(O)C₁₋₂₀алкенилен-C(S), при этом последние 14 групп необязательно прерываются одним или более из S, O, NH, $N(C_{1-6}$ алкил), C(O), C(O)NH, NHC(O), C(S)NH, NHC(S), NHC(O)NH, NHC(S)NH, NHC(NH), NHC(NC_{1-4} алкила), C(NH)NH, C(NC_{1-4} алкил)NH, NC_{4-10} циклоалкила, C_{4-10} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{5-10} гетероарила, и каждый алкил, алкилен и алкенилен необязательно замещен одним или более

заместителями, выбранными из галогена, CO_2H , C_{1-6} алкила, OH , OC_{1-6} алкила, SH , SC_{1-6} алкила, NH_2 , NHC_{1-4} алкила и $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкила) $_2$.

[00192] В некоторых вариантах реализации изобретения, когда L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер и/или когда один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, $\text{R}^1\text{NC}_{1-20}$ алкилен- NR^2 , $\text{R}^1\text{NC}_{1-20}$ алкенилен- NR^2 , $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ алкилен- $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ алкенилен- $\text{C}(\text{O})$, $\text{R}^1\text{NC}_{1-20}$ алкилен- $\text{C}(\text{O})$, $\text{R}^1\text{NC}_{1-20}$ алкенилен- $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ алкилен- NR^2 и $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ алкенилен- NR^2 , при этом последние 8 групп необязательно прерываются одним или более из S , O , NH , $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкила), $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{NHC}(\text{O})$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$, $\text{NHC}(\text{S})\text{NH}$, NC_{4-6} циклоалкила, C_{4-6} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{5-10} гетероарила, и каждый алкил, алкилен и алкенилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO_2H , C_{1-6} алкила, OH , OC_{1-6} алкила, SH , SC_{1-6} алкила, NR^3R^4 , C_{1-4} алкилен- OH , C_{1-4} алкилен- OC_{1-4} алкила и C_{1-4} алкилен- NR^3R^4 , где каждый R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбран из H и C_{1-4} алкила. В некоторых вариантах осуществления, когда L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер и/или когда один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, HNC_{1-20} алкилен- NH , HNC_{1-20} алкилен- NH , $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ алкилен- $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ алкилен- $\text{C}(\text{O})$, HNC_{1-20} алкилен- $\text{C}(\text{O})$, HNC_{1-20} алкенилен- $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ алкилен- NH и $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ алкенилен- NH , при этом последние 8 групп необязательно прерываются одним или более из S , O , NH , $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил), $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{NHC}(\text{O})$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$, $\text{NHC}(\text{S})\text{NH}$, NC_{4-6} циклоалкила, C_{4-6} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{5-10} гетероарила, и каждый алкил, алкилен и алкенилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO_2H , C_{1-6} алкила, OH , OC_{1-6} алкила, SH , SC_{1-6} алкила, NH_2 , NHC_{1-4} алкила и $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкила) $_2$.

[00193] В некоторых вариантах осуществления, когда L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер и/или когда один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, $\text{R}^1\text{NC}_{1-20}$ алкилен- NR^2 , $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ алкилен- $\text{C}(\text{O})$, $\text{R}^1\text{NC}_{1-20}$ алкилен- $\text{C}(\text{O})$ и $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ алкилен- NR^2 , при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S , O , $\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{NHC}(\text{O})$, NC_{4-6} циклоалкила, C_{4-6} гетероциклоалкила, и каждый алкил и алкилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO_2H , C_{1-6} алкила, OH , OC_{1-6} алкила, SH , SC_{1-6} алкила, NR^3R^4 , C_{1-4} алкилен- OH , C_{1-4} алкилен- OC_{1-4} алкила и C_{1-4} алкилен- NR^3R^4 , где каждый R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбран из H и C_{1-4} алкила. В некоторых вариантах осуществления, когда L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер и/или когда один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, HNC_{1-20} алкилен- NH , $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ алкилен- $\text{C}(\text{O})$, HNC_{1-20} алкилен- $\text{C}(\text{O})$ и $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-20}$ алкилен- NH , при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S , O ,

$C(O)NH$, $NHC(O)$, NC_{4-6} циклоалкила, C_{4-6} гетероциклоалкила, и каждый алкил, алкилен и алкенилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO_2H , C_{1-6} алкила, OH , OC_{1-6} алкила, SH , SC_{1-6} алкила, NH_2 , NHC_{1-4} алкила и $N(C_{1-4}$ алкила) $_2$.

[00194] В некоторых вариантах осуществления, когда L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер и/или когда один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S , O , $C(O)NH$, $NHC(O)$, C_{4-6} циклоалкила и C_{4-6} гетероциклоалкила, и каждый алкил и алкилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO_2H , NR^3R^4 и C_{1-4} алкилен- NR^3R^4 , где каждый R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбран из H и C_{1-4} алкила.

[00195] В некоторых вариантах осуществления, когда L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер и/или когда один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S , O , $C(O)NH$, $NHC(O)$, C_{4-6} циклоалкила и C_{4-6} гетероциклоалкила, где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-4} алкила. В некоторых вариантах осуществления, когда L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер и/или когда один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, HNC_{1-20} алкилен- NH , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, HNC_{1-20} алкилен- $C(O)$ и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NH , при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S , O , $C(O)NH$, $NHC(O)$, C_{4-6} циклоалкила и C_{4-6} гетероциклоалкила.

[00196] В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из H , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$ и $C(CH_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из H и C_{1-3} алкила. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из H , CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из H и CH_3 .

[00197] В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит по меньшей мере одну группу, содержащую от одного до четырех расщепляемых фрагментов или по меньшей мере две группы, которые соединяются с образованием расщепляемого фрагмента. В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит от двух до четырех групп, каждая из которых содержит один или два расщепляемых фрагмента и/или которые соединяются с образованием расщепляемых

фрагментов. В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит две группы, каждая из которых содержит один или два расщепляемых фрагмента и/или которые соединяются с образованием расщепляемых фрагментов. В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну группу, содержащую один или два расщепляемых фрагмента. В некоторых вариантах осуществления как L^A , так и L^E представляют собой расщепляемые линкеры, каждый из которых содержит одну или две группы, каждая из которых содержит два расщепляемых фрагмента и/или которые дополнительно соединяются с образованием расщепляемого фрагмента.

[00198] В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, R^5NC_{1-20} алкилен- NR^6 , R^5NC_{1-20} алкенилен- NR^5 , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, $C(O)C_{1-20}$ алкенилен- $C(O)$, R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, R^5NC_{1-20} алкенилен- $C(O)$, $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^6 , $C(O)C_{1-20}$ алкенилен- NR^6 , $C(S)C_{1-20}$ алкилен- $C(S)$, $C(S)C_{1-20}$ алкенилен- $C(S)$, $C(S)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, $C(S)C_{1-20}$ алкенилен- $C(O)$, $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(S)$, $C(O)C_{1-20}$ алкенилен- $C(S)$, SC_{1-20} алкилен- S , SC_{1-20} алкенилен- S , SC_{1-20} алкилен- NR^6 , SC_{1-20} алкенилен- NR^6 , R^5NC_{1-20} алкилен- S , R^5NC_{1-20} алкенилен- S , R^5NC_{1-20} алкилен- O , R^5NC_{1-20} алкенилен- O , OC_{1-20} алкилен- NR^6 , OC_{1-20} алкенилен- NR^6 , SC_{1-20} алкенилен- O , SC_{1-20} алкенилен- O , OC_{1-20} алкилен- S и OC_{1-20} алкенилен- S , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- O , $C(O)C_{1-20}$ алкенилен- O , OC_{1-20} алкилен- $C(O)$, OC_{1-20} алкенилен- $C(O)$, $C(O)C_{1-20}$ алкилен- S , $C(O)C_{1-20}$ алкенилен- S , SC_{1-20} алкилен- $C(O)$, SC_{1-20} алкенилен- $C(O)$, R^5NC_{1-20} алкилен- $C(S)$, R^5NC_{1-20} алкенилен- $C(S)$, $C(S)C_{1-20}$ алкилен- NR^6 , $C(S)C_{1-20}$ алкенилен- NR^6 , $C(S)C_{1-20}$ алкилен- O , $C(S)C_{1-20}$ алкенилен- O , OC_{1-20} алкилен- $C(S)$, OC_{1-20} алкенилен- $C(S)$, SC_{1-20} алкилен- $C(S)$, SC_{1-20} алкенилен- $C(S)$, OC_{1-20} алкилен- O , OC_{1-20} алкенилен- CO , SC_{1-20} алкилен- S , SC_{1-20} алкенилен- S , при этом последние 50 групп необязательно прерываются одним или более из $S-S$, $C(O)O$, $OC(O)$, $OC(O)O$, $OC(O)NH$, $NHC(O)O$, $SC(O)$, $C(O)S$, NC_{1-4} алкил- $C(O)O$, $NHOC(O)NH$, NC_{1-4} алкил- $OC(O)$, $C=NNH$, $C=NNH_2$, $C=NOH$, $C=NO$, $NH-NH$, $NH-NC_{1-4}$ алкила, NC_{1-4} алкил- NH , NC_{1-4} алкил- NC_{1-4} алкила, S , O , NH , $N(C_{1-6}$ алкила), $C(O)$, $C(O)NH$, $NHC(O)$, $NHC(O)NH$, $NHC(S)NH$, $C(S)NH$, $NHC(S)$, $NHC(NH)$, $NHC(NC_{1-4}$ алкила), $C(NH)NH$, $C(NC_{1-4}$ алкил) NH , NC_{4-18} циклоалкила, C_{4-10} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{5-10} гетероарила, и каждый алкил, алкилен и алкенилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO_2H , C_{1-6} алкила, OH , OC_{1-6} алкила, SH , SC_{1-6} алкила, NR^7R^7 , C_{1-4} алкилен- OH , C_{1-4} алкилен- OC_{1-4} алкила и C_{1-4} алкилен- NR^7R^8 ,

где R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из H и C_{1-4} алкила,

при условии, что по меньшей мере две группы соединяются с образованием расщепляемого фрагмента, или

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, и

расщепляемый фрагмент выбран из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, C=NNH, C=NO, NC₁₋₄алкил-C(O)O, NHOC(O)NH, NC₁₋₄алкил-OC(O), NH-NH, NH-NC₁₋₄алкила, NC₁₋₄алкил-NH, NC₁₋₄алкил-NC₁₋₄алкила и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности. В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, HNC₁₋₂₀алкилен-NH, HNC₁₋₂₀алкенилен-NH, C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкенилен-C(O), HNC₁₋₂₀алкилен-C(O), HNC₁₋₂₀алкенилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-NH, C(O)C₁₋₂₀алкенилен-NH, C(S)C₁₋₂₀алкилен-C(S), C(S)C₁₋₂₀алкенилен-C(S), C(S)C₁₋₂₀алкилен-C(O), C(S)C₁₋₂₀алкенилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкенилен-C(S), C(O)C₁₋₂₀алкенилен-C(S), SC₁₋₂₀алкилен-S, SC₁₋₂₀алкенилен-S, SC₁₋₂₀алкилен-NH, SC₁₋₂₀алкенилен-NH, HNC₁₋₂₀алкилен-S, HNC₁₋₂₀алкенилен-S, HNC₁₋₂₀алкилен-O, HNC₁₋₂₀алкенилен-O, OC₁₋₂₀алкилен-NH, OC₁₋₂₀алкенилен-NH, SC₁₋₂₀алкилен-O, SC₁₋₂₀алкенилен-O, OC₁₋₂₀алкилен-S и OC₁₋₂₀алкенилен-S, при этом последние 28 групп необязательно прерываются одним или более из S-S, C(O)O, OC(O)O, OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, NC₁₋₄алкил-C(O)O, NHOC(O)NH, NC₁₋₄алкил-OC(O), C=NNH, C=NNH₂, C=NOH, C=NO, NH-NH, NH-NC₁₋₄алкила, NC₁₋₄алкил-NH, NC₁₋₄алкил-NC₁₋₄алкил, S, O, NH, N(C₁₋₆алкила), C(O), C(O)NH, NHC(O), NHC(O)NH, NHC(S)NH, C(S)NH, NHC(S), NHC(NH), NHC(NC₁₋₄алкила), C(NH)NH, C(NC₁₋₄алкил)NH, NC₄₋₁₈циклоалкила, C₄₋₁₀гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила и C₅₋₁₀гетероарила, и каждый алкил, алкилен и алкенилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO₂H, C₁₋₆алкила, OH, OC₁₋₆алкила, SH, SC₁₋₆алкила, NH₂, NHC₁₋₄алкила и N(C₁₋₄алкила)₂,

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, выбранный из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, C=NNH, C=NO, NC₁₋₄алкил-C(O)O, NHOC(O)NH, NC₁₋₄алкил-OC(O), NH-NH, NH-NC₁₋₄алкила, NC₁₋₄алкил-NH, NC₁₋₄алкил-NC₁₋₄алкила и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности.

[00199] В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, R⁵NC₁₋₂₀алкилен-NR⁶, R⁵NC₁₋₂₀алкенилен-NR⁶, C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкенилен-C(O), R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O), R⁵NC₁₋₂₀алкенилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-NR⁶, C(O)C₁₋₂₀алкенилен-NR⁶, C(S)C₁₋₂₀алкилен-C(S), C(S)C₁₋₂₀алкенилен-C(S), C(S)C₁₋₂₀алкилен-C(O), C(S)C₁₋₂₀алкенилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(S), SC₁₋₂₀алкилен-S, SC₁₋₂₀алкилен-NR⁶, R⁵NC₁₋₂₀алкилен-S, R⁵NC₁₋₂₀алкилен-O, R⁵NC₁₋₂₀алкенилен-O, OC₁₋₂₀алкилен-NR⁶, OC₁₋₂₀алкенилен-NR⁶, SC₁₋₂₀алкилен-O, OC₁₋₂₀алкилен-S, C(O)C₁₋₂₀алкилен-O, C(O)C₁₋₂₀алкенилен-O, OC₁₋₂₀алкилен-C(O) и OC₁₋₂₀алкенилен-C(O), при этом последние 26 групп необязательно прерываются с помощью одного или более из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, NC₁₋₄алкил-C(O)O, NHOC(O)NH, NC₁₋₄алкил-OC(O), C=NNH, C=NNH₂, C=NOH, C=NO, NH-NH, S, O, NH, N(C₁₋₆алкила), C(O), C(O)NH,

NHC(O), NHC(O)NH, NHC(S)NH, C(S)NH, NHC(S), NC₄₋₁₈циклоалкила, C₄₋₁₀гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила и C₅₋₁₀гетероарила, и каждый алкил, алкилен и алкенилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO₂H, C₁₋₆алкила, OH, OC₁₋₆алкила, SH, SC₁₋₆алкила, NR⁷R⁷, C₁₋₄алкилен-OH, C₁₋₄алкилен-OC₁₋₄алкила и C₁₋₄алкилен-NR⁷R⁸,

где R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбраны из H и C₁₋₄алкила,

при условии, что по меньшей мере две группы соединяются с образованием расщепляемого фрагмента, или

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, и

расщепляемый фрагмент выбран из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, C=NNH, C=NO, NC₁₋₄алкил-C(O)O, NHOC(O)NH, NC₁₋₄алкил-OC(O), NH-NH, NH-NC₁₋₄алкила, NC₁₋₄алкил-NH, NC₁₋₄алкил-NC₁₋₄алкила и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности. В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, HNC₁₋₂₀алкилен-NH, HNC₁₋₂₀алкенилен-NH, C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкенилен-C(O), HNC₁₋₂₀алкилен-C(O), HNC₁₋₂₀алкенилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-NH, C(O)C₁₋₂₀алкенилен-NH, C(S)C₁₋₂₀алкилен-C(S), C(S)C₁₋₂₀алкенилен-C(S), C(S)C₁₋₂₀алкилен-C(O), C(S)C₁₋₂₀алкенилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(S), SC₁₋₂₀алкилен-S, SC₁₋₂₀алкилен-NH, HNC₁₋₂₀алкилен-S, HNC₁₋₂₀алкилен-O, HNC₁₋₂₀алкенилен-O, OC₁₋₂₀алкилен-NH, OC₁₋₂₀алкенилен-NH, SC₁₋₂₀алкилен-O и OC₁₋₂₀алкилен-S, при этом последние 22 группы необязательно прерываются одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, NC₁₋₄алкил-C(O)O, NHOC(O)NH, NC₁₋₄алкил-OC(O), C=NNH, C=NNH₂, C=NOH, C=NO, NH-NH, S, O, NH, N(C₁₋₆алкила), C(O), C(O)NH, NHC(O), NHC(O)NH, NHC(S)NH, C(S)NH, NHC(S), NC₄₋₁₈циклоалкила, C₄₋₁₀гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила и C₅₋₁₀гетероарила, и каждый алкил, алкилен и алкенилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO₂H, C₁₋₆алкила, OH, OC₁₋₆алкила, SH, SC₁₋₆алкила, NH₂, NHC₁₋₄алкила и N(C₁₋₄алкила)₂,

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, выбранный из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, C=NNH, C=NO, SC(O), C(O)S, NC₁₋₄алкил-C(O)O, NHOC(O)NH, NC₁₋₄алкил-OC(O), NH-NH и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности.

[00200] В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, R⁵NC₁₋₂₀алкилен-NR⁶, R⁵NC₁₋₂₀алкенилен-NR⁶, C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкенилен-C(O), R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O), R⁵NC₁₋₂₀алкенилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-NR⁶, C(O)C₁₋₂₀алкенилен-NR⁶, R⁵NC₁₋₂₀алкилен-O, R⁵NC₁₋₂₀алкенилен-O, OC₁₋₂₀алкилен-NR⁶, OC₁₋₂₀алкенилен-NR⁶, OC₁₋₂₀алкилен-S, C(O)C₁₋₂₀алкилен-O, C(O)C₁₋₂₀алкенилен-O, OC₁₋₂₀алкилен-C(O) и OC₁₋

$_{20}$ алкенилен-C(O), при этом последние 16 групп необязательно прерываются одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, NC₁₋₄алкил-C(O)O, NHOC(O)NH, NC₁₋₄алкил-OC(O), S, O, NH, N(C₁₋₆алкила), C(O), C(O)NH, NHC(O), NHC(O)NH, NHC(S)NH, C(S)NH, NHC(S) NC₄₋₁₈циклоалкила, C₄₋₁₀гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила и C₅₋₁₀гетероарила, и каждый алкил, алкилен и алкенилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO₂H, C₁₋₆алкила, OH, OC₁₋₆алкила, SH, SC₁₋₆алкила, NR⁷R⁷, C₁₋₄алкилен-OH, C₁₋₄алкилен-OC₁₋₄алкила и C₁₋₄алкилен-NR⁷R⁸,

где R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбраны из H и C₁₋₄алкила,

при условии, что по меньшей мере две группы соединяются с образованием расщепляемого фрагмента, или

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент; и

расщепляемый фрагмент выбран из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, NC₁₋₄алкил-C(O)O и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности. В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, HNC₁₋₂₀алкилен-NH, HNC₁₋₂₀алкенилен-NH, C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкенилен-C(O), HNC₁₋₂₀алкилен-C(O), HNC₁₋₂₀алкенилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-NH, C(O)C₁₋₂₀алкенилен-NH, HNC₁₋₂₀алкилен-O, HNC₁₋₂₀алкенилен-O, OC₁₋₂₀алкилен-NH и OC₁₋₂₀алкенилен-NH, при этом последние 12 групп необязательно прерываются одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, NC₁₋₄алкил-C(O)O, NHOC(O)NH, NC₁₋₄алкил-OC(O), S, O, NH, N(C₁₋₆алкила), C(O), C(O)NH, NHC(O), NHC(O)NH, NHC(S)NH, C(S)NH, NHC(S) NC₄₋₁₈циклоалкила, C₄₋₁₀гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила и C₅₋₁₀гетероарила, и каждый алкил, алкилен и алкенилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO₂H, C₁₋₆алкила, OH, OC₁₋₆алкила, SH, SC₁₋₆алкила, NH₂, NHC₁₋₄алкила и N(C₁₋₄алкила)₂,

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, выбранный из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, NC₁₋₄алкил-C(O)O и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности.

[00201] В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, R⁵NC₁₋₂₀алкилен-NR⁶, C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O), R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-NR⁶, R⁵NC₁₋₂₀алкилен-O, OC₁₋₂₀алкилен-NR⁶, C(O)C₁₋₂₀алкилен-O и OC₁₋₂₀алкилен-C(O), при этом последние 8 групп необязательно прерываются одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, NC₁₋₄алкил-C(O)O, NHOC(O)NH, NC₁₋₄алкил-OC(O), S, O, NH, N(C₁₋₆алкила), C(O), C(O)NH, NHC(O), NHC(O)NH, NHC(S)NH,

C(S)NH, NHC(S), C₄₋₁₈циклоалкила, C₄₋₁₀гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила и C₅₋₁₀гетероарила, и каждый алкил и алкилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO₂H, C₁₋₆алкила, OH, OC₁₋₆алкила, SH, SC₁₋₆алкила, NR⁷R⁷, C₁₋₄алкилен-OH, C₁₋₄алкилен-OC₁₋₄алкила и C₁₋₄алкилен-NR⁷R⁸,

где R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбраны из H и C₁₋₄алкила,

при условии, что по меньшей мере две группы соединяются с образованием расщепляемого фрагмента, или

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент; и

расщепляемый фрагмент выбран из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, NC₁₋₄алкил-C(O)O и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности. В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, HNC₁₋₂₀алкилен-NH, C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O), HNC₁₋₂₀алкилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-NH, HNC₁₋₂₀алкилен-O, OC₁₋₂₀алкилен-NH, при этом последние 6 групп необязательно прерываются одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, NC₁₋₄алкил-C(O)O, NHOC(O)NH, NC₁₋₄алкил-OC(O), S, O, NH, N(C₁₋₆алкила), C(O), C(O)NH, NHC(O), NHC(O)NH, NHC(S)NH, C(S)NH, NHC(S), C₄₋₁₈циклоалкила, C₄₋₁₀гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила и C₅₋₁₀гетероарила, и каждый алкил и алкилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO₂H, C₁₋₆алкила, OH, OC₁₋₆алкила, SH, SC₁₋₆алкила, NH₂, NHC₁₋₄алкила и N(C₁₋₄алкила)₂,

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, выбранный из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, NC₁₋₄алкил-C(O)O и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности.

[00202] В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, R⁵NC₁₋₂₀алкилен-NR⁶, C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O), R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-NR⁶, R⁵NC₁₋₂₀алкилен-O, OC₁₋₂₀алкилен-NR⁶, C(O)C₁₋₂₀алкилен-O и OC₁₋₂₀алкилен-C(O), при этом последние 8 групп необязательно прерываются одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, SC(O), C(O)S, S, O, NH, N(C₁₋₆алкила), C(O), C(O)NH, NHC(O), NHC(O)NH, NHC(S)NH, C(S)NH, NHC(S), C₄₋₁₈циклоалкила и C₄₋₁₀гетероциклоалкила, и каждый алкил и алкилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO₂H, C₁₋₆алкила, OH, OC₁₋₆алкила, SH, SC₁₋₆алкила, NR⁷R⁷, C₁₋₄алкилен-OH и C₁₋₄алкилен-NR⁷R⁸,

где R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбраны из H и C₁₋₄алкила,

при условии, что по меньшей мере две группы соединяются с образованием расщепляемого фрагмента, или

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент; и

расщепляемый фрагмент выбран из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности. В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, HNC₁₋₂₀алкилен-NH, C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O), HNC₁₋₂₀алкилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-NH, HNC₁₋₂₀алкилен-O и OC₁₋₂₀алкилен-NH, при этом последние 6 групп необязательно прерываются одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, SC(O), C(O)S, S, O, NH, N(C₁₋₆алкила), C(O), C(O)NH, NHC(O), NHC(O)NH, NHC(S)NH, C(S)NH, NHC(S), C₄₋₁₈циклоалкила и C₄₋₁₀гетероциклоалкила, и каждый алкил и алкилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO₂H, C₁₋₆алкила, OH, OC₁₋₆алкила, SH, SC₁₋₆алкила, NH₂, NHC₁₋₄алкила и N(C₁₋₄алкил)₂,

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, выбранный из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности.

[00203] В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, R⁵NC₁₋₂₀алкилен-NR⁶, C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O), R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-NR⁶, R⁵NC₁₋₂₀алкилен-O, OC₁₋₂₀алкилен-NR⁶, C(O)C₁₋₂₀алкилен-O и OC₁₋₂₀алкилен-C(O), при этом последние 8 групп необязательно прерываются одним или более заместителями S-S, C(O)O, OC(O), S, O, C(O)NH, NHC(O), C₄₋₁₈циклоалкилом и C₄₋₁₀гетероциклоалкилом, и каждый алкил и алкилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO₂H, C₁₋₆алкила, OH, OC₁₋₆алкила, SH, SC₁₋₆алкила, NR⁷R⁷, C₁₋₄алкилен-OH и C₁₋₄алкилен-NR⁷R⁸,

где R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбраны из H и C₁₋₄алкила,

при условии, что по меньшей мере две группы соединяются с образованием расщепляемого фрагмента, или

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, и

расщепляемый фрагмент выбран из S-S, C(O)O, OC(O) и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности.

[00204] В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, HNC₁₋₂₀алкилен-NH, C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O), HNC₁₋₂₀алкилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-NH, HNC₁₋₂₀алкилен-O и OC₁₋₂₀алкилен-NH, при этом последние 6 групп необязательно прерываются одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), S, O, C(O)NH, NHC(O), C₄₋₁₈циклоалкила и C₄₋

$_{10}$ гетероциклоалкила, и каждый алкил и алкилен необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO_2H , C_{1-6} алкила, OH , OC_{1-6} алкила, SH , SC_{1-6} алкила, NH_2 , NHC_{1-4} алкила и $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкила) $_2$,

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, выбранный из S-S, C(O)O, OC(O) и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности. В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^{A} и L^{E} представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, $\text{R}^5\text{NC}_{1-20}$ алкилен-NR 6 , C(O) C_{1-20} алкилен-C(O), $\text{R}^5\text{NC}_{1-20}$ алкилен-C(O), C(O) C_{1-20} алкилен-NR 6 , $\text{R}^5\text{NC}_{1-20}$ алкилен-O, OC_{1-20} алкилен-NR 6 , C(O) C_{1-20} алкилен-O и OC_{1-20} алкилен-C(O), при этом последние 8 групп необязательно прерываются одним или более заместителями S-S, C(O)O, OC(O), S, O, C(O)NH, NHC(O), C_{4-18} циклоалкилом и C_{4-10} гетероциклоалкилом, и каждый алкил и алкилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO_2H , NR 7 R 7 и C_{1-4} алкилен-NR 7 R 8 ,

где R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из H и C_{1-4} алкила,

при условии, что по меньшей мере две группы соединяются с образованием расщепляемого фрагмента, или

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, и

расщепляемый фрагмент выбран из S-S, C(O)O, OC(O) и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности. В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^{A} и L^{E} представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, HNC $_{1-20}$ алкилен-NH, C(O) C_{1-20} алкилен-C(O), HNC $_{1-20}$ алкилен-C(O), C(O) C_{1-20} алкилен-NH, HNC $_{1-20}$ алкилен-O и OC_{1-20} алкилен-NH, при этом последние 6 групп необязательно прерываются одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), S, O, C(O)NH, NHC(O), C_{4-18} циклоалкила и C_{4-10} гетероциклоалкила,

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, выбранный из S-S, C(O)O, OC(O) и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности.

[00205] В некоторых вариантах осуществления расщепляемый фрагмент выбран из S-S, C(O)O и OC(O). В некоторых вариантах осуществления расщепляемый фрагмент выбран из C(O)O и OC(O).

[00206] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере две группы соединяются с образованием расщепляемого фрагмента. В некоторых вариантах осуществления две группы, выбранные из аминокислотного остатка, $\text{R}^5\text{NC}_{1-20}$ алкилен-O, OC_{1-20} алкилен-NR 6 , C(O) C_{1-20} алкилен-O и OC_{1-20} алкилен-C(O) соединяются с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O). В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток и один из $\text{R}^5\text{NC}_{1-20}$ алкилен-O, OC_{1-20} алкилен-NR 6 , C(O) C_{1-20} алкилен-O и OC_{1-20} алкилен-C(O) соединяются с образованием расщепляемого

фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O). В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток и один из C(O)C₁₋₂₀алкилен-O и OC₁₋₂₀алкилен-C(O) соединяются с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O). В некоторых вариантах осуществления OC₁₋₂₀алкилен-C(O) выбран из 4-гидроксипентановой кислоты (4hBA), 4-гидроксипентановой кислоты (4hPA), 5-гидроксипентановой кислоты (5HPA) и 6-гидроксигексановой кислоты (6hHA).

[00207] В некоторых вариантах осуществления C₄₋₁₀циклоалкил выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила.

[00208] В некоторых вариантах осуществления C₄₋₁₀гетероциклоалкил выбран из азетидинила, оксетанила, тетрогидрофуранила, тетрагидротиофенила, пирролидинила, дигидропирролила, имидазолидинила, пиразолидинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, диоксоланила, дитиоланила, 3,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинила, диоксидотиоморфолино, тетрагидропиридинила, дигидропиридинила, дигидропиранила, тианила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиранила, тиоморфолинила, морфолинила, диоксанила, азепанила, диазепанила, оксепанила и тиепанила.

[00209] В некоторых вариантах осуществления C₆₋₁₀арил выбран из фенила, инданила или нафтила.

[00210] В некоторых вариантах осуществления C₅₋₁₁гетероарил выбран из триазолила, пирролила, имидазолила, оксазолила, пиразолила, тиазолила, пиридинила, пиразинила, пиридазинила и пиримидинила.

[00211] В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток в L^A, L^E и/или L^Z получен из аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток в L^A, L^E и/или L^Z получен из встречающейся в природе аминокислоты, модифицированной аминокислоты, β-аминокислоты, γ-аминокислоты, D-энантиомера встречающихся в природе аминокислот или модифицированных аминокислот и неприродных аминокислот.

[00212] В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток в L^A, L^E и/или L^Z получен из аминокислоты, которая представляет собой встречающуюся в природе аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления встречающаяся в природе аминокислота выбрана из без ограничения аланина (Ala), аргинина (Arg), аспарагина (Asn), аспарагиновой кислоты (Asp), цистеина (Cys), глутамина (Gln), глутаминовой кислоты (Glu), глицина (Gly), гистидина (His), изолейцина (Ile), лейцина (Leu), лизина (Lys), метионина (Met), фенилаланина (Phe), пролина (Pro), серина (Ser), треонина (Thr), триптофана (Trp), тирозина (Tyr), валина (Val), пирролизина (Pyl), селеноциклина (Sec) и пирролинкарбоксихлизины (PCL).

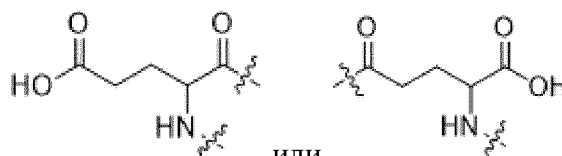
[00213] В некоторых вариантах осуществления встречающиеся в природе аминокислоты дополнительно модифицируют *in vivo* с получением модифицированных аминокислот. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток получен из аминокислоты, выбранной из без ограничения гидроксипролина, γ-карбоксихлутамата, O-фосфосерина, азетидинкарбоновой кислоты, 2-аминоадипиновой

кислоты, 3-аминоадипиновой кислоты, бета-аланина, аминокпропионовой кислоты, 2-аминомасляной кислоты, 4-аминомасляной кислоты, 6-аминокапроновой кислоты, 2-аминогептановой кислоты, 2-аминоизомасляной кислоты, 3-аминоизомасляной кислоты, 2-аминопимелевой кислоты, третичного бутилглицина, 2,4-диаминоизомасляной кислоты, десмозина, 2,2'-диаминопимелиновой кислоты, 2,3-диаминопропионовой кислоты, N-этилглицина, N-метилглицина, N-этиласпарагина, гомопролина, гидроксизина, аллогидроксизина, 3-гидроксипролина, 4-гидроксипролина, изодесмозина, аллоизолейцина, N-метилаланина, N-метилглицина, N-метилизолейцина, N-метилпентилглицина, N-метилвалина, нафталанина, норвалина, норлейцина, орнитина, пентилглицина, пипекоевой кислоты, тиопролина.

[00214] В некоторых вариантах осуществления аминокислота получена из модифицированных аминокислот, выбранных из орнитина, гомолизина, 2,3-диаминопропионовой кислоты (DAP), 2,4-диаминомасляной кислоты (DAB) и гомоцистеина.

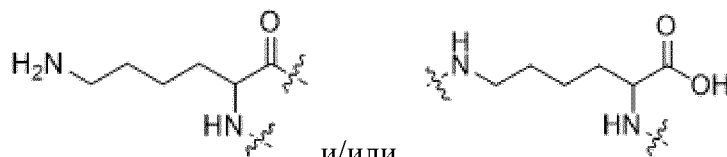
[00215] В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток получен из D-энантиомера встречающихся в природе аминокислот или модифицированных аминокислот.

[00216] В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток, полученный из Glu, соединен посредством α -амино и α -карбоксии или α -амино и γ -карбоксии-конца. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток,



полученный из Glu, представляет собой α или γ (Glu). В

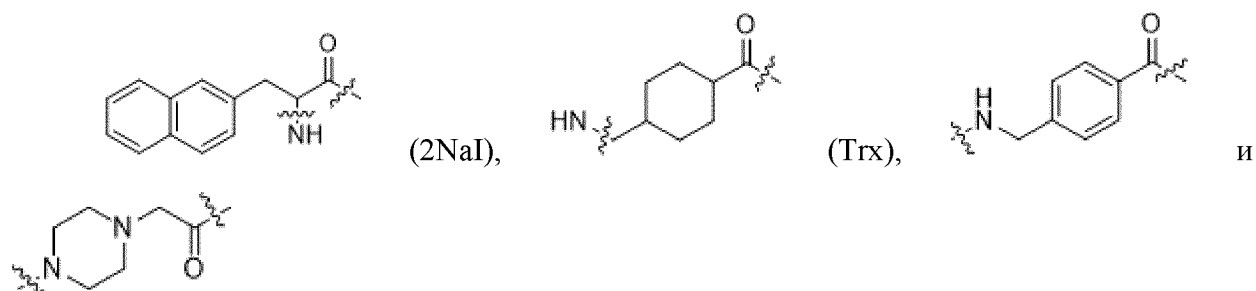
некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток, полученный из Asp, соединен посредством амино и α -карбоксии или соединен посредством амино и β -карбоксии-конца. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток, полученный из Lys, соединен посредством α -амино и α -карбоксии или α -амино и ϵ -аминоконца. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления аминокислотный



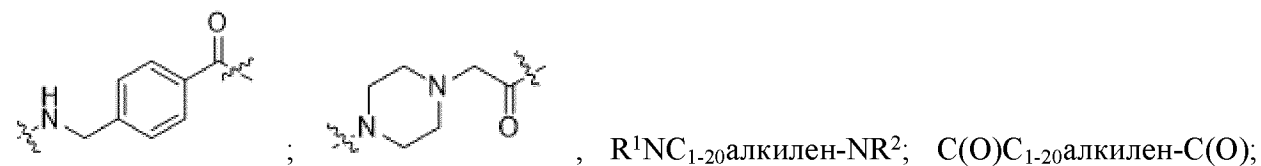
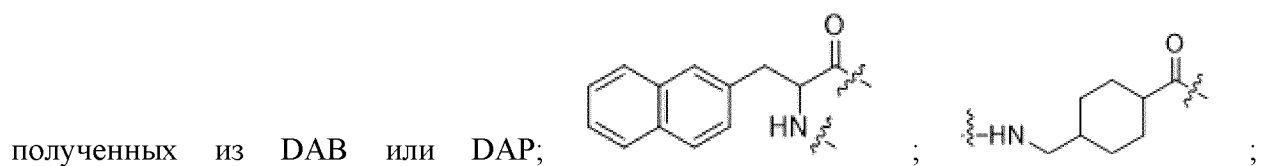
остаток получен из Lys и/или ϵ (Lys).

[00217] В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток в L^A , L^E и/или L^Z получен из β -аминокислоты или γ -аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления β -аминокислота представляет собой β -аланин.

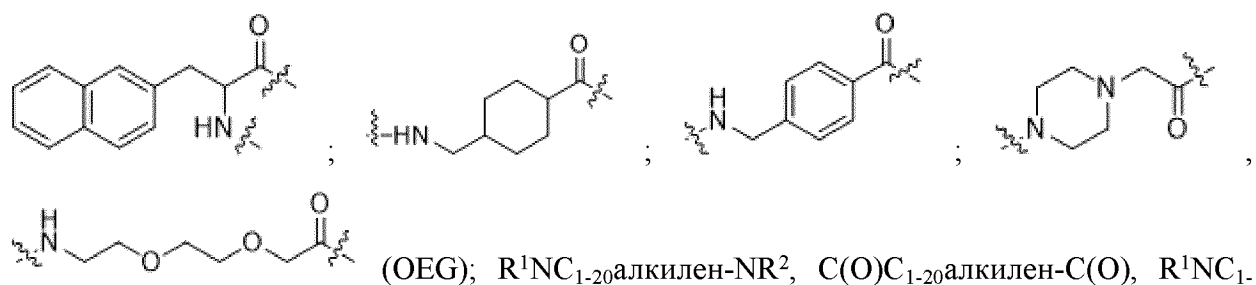
[00218] В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток в L^A , L^E и/или L^Z получен из не природной аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток в L^A , L^E и/или L^Z выбран из



[00219] Следовательно, в некоторых вариантах осуществления, когда L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер и/или один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков,



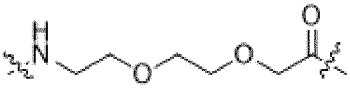

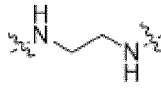
, R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 ; $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$; R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$; и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S, O, $C(O)NH$, $NHC(O)$, C_{4-6} циклоалкила и C_{4-6} гетероциклоалкила, где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления, когда L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер и/или один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec PCL или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAB или DAP;



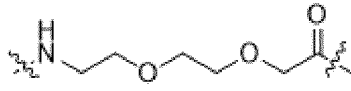
(OEG); R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления, когда L^Z представляет собой

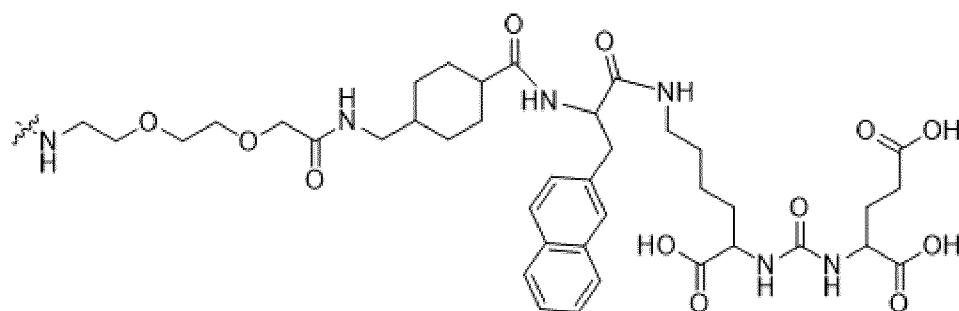
осуществления L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер, соединенный с Z, и фрагмент L^Z-Z в соединении формулы I представляет собой или содержит Tyr-Phe-εKuE.

[00222] В некоторых вариантах осуществления L^Z дополнительно содержит одну или более групп, выбранных из OEG; R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ и $C(O)C_{1-20}$ -алкилен- NR^2 , где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления L^Z дополнительно содержит одну или более

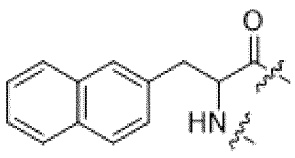
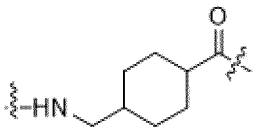
групп, выбранных из  (OEG),  и 

. В некоторых вариантах осуществления L^Z дополнительно содержит одну или более групп,

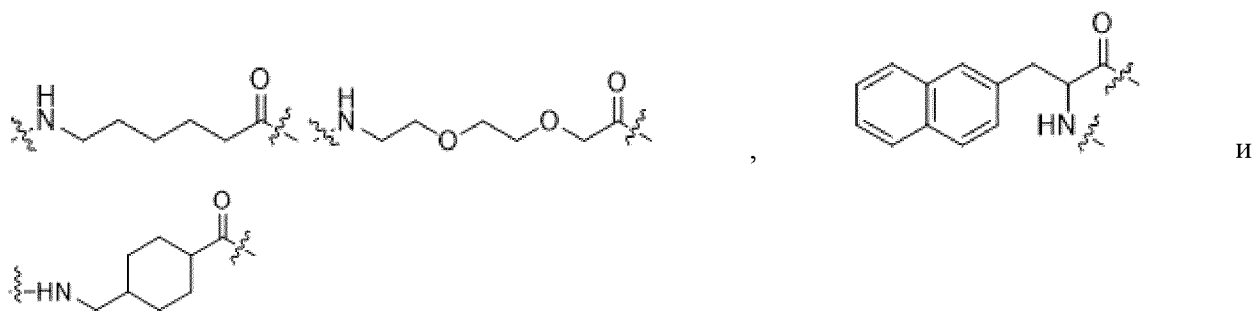
выбранных из,  и фрагмент L^Z-Z в соединении формулы I представляет собой или содержит



[00223] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер, содержащий одну или более групп, выбранных из OEG,

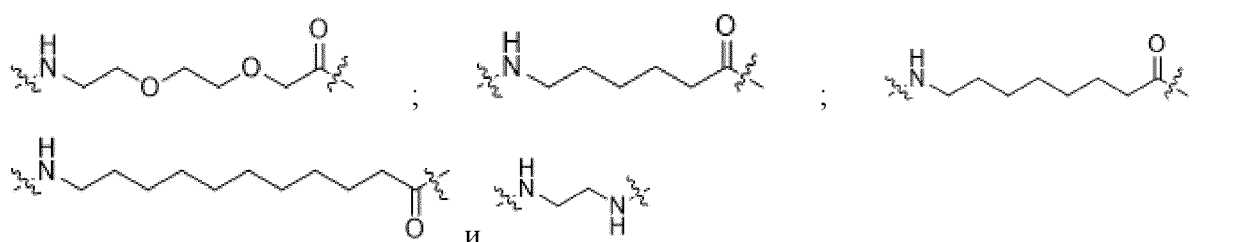
, , R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления L^Z представляет собой

нерасщепляемый линкер, содержащий одну или более групп, выбранных из ,

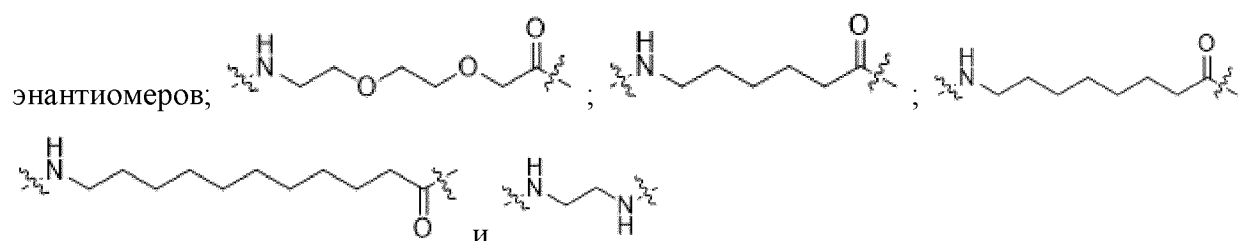


[00224] В некоторых вариантах осуществления один из L^A и L^E представляет собой

нерасщепляемый линкер, и нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAB или DAP; OEG, R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, и нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec и PCL и их D-энантиомеров;

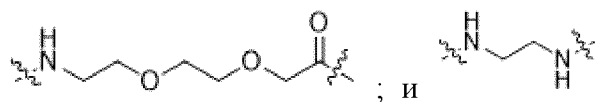


[00225] В некоторых вариантах реализации изобретения один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, и нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Glu, Gly, Lys, Phe, Tyr и Val, или их D-энантиомеров; аминокислотный остаток, полученный из DAB, R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, и нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Glu, Gly, Lys, Phe, Tyr и Val, и их D-энантиомеров;

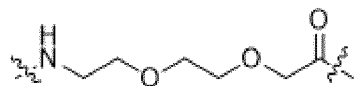


[00226] В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой нерасщепляемый линкер, и нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, OEG, R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой нерасщепляемый линкер, и нерасщепляемый линкер содержит одну или

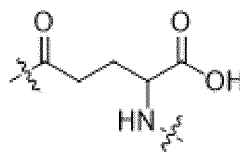
более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Glu,



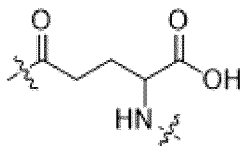
. В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой нерасщепляемый линкер, и нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Glu и



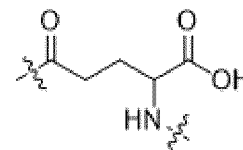
[00227] В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток,



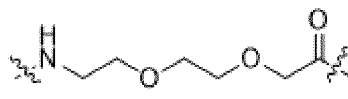
полученный из Glu, представляет собой γ Glu () и L^A представляет собой нерасщепляемый линкер, и нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп,



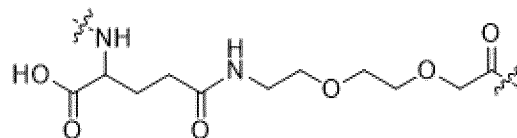
выбранных из γ Glu () и (OEG). В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой нерасщепляемый линкер, и



нерасщепляемый линкер содержит один или более из γ Glu (). В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой нерасщепляемый линкер, и

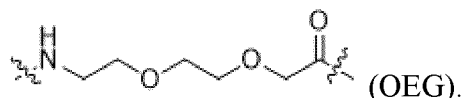


нерасщепляемый линкер содержит один или более из (OEG). В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер представляет собой или содержит γ Glu-(OEG)₁₋₃. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер



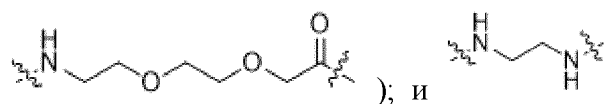
представляет собой или содержит γ Glu-(OEG). ().

[00228] В некоторых вариантах осуществления L^A содержит два или более из

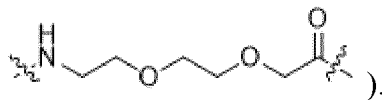


[00229] В некоторых вариантах осуществления L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, и нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из OEG, R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила. В

некоторых вариантах осуществления L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, и нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из OEG (



. В некоторых вариантах осуществления L^E содержит две или более OEG (



[00230] В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков; R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$; $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^6 ; $C(O)C_{1-20}$ алкилен- O и OC_{1-20} алкилен- $C(O)$, при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из $S-S$, $C(O)O$, $OC(O)$, O , $C(O)NH$ и $NHC(O)$, и каждый алкил и алкилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO_2H , NR^7R^7 и C_{1-4} алкилен- NR^7R^8 ;

где R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из H и C_{1-4} алкила,

при условии, что по меньшей мере две группы соединяются с образованием расщепляемого фрагмента, или

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, и

расщепляемый фрагмент выбран из $S-S$, $C(O)O$, $OC(O)$ и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности.

[00231] В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер содержит по меньшей мере одну группу, выбранную из R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемую одним или более из $S-S$, $C(O)O$, $OC(O)$, O , $C(O)NH$ и $NHC(O)$, при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ прерывается по меньшей мере одним из $S-S$, $C(O)O$ и $OC(O)$; или расщепляемый линкер содержит по меньшей мере одну группу, соединенную с $C(O)C_{1-20}$ алкилен- O или OC_{1-20} алкилен- $C(O)$ с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из $C(O)O$ и $OC(O)$. В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер содержит по меньшей мере одну группу, выбранную из R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемую одним или более из $S-S$, $C(O)O$, $OC(O)$, O , $C(O)NH$ и $NHC(O)$, при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ прерывается по меньшей мере одним из $S-S$, $C(O)O$ и $OC(O)$; или расщепляемый линкер содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток, соединенный с $C(O)C_{1-20}$ алкилен- O или OC_{1-20} алкилен- $C(O)$ с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из $C(O)O$ и $OC(O)$. В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер содержит по меньшей мере одну группу, выбранную из R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемую одним или более из $S-S$, $C(O)O$, $OC(O)$, O , $C(O)NH$ и $NHC(O)$, при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ прерывается от по меньшей мере одного до пяти из

S-S, C(O)O и OC(O); или расщепляемый линкер содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток, соединенный с C(O)C₁₋₂₀алкилен-O или OC₁₋₂₀алкилен-C(O) с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O).

[00232] В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер содержит по меньшей мере одну группу, выбранную из R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O), необязательно прерываемую от одного до пяти из S-S, C(O)O, OC(O), O, C(O)NH и NHC(O), при условии, что R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O) прерывается по меньшей мере одним из S-S, C(O)O и OC(O). В некоторых вариантах осуществления R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O), необязательно прерываемый от одного до пяти из S-S, C(O)O, OC(O), O, C(O)NH и NHC(O), при условии, что R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O) прерывается по меньшей мере одним из S-S, C(O)O и OC(O), выбранных из ESL1, SSL1, ESL2 и ESL3. В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер содержит по меньшей мере одну

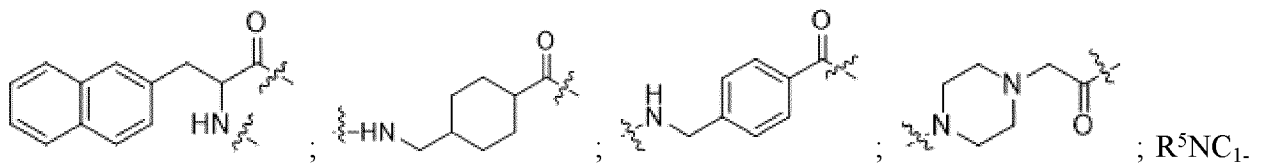


[00233] В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток, связанный с C(O)C₁₋₂₀алкилен-O или OC₁₋₂₀алкилен-C(O) с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O). В некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток, связанный с C(O)C₁₋₁₀алкилен-O или OC₁₋₁₀алкилен-C(O) с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один аминокислотный остаток, связанный с C(O)C₁₋₁₀алкилен-O или OC₁₋₁₀алкилен-C(O), получен из аминокислоты, выбранной из встречающейся в природе аминокислоты или ее D-энантиомера, DAB и DAP. В некоторых вариантах осуществления аминокислота выбрана из Gly, Leu, DAB и DAP. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток встречающейся в природе аминокислоты или ее D-энантиомер, DAB и DAP, соединенные с C(O)C₁₋₁₀алкилен-O или OC₁₋₁₀алкилен-C(O) с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O).

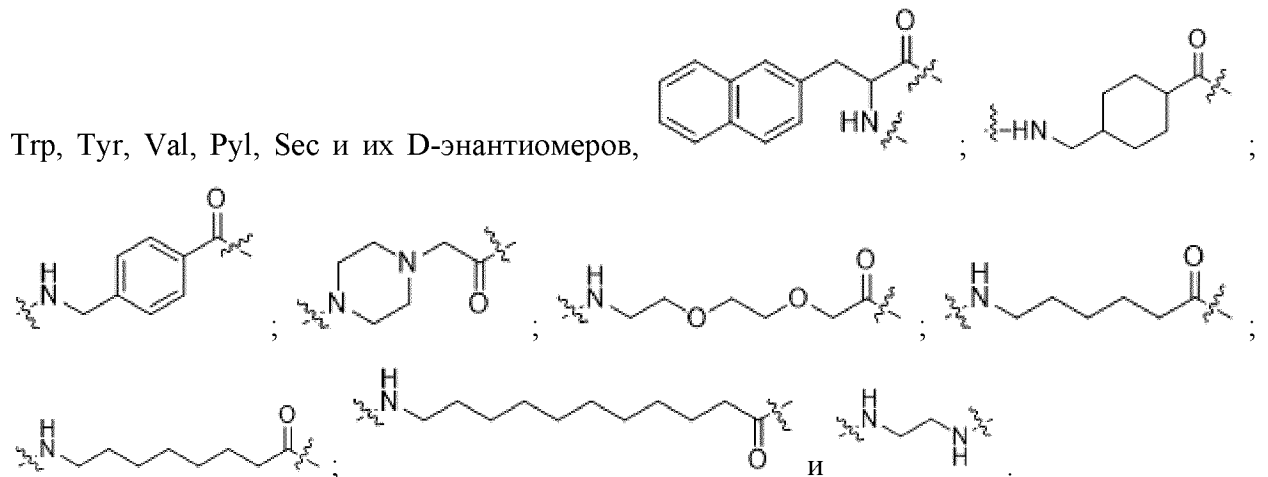
[00234] В некоторых вариантах осуществления ферментативно расщепляемые

пептидные последовательности представляют собой пептидные последовательности, расщепляемые ферментом щеточной каемки почек, термолизином, пролинейендопептидазой, белком активации фибробластов (FAP), неприлизином или общей эндопептидазой. В некоторых вариантах осуществления пептидные последовательности, расщепляемые ферментом щеточной каемки почек, выбраны из Met-Val-Lys. В некоторых вариантах осуществления пептидные последовательности расщепляются термолизином в Ala-Val. В некоторых вариантах осуществления пептидные последовательности, расщепляемые пролинейендопептидазой, представляют собой Ala-Pro и Gly-Pro. В некоторых вариантах осуществления пептидные последовательности, расщепляемые FAP, представляют собой Gly-Pro. В некоторых вариантах осуществления пептидные последовательности, расщепляемые неприлизином, представляют собой Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления ферментативно расщепляемая пептидная последовательность выбрана из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

[00235] В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер необязательно дополнительно содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAB или DAP;



O. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый линкер необязательно дополнительно содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr,



[00236] В некоторых вариантах осуществления один или оба L^A и L^E представляют

собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP или DAB; R^5NC_{1-20} алкилен-NR⁶; и R^5NC_{1-20} алкилен-C(O), необязательно прерываемых одним или более из O; и

по меньшей мере одного R^5NC_{1-20} алкилен-C(O), необязательно прерываемого одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), O, C(O)NH и NHC(O), при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен-C(O) прерывается по меньшей мере одним из S-S, C(O)O и OC(O), или

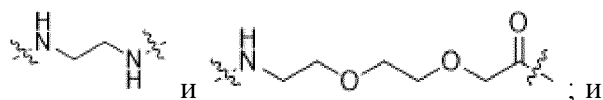
по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с C(O)C₁₋₁₀алкилен-O или OC₁₋₁₀алкилен-C(O) с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O), или

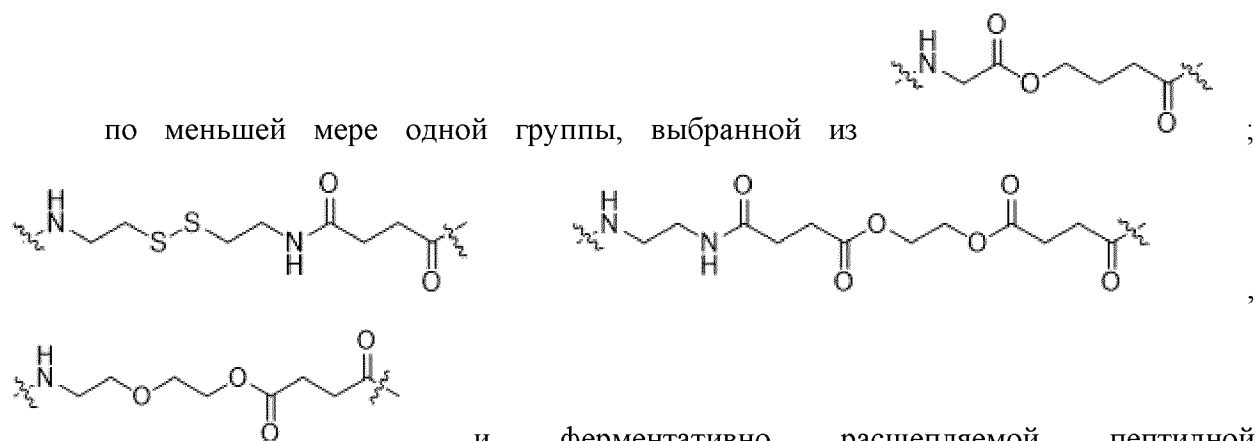
ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys. В некоторых вариантах осуществления один или оба L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP или DAB; R^5NC_{1-20} алкилен-NR⁶; и R^5NC_{1-20} алкилен-C(O), необязательно прерываемых одним или более из O; и

по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с C(O)C₁₋₁₀алкилен-O или OC₁₋₁₀алкилен-C(O) с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O). В некоторых вариантах осуществления один или оба L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP или DAB; R^5NC_{1-20} алкилен-NR⁶; и R^5NC_{1-20} алкилен-C(O), необязательно прерываемых одним или более из O; и

по меньшей мере одной группы R^5NC_{1-20} алкилен-C(O), необязательно прерываемого одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), O, C(O)NH и NHC(O), при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен-C(O) прерывается по меньшей мере одним из S-S, C(O)O и OC(O), или

ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys. В некоторых вариантах осуществления один или оба L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Glu, Lys, Phe, Tyr и их D-энантиомеров;





последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys. В некоторых вариантах осуществления один или оба L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантимеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP и DAB; R^5NC_{1-20} алкилен-NR⁶; и R^5NC_{1-20} алкилен-C(O), необязательно прерываемых одним или более из O; и

по меньшей мере одной группы R^5NC_{1-20} алкилен-C(O), необязательно прерываемого одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), O, C(O)NH и NHC(O), при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен-C(O) прерывается по меньшей мере одним из S-S, C(O)O и OC(O).

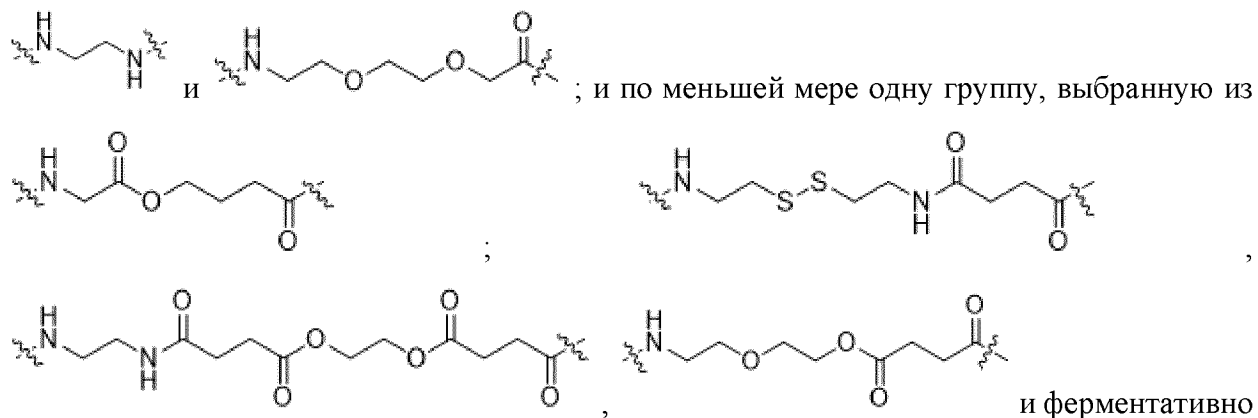
[00237] В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантимеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP или DAB; R^5NC_{1-20} алкилен-NR⁶; и R^5NC_{1-20} алкилен-C(O), необязательно прерываемых одним или более из O; и

по меньшей мере одного R^5NC_{1-20} алкилен-C(O), необязательно прерываемого одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), O, C(O)NH и NHC(O), при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен-C(O) прерывается по меньшей мере одним из S-S, C(O)O и OC(O),

по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с $C(O)C_{1-10}$ алкилен-O или OC_{1-10} алкилен-C(O) с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O), или

ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys. В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантимеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP и DAB; R^5NC_{1-20} алкилен-NR⁶; и R^5NC_{1-20} алкилен-C(O), необязательно прерываемых одним или более из O; и

по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с $C(O)C_{1-10}$ алкилен-О или OC_{1-10} алкилен- $C(O)$ с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из $C(O)O$ и $OC(O)$. В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Glu, Lys, Phe, Tyr и их D-энантиомеров;



и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

[00238] В некоторых вариантах осуществления L^E представляет собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP или DAB; R^5NC_{1-20} алкилен- NR^6 ; и R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемых одним или более из O; и

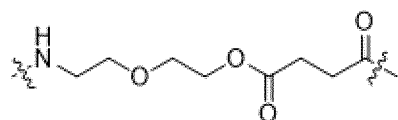
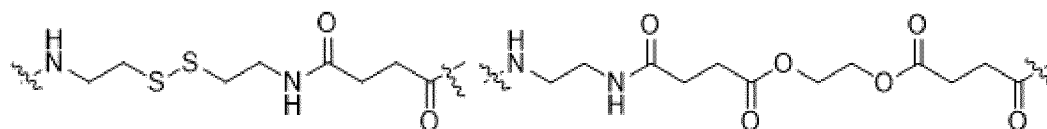
по меньшей мере одного R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемого одним или более из S-S, $C(O)O$, $OC(O)$, O, $C(O)NH$ и $NHC(O)$, при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ прерывается по меньшей мере одним из S-S, $C(O)O$ и $OC(O)$, или

по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с $C(O)C_{1-10}$ алкилен-О или OC_{1-10} алкилен- $C(O)$ с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из $C(O)O$ и $OC(O)$, или

ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys. В некоторых вариантах осуществления L^E представляет собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их энантиомеров D; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP и DAB; R^5NC_{1-20} алкилен- NR^6 ; и R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемых одним или более из O; и по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с $C(O)C_{1-10}$ алкилен-О или OC_{1-10} алкилен- $C(O)$, с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из $C(O)O$ и $OC(O)$. В некоторых вариантах осуществления L^E представляет собой расщепляемый линкер, и

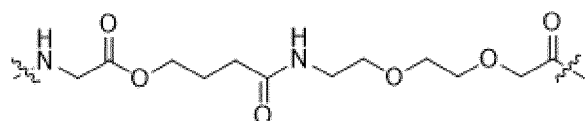
расщепляемый линкер содержит один или более  ; и по меньшей

мере одну группу, выбранную из  ;



и ферментативно расщепляемой пептидной

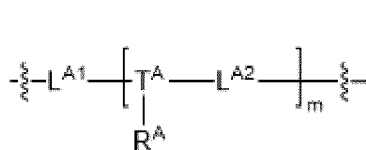
последовательности, выбранную из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys. В иллюстративном варианте осуществления L^E представляет собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер представляет собой или содержит



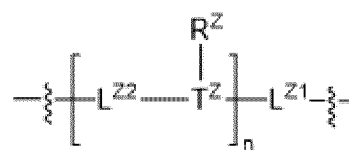
[00239] В некоторых вариантах осуществления R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$ и $C(CH_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из H и C_{1-3} алкила. В некоторых вариантах осуществления R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из H, CH_3 , CH_2CH_3 и $CH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из H и CH_3 .

[00240] В некоторых вариантах осуществления каждый из L^A , L^E и L^Z независимо содержит от 1 до 15 групп, от 1 до 12 групп, от 1 до 10 групп, от 1 до 8 групп или от 1 до 6 групп, которые соединены вместе. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^A , L^E и L^Z независимо содержит от 1 до 15 групп, от 1 до 12 групп или от 1 до 10 групп, соединенных вместе. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^A , L^E и L^Z независимо состоит из 1-5 групп, 1-4 групп, 1-3 групп или 1 или 2 групп, соединенных вместе. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^A , L^E и L^Z независимо состоит из 1-4 групп, 1-3 групп или 1 или 2 групп, соединенных вместе.

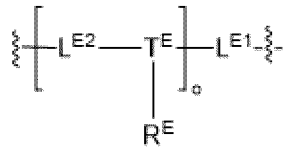
[00241] В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой



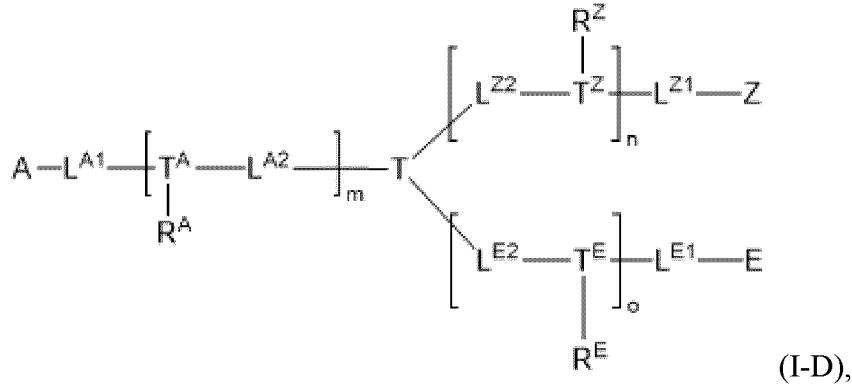
, L^Z представляет собой



и L^E



представляет собой, и соединение формулы I представляет собой соединение формулы I-D или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват



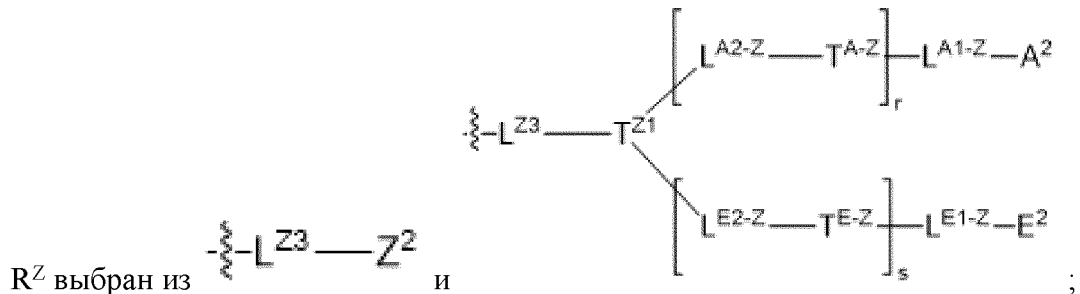
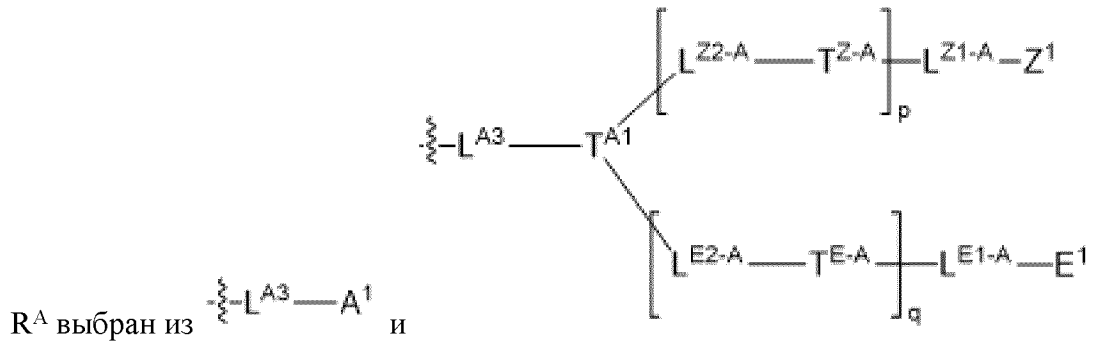
где

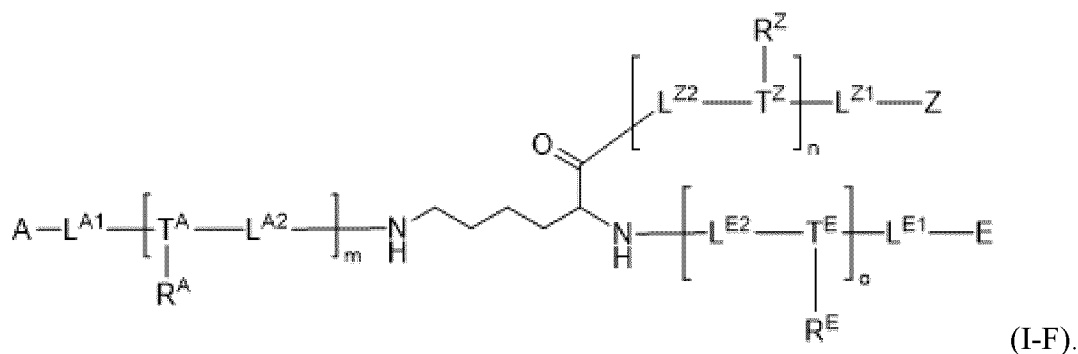
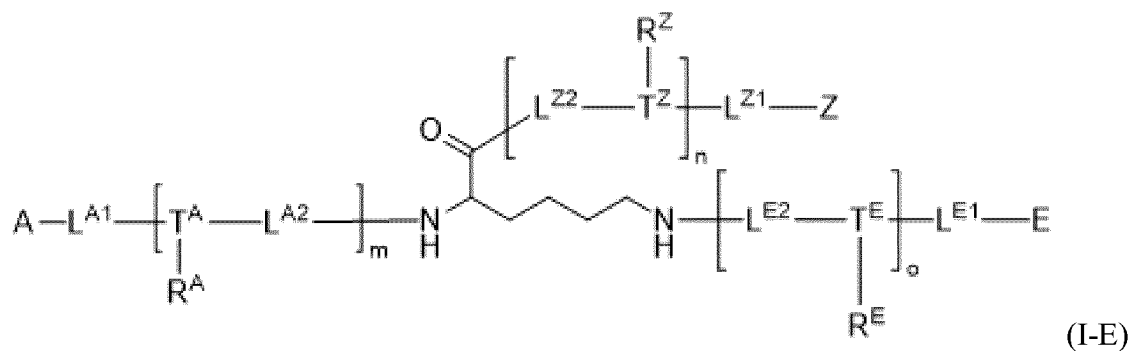
A, Z, E и T являются такими, как определено в формуле I, каждый из T^A, T^Z, T^E независимо представляет собой T, как определено в формуле I, и T^A, T^Z, T^E и T являются одинаковыми или разными;

каждый из L^{A1} и L^{A2} независимо представляет собой L^A, как определено в формуле I;

каждый из L^{E1} и L^{E2} независимо представляет собой L^E, как определено в формуле I;

каждый из L^{Z1} и L^{Z2} независимо представляет собой L^Z, как определено в формуле I;

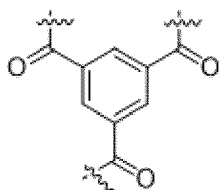




[00243] В некоторых вариантах осуществления, когда каждый из p и g равен 0, то L^{A1} представляет собой L^A , как определено в формуле I, L^{Z1} представляет собой L^Z , как определено в формуле I, и L^{E1} представляет собой L^E , как определено в формуле I, и соединение формулы I-D является таким же, как соединение формулы I.

[00244] В некоторых вариантах осуществления каждый из T^A , T^Z и T^E независимо представляет собой разветвляющуюся группу, которая является по меньшей мере трехвалентной, содержащую по меньшей мере первую концевую функциональную группу, вторую концевую функциональную группу и третью концевую функциональную группу, которые являются одинаковыми или разными и связываются с L^{A1} , L^{A2} и R^A (или в качестве альтернативы A и T), с L^{Z1} , L^{Z2} и R^Z (или в качестве альтернативы Z и T) и с L^{E1} , L^{E2} и R^E (или в качестве альтернативы E и T) соответственно. В некоторых вариантах осуществления каждый из T^A , T^Z и T^E независимо представляет собой разветвляющуюся группу, которая является по меньшей мере трехвалентной, содержащую по меньшей мере первую концевую функциональную группу, вторую концевую функциональную группу и третью концевую функциональную группу, которые являются одинаковыми или разными и связываются с L^{A1} , L^{A2} и R^A (или в качестве альтернативы A или T), с L^{Z1} , L^{Z2} и R^Z (или в качестве альтернативы Z и T), и с L^{Ed1} , L^{E2} и R^E (или в качестве альтернативы E и T), амидной группой, тиомочевинными группами, мочевинной или тиоамидной группой. В некоторых вариантах осуществления при связывании с L^{A1} , L^{A2} и R^A (или в качестве альтернативы A или T) и с L^{Ed1} , L^{E2} и R^E (или в качестве альтернативы E и T) дополнительно образуется сложноэфирная группа, тиоэфирная группа, карбонатная группа, карбаматная группа, дисульфидная связь, гидразоновая группа или оксимная группа, такая как кетоксим или

алдоксим. В некоторых вариантах осуществления каждый из T^A , T^Z и T^E независимо выбран из аминокислотного остатка, полученного из лизина и/или глутамина, и остатка



тримезиновой кислоты (ТМА). В некоторых вариантах осуществления каждый из T^A , T^Z и T^E независимо выбран из аминокислотного остатка, полученного из лизина и/или глутамина, DAB и ТМА. В некоторых вариантах осуществления каждый из T^A , T^Z и T^E независимо выбран из аминокислотного остатка, полученного из лизина, и остатка тримезиновой кислоты.

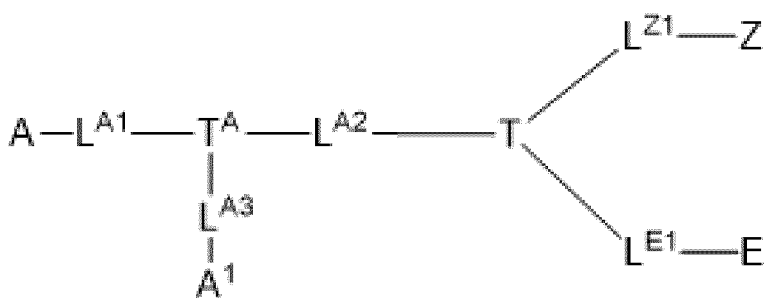
[00245] В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой $\text{---}L^{A3}\text{---}A^1$ и каждый из L^{A1} , L^{A2} и L^{A3} независимо представляет собой L^A , как определено в формуле I. В некоторых вариантах осуществления A^1 и A являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления A^1 и A являются разными.

[00246] В некоторых вариантах осуществления R^Z представляет собой $\text{---}L^{Z3}\text{---}Z^2$ и каждый из L^{Z1} , L^{Z2} и L^{Z3} независимо представляет собой L^Z , как определено в формуле I. В некоторых вариантах осуществления Z^2 и Z являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления Z^2 и Z являются разными.

[00247] В некоторых вариантах осуществления R^E представляет собой, $\text{---}L^{E3}\text{---}E^3$ и каждый из L^{E1} , L^{E2} и L^{E3} независимо представляет собой L^E , как определено в формуле I. В некоторых вариантах осуществления E^3 и E являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления E^3 и E являются разными.

[00248] В некоторых вариантах осуществления от одного до трех из L^{A3} , L^{E1-A} , L^{E2-A} , L^{A1-Z} , L^{A2-Z} , L^{E1-Z} , L^{E2-Z} , L^{E3} , L^{A1-E} и L^{A2-E} представляют собой расщепляемые линкеры. В некоторых вариантах осуществления от одного до двух из L^{A3} , L^{E1-A} , L^{E2-A} , L^{A1-Z} , L^{A2-Z} , L^{E1-Z} , L^{E2-Z} , L^{E3} , L^{A1-E} и L^{A2-E} представляют собой расщепляемые линкеры. В некоторых вариантах осуществления каждый расщепляемый линкер содержит от одного до трех расщепляемых фрагментов. В некоторых вариантах осуществления каждый расщепляемый линкер содержит один или два расщепляемых фрагмента.

[00249] В некоторых вариантах осуществления m равно собой 1, как n , так и 0 равно 0, R^A представляет собой $\text{---}L^{A3}\text{---}A^1$, и соединение формулы I-D представляет собой соединение формулы I-G



(I-G),

где

A, Z, E и T являются такими, как определено в формуле I;

каждый из L^{A1} , L^{A2} и L^{A3} независимо представляет собой L^{A} , как определено в формуле I;

A^1 представляет собой A, как определено в формуле I, и A^1 и A являются одинаковыми или разными;

L^{Z1} представляет собой L^{Z} , как определено в формуле I;

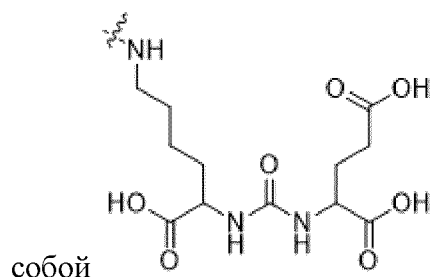
L^{E1} представляет собой L^{E} , как определено в формуле I;

при условии, что по меньшей мере один из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} и L^{E1} представляет собой расщепляемый линкер

[00250] В некоторых вариантах осуществления T^{A} в соединении формулы I-G представляет собой разветвляющуюся группу, которая является по меньшей мере трехвалентной, содержащую по меньшей мере первую концевую функциональную группу, вторую концевую функциональную группу и третью концевую функциональную группу, которые являются одинаковыми или разными и связываются с L^{A1} , L^{A2} и R^{A} (или в качестве альтернативы A и/или T). В иллюстративных вариантах осуществления T^{A} в соединении формулы I-G представляет собой аминокислотный остаток, полученный из лизина, или остаток тримезиновой кислоты.

[00251] В иллюстративном варианте осуществления каждый из A^1 и/или A в соединении формулы I-G независимо выбран из незамещенного или замещенного $\text{C}(\text{O})\text{C}_{12-18}$ алкилен- CO_2H .

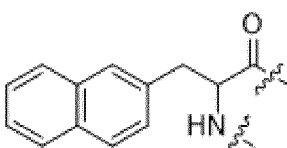
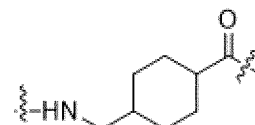
[00252] В приведенном в качестве примера варианте осуществления Z представляет

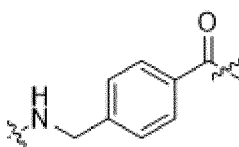
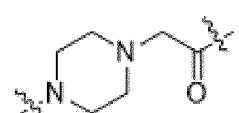


[00253] В иллюстративном варианте осуществления E выбран из DOTA и DOTAGA.

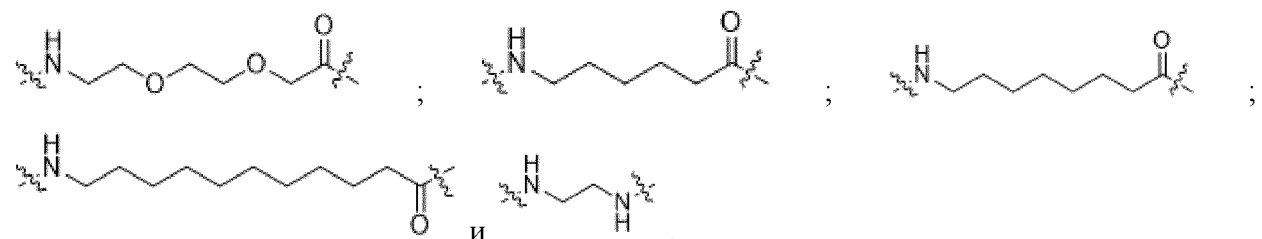
[00254] В некоторых вариантах осуществления, когда один или более из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} и L^{E1} в соединении формулы I-G представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый из нерасщепляемых линкеров независимо содержит одну или более групп, выбранных из Ala,

Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков,

полученных из DAB или DAP;  ;  ;

 ;  , R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 ; $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$;

R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$; и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S, O, $C(O)NH$, $NHC(O)$, C_{4-6} циклоалкила и C_{4-6} гетероциклоалкила, где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления, когда один или более из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} и L^{E1} в соединении формулы I-G представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec, PCL и их D-энантиомеров;



[00255] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} и L^{E1} в соединении формулы I-G независимо представляет собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо необязательно содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP или DAB; R^5NC_{1-20} алкилен- NR^6 ; и R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемых одним или более из O; и

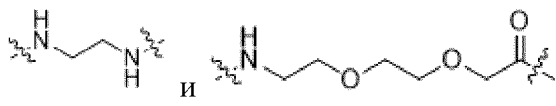
по меньшей мере одного R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемого одним или более из S-S, $C(O)O$, $OC(O)$, O, $C(O)NH$ и $NHC(O)$, при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ прерывается по меньшей мере одним из S-S, $C(O)O$ и $OC(O)$, или

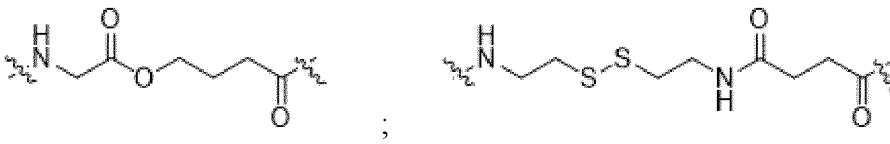
по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с $C(O)C_{1-10}$ алкилен-О или OC_{1-10} алкилен- $C(O)$ с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из $C(O)O$ и $OC(O)$, или

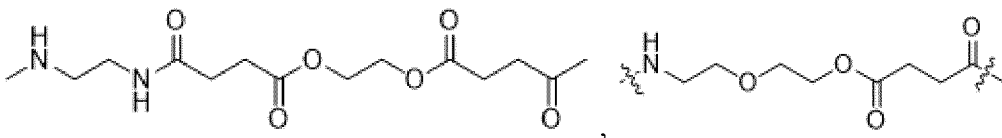
ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

[00256] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} и L^{E1}

в соединении формулы I-G независимо представляет собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо необязательно содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Glu, Lys, Phe, Tyr и их D-

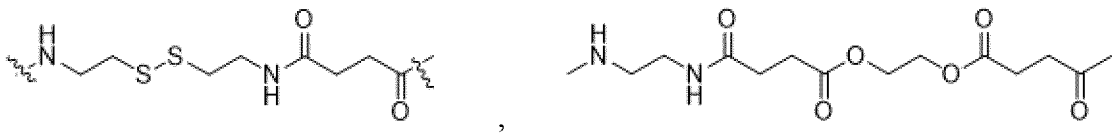
энантиомеров;  ; и по меньшей мере одну группу,

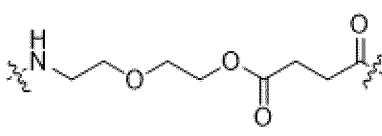
выбранную из  ,

 , и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

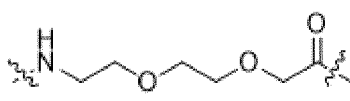
[00257] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} и L^{E1} в соединении формулы I-G представляют собой расщепляемый линкер, каждый из которых

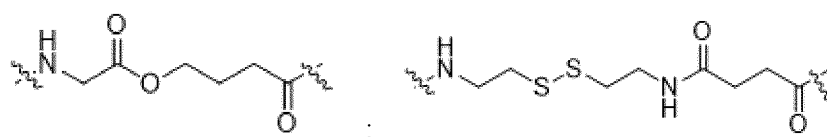
независимо содержит по меньшей мере одну группу, выбранную из 

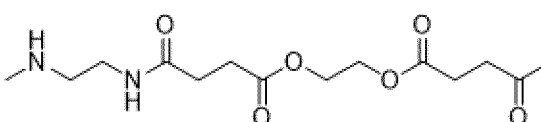
;  ,

 и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

[00258] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} и L^{E1} в соединении формулы I-G представляют собой расщепляемый линкер, каждый из которых

независимо содержит один или более  ; и по меньшей мере одну

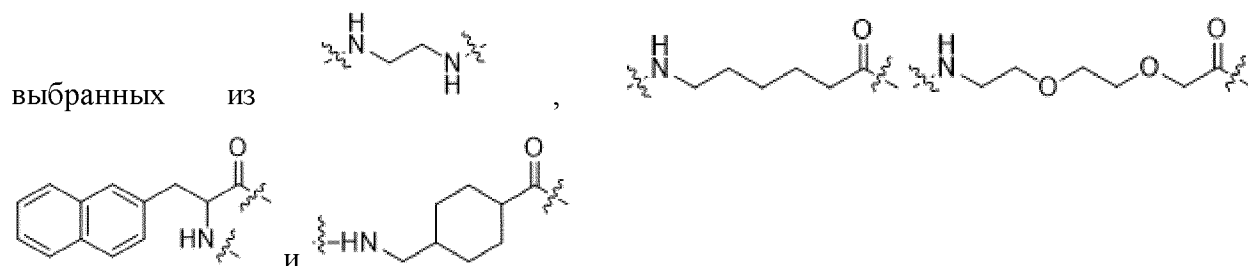
группу, выбранную из  и



[00259] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} и L^{E1} в соединении формулы I-G представляют собой ферментативно расщепляемую пептидную последовательность, каждая из которых независимо выбрана из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

[00260] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} и L^{E1} в соединении формулы I-G представляют собой расщепляемый линкер, каждый из которых независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP и DAB; R^5NC_{1-20} алкилен-NR⁶; и R^5NC_{1-20} алкилен-C(O), необязательно прерываемых одним или более из O; и по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с C(O)C₁₋₁₀алкилен-O или OC₁₋₁₀алкилен-C(O) с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O).

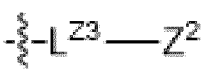
[00261] В некоторых вариантах осуществления L^{Z1} в соединении формулы I-G представляет собой нерасщепляемый линкер, содержащий одну или более групп,

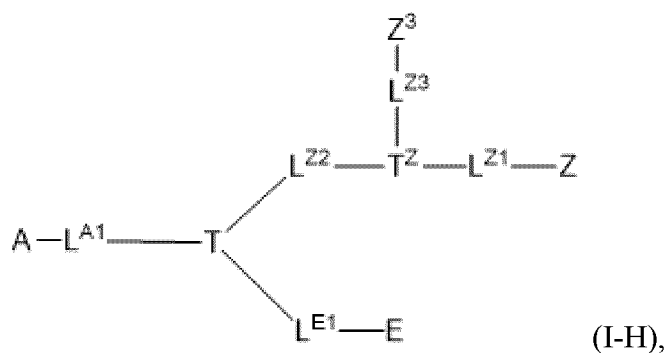


[00262] В некоторых вариантах осуществления A^1 и A в соединении формулы I-G являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления L^{A1} и L^{A3} в соединении формулы I-G являются одинаковыми, и A^1 и A являются одинаковыми.

[00263] В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{A1} , L^{A2} и L^{A3} в соединении формулы I-G независимо представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, а L^{E1} в соединении формулы I-G представляет собой расщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{A1} и L^{A3} независимо представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, L^{A2} представляет собой расщепляемый линкер, а L^{E1} представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{A1} и L^{A3} независимо представляет собой расщепляемый линкер, а L^{A2} представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, и L^{E1} представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления L^{A1} и L^{A3} являются одинаковыми.

[00264] В некоторых вариантах осуществления n равно 1, как m, так и o равны 0, R^Z

представляет собой , и соединение формулы I-D представляет собой соединение формулы I-H



где

A, Z, E и T являются такими, как определено в формуле I;

Z^3 представляет собой Z, как определено в формуле I, и являются одинаковыми или разными;

$L^{\text{A}1}$ представляет собой L^{A} , как определено в формуле I;

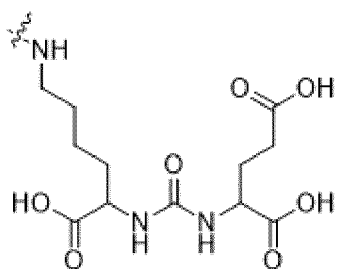
каждый из $L^{\text{Z}1}$, $L^{\text{Z}2}$ и $L^{\text{Z}3}$ независимо представляет собой L^{Z} , как определено в формуле I;

$L^{\text{E}1}$ представляет собой L^{E} , как определено в формуле I;

при условии, что по меньшей мере один из $L^{\text{A}1}$ и $L^{\text{E}1}$ представляет собой расщепляемый линкер.

[00265] В некоторых вариантах осуществления T^{Z} в соединении формулы I-H представляет собой разветвляющуюся группу, которая является по меньшей мере трехвалентной, содержащую по меньшей мере первую концевую функциональную группу, вторую концевую функциональную группу и третью концевую функциональную группу, которые являются одинаковыми или разными и связываются с $L^{\text{Z}1}$ (или в качестве альтернативы Z), $L^{\text{Z}2}$ (или в качестве альтернативы T) и Z^3 . В иллюстративных вариантах осуществления T^{Z} представляет собой аминокислотный остаток, полученный из лизина или кислотного остатка. В иллюстративных вариантах осуществления T^{Z} представляет собой остаток тримезиновой кислоты

[00266] В иллюстративном варианте осуществления Z и/или Z^3 представляет собой

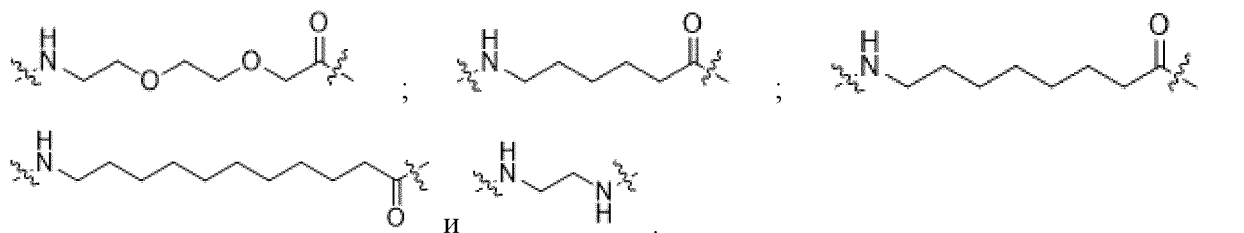


[00267] В иллюстративном варианте осуществления E выбран из DOTA и DOTAGA.

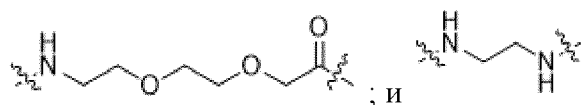
[00268] В иллюстративном варианте осуществления A в соединении формулы I-H выбран из незамещенного или замещенного $\text{C}(\text{O})\text{C}_{12-18}\text{алкилен}-\text{CO}_2\text{H}$.

[00269] В некоторых вариантах осуществления один из $L^{\text{A}1}$ и $L^{\text{E}1}$ в соединении формулы I-H представляет собой нерасщепляемый линкер, и нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков,

полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их энантимеров D; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAB или DAP; OEG, R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления один из L^{A1} и L^{E1} в соединении формулы I-H представляет собой нерасщепляемый линкер, и нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec, PCL и их D-энантимеров;



[00270] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I-H один из L^{A1} и L^{E1} представляет собой нерасщепляемый линкер, и нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Glu,



и , а другой представляет собой прямую связь. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{A1} и L^{E1} независимо представляет собой нерасщепляемый линкер, и нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп,

выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Glu и

В некоторых вариантах осуществления L^{A1} и L^{E1} являются одинаковыми. В некоторых

вариантах осуществления L^{A1} и L^{E1} содержат два или более из


[00271] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I-H один или оба из L^{A1} и/или L^{E1} независимо представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо необязательно содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантимеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP или DAB; R^5NC_{1-20} алкилен- NR^6 ; и R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемых одним или более из O; и

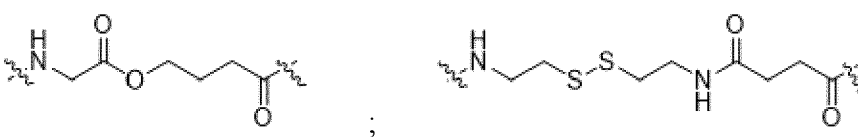
по меньшей мере одного R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемого одним или более из S-S, $C(O)O$, $OC(O)$, O, $C(O)NH$ и $NHC(O)$, при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ прерывается по меньшей мере одним из S-S, $C(O)O$ и $OC(O)$, или

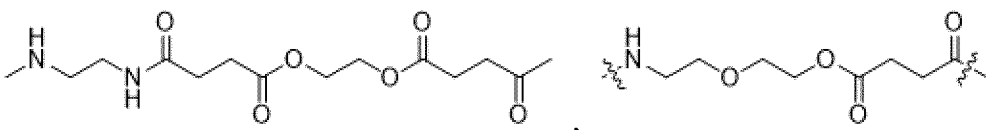
по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с $C(O)C_{1-10}$ алкилен-О или OC_{1-10} алкилен- $C(O)$ с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из $C(O)O$ и $OC(O)$, или

ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

[00272] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I-H один или оба из L^{A1} и/или L^{E1} независимо представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо необязательно содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Glu, Lys, Phe, Tyr и их D-

энантиомеров;  ; и по меньшей мере одну группу,

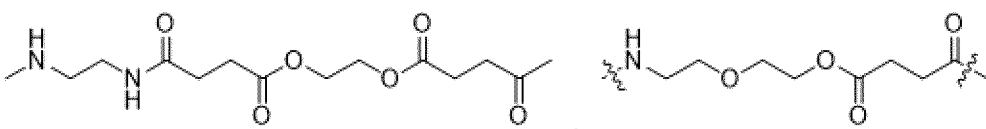
выбранную из  ; и

 , и ферментативно расщепляемую пептидную последовательность, выбранную из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

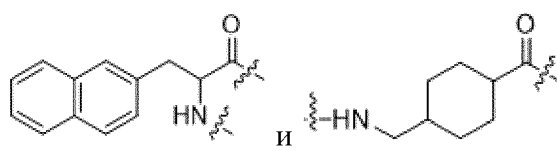
[00273] В некоторых вариантах осуществления L^{E1} в соединении формулы I-H представляет собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер содержит один или

более  ; и по меньшей мере одну группу, выбранную из

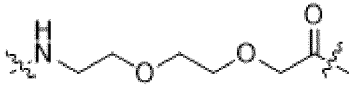

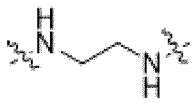
 ; и

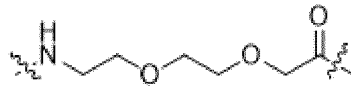
 , и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

[00274] В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{Z1} и/или L^{Z3} в соединении формулы I-H независимо представляет собой нерасщепляемый линкер,

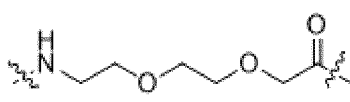
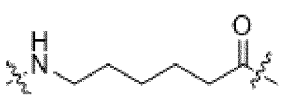
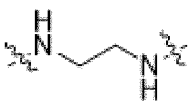
содержащий одну или более групп, выбранных из 

. В некоторых вариантах осуществления L^{Z1} и L^{Z3} являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{Z1} и/или L^{Z3} независимо дополнительно содержит

одну или более групп, выбранных из , , и . В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{Z1} и/или L^{Z3} независимо


дополнительно содержит один или более . В некоторых вариантах осуществления как L^{Z1} , так и L^{Z3} являются одинаковыми.

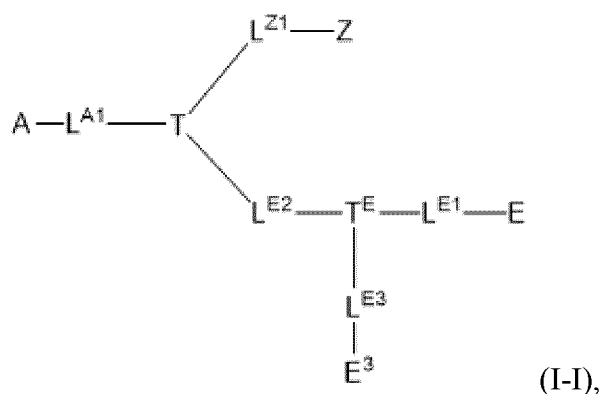
[00275] В некоторых вариантах осуществления L^{Z2} в соединении формулы I-N представляет собой нерасщепляемый линкер, содержащий одну или более групп,

выбранных из ,  и .

[00276] В некоторых вариантах осуществления L^{A1} представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, а L^{E1} представляет собой расщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления L^{A1} представляет собой расщепляемый линкер, а L^{E1} представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления как L^{Z1} , так и L^{Z3} представляют собой один и тот же нерасщепляемый линкер.

[00277] В некоторых вариантах осуществления Z^2 и Z в соединении формулы I-N являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I-N L^{Z1} и L^{Z3} являются одинаковыми, и Z^1 и Z являются одинаковыми.

[00278] В некоторых вариантах осуществления o равно 1, как m , так и n равны 0, R^E представляет собой  и соединение формулы I-D представляет собой соединение формулы I-I



где

A , Z , E и T являются такими, как определено в формуле I;

E^3 представляет собой E, как определено в формуле I, и E^3 и E являются одинаковыми или разными;

L^{A1} представляет собой L^A , как определено в формуле I;

каждый из L^{E1} , L^{E2} и L^{E3} независимо представляет собой L^E , как определено в формуле I;

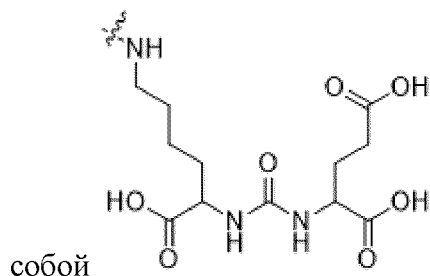
L^{A1} представляет собой L^A , как определено в формуле I;

L^{Z1} представляет собой L^Z , как определено в формуле I;

при условии, что по меньшей мере один из L^{E1} , L^{E2} и L^{E3} и L^{A1} представляет собой расщепляемый линкер.

[00279] В некоторых вариантах осуществления T^E в соединении формулы I-I представляет собой разветвляющуюся группу, которая является по меньшей мере трехвалентной, содержащую по меньшей мере первую концевую функциональную группу, вторую концевую функциональную группу и третью концевую функциональную группу, которые являются одинаковыми или разными и связываются с L^{E1} (или в качестве альтернативы E), L^{E2} (или в качестве альтернативы T) и E^3 . В иллюстративных вариантах осуществления T^E в соединении формулы I-I представляет собой аминокислотный остаток, полученный из лизина или остатка тримезиновой кислоты.

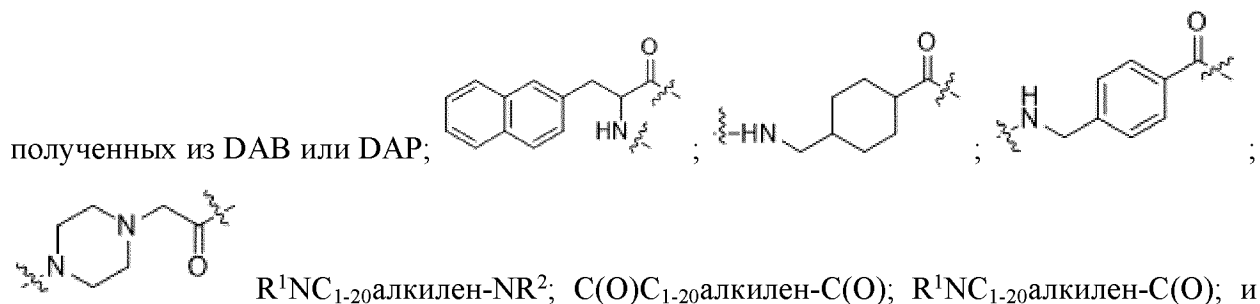
[00280] В приведенном в качестве примера варианте осуществления Z представляет



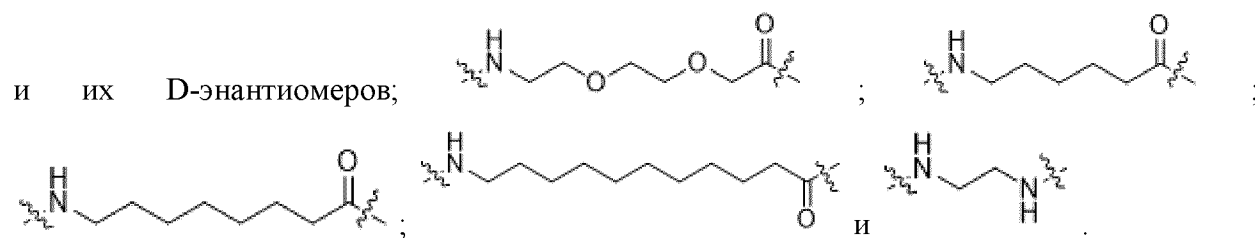
[00281] В иллюстративном варианте осуществления каждый из E и/или E^3 независимо выбран из DOTA и DOTAGA.

[00282] В иллюстративном варианте осуществления A в соединении формулы I-I выбран из незамещенного или замещенного $C(O)C_{12-18}$ алкилен- CO_2H .

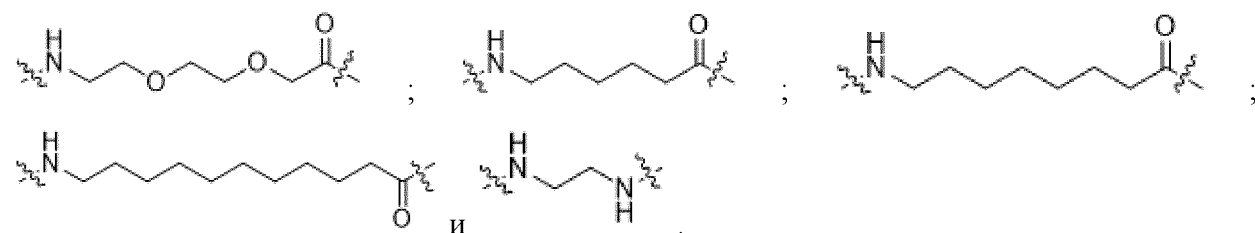
[00283] В некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{E1} , L^{E2} и L^{E3} в соединении формулы I-I представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый из нерасщепляемых линкеров независимо содержит одну или более групп, выбранных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков,



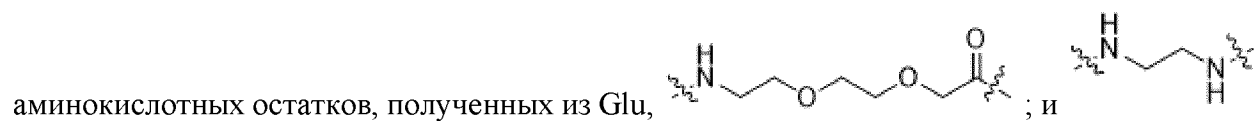
$C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S, O, $C(O)NH$, $NHC(O)$, C_{4-6} циклоалкила и C_{4-6} гетероциклоалкила, где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{E1} , L^{E2} и L^{E3} в соединении формулы I-I представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый из нерасщепляемых линкеров независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec, PCL



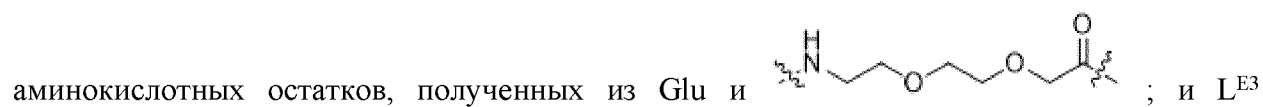
[00284] В некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{E1} , L^{E2} и L^{E3} представляет собой нерасщепляемый линкер в соединении формулы I-G, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec, PCL и их D-энантиомеров;



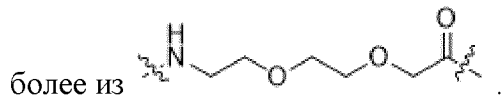
[00285] В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{E1} и L^{E3} в соединении формулы I-G независимо представляет собой нерасщепляемый линкер, и каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из



, , и L^{E2} представляет собой прямую связь. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{E1} и L^{E3} независимо представляет собой нерасщепляемый линкер, и каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из



представляет собой прямую связь или один или более из . В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{E1} и L^{E3} независимо содержит два или




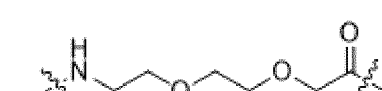
[00286] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{E1} , L^{E2} , L^{E3} и L^{A1} в соединении формулы I-I независимо представляет собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо необязательно содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP и DAB; R^5NC_{1-20} алкилен-NR⁶; и R^5NC_{1-20} алкилен-C(O), необязательно прерываемых одним или более из O; и

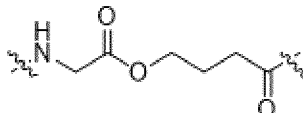
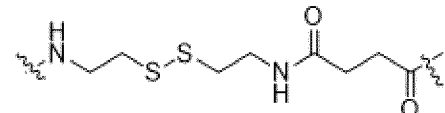
по меньшей мере одного R^5NC_{1-20} алкилен-C(O), необязательно прерываемого одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), O, C(O)NH и NHC(O), при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен-C(O) прерывается по меньшей мере одним из S-S, C(O)O и OC(O), или

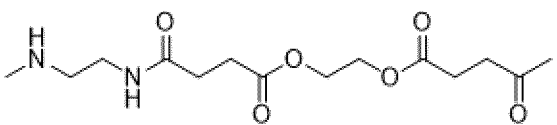
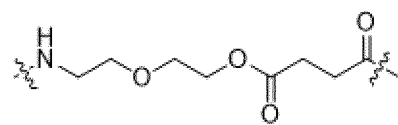
по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с C(O)C₁₋₁₀алкилен-O или OC₁₋₁₀алкилен-C(O) с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O), или

ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

[00287] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{E1} , L^{E2} , L^{E3} и L^{A1} в соединении формулы I-I независимо представляет собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо необязательно содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Glu, Lys, Phe, Tyr и их D-

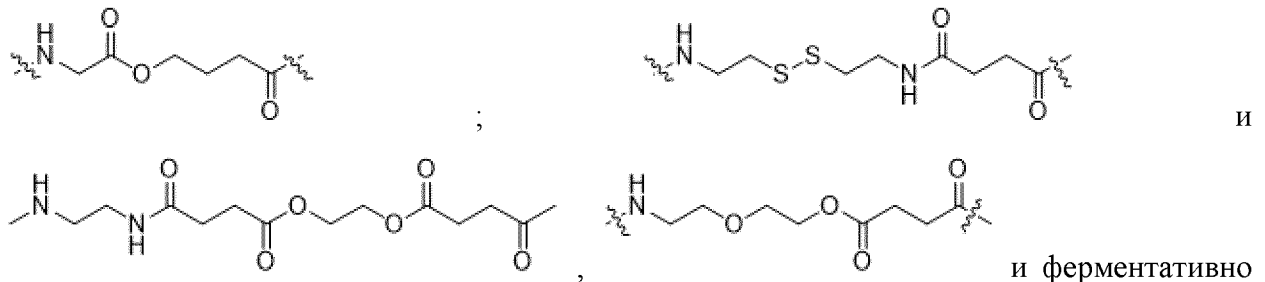
энантиомеров;  и ; и по меньшей мере одну группу,

выбранную из ; ;

;  и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

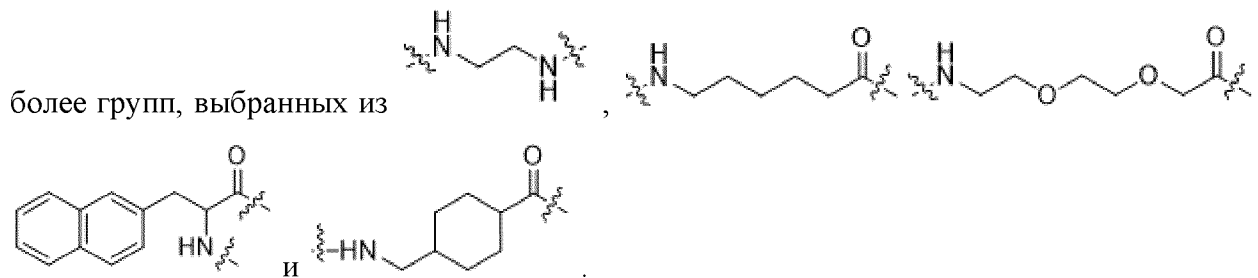
[00288] В некоторых вариантах осуществления, когда L^{A1} в соединении формулы I-I собой расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер необязательно содержит один или

более ; и по меньшей мере одну группу, выбранную из



и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

[00289] В некоторых вариантах осуществления L^{Z1} в соединении формулы I-I представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, содержащий одну или

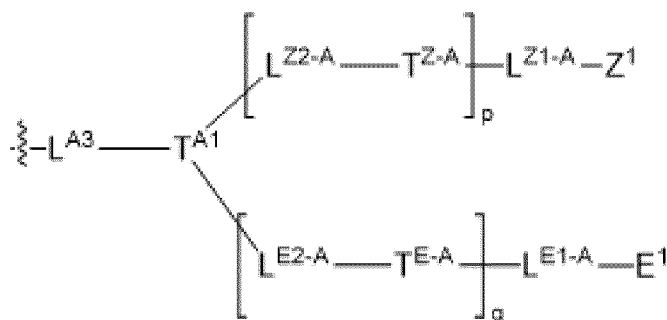


более групп, выбранных из

[00290] В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{E1} , L^{E2} и L^{E3} в соединении формулы I-G независимо представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, и L^{A1} в соединении формулы I-I представляет собой расщепляемый линкер, как определено для L^A в формуле I. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{E1} и L^{E3} независимо представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, L^{E2} представляет собой расщепляемый линкер, как определено для L^A в формуле I, и L^{A1} представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{E1} и L^{E3} независимо представляет собой расщепляемый линкер, а L^{E2} представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, как определено для L^A в формуле I, и L^{A1} представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления L^{E1} и L^{E3} являются одинаковыми.

[00291] В некоторых вариантах осуществления E^3 и E в соединении формулы I-I являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления L^{E1} и L^{E3} в соединении формулы I-I являются одинаковыми, и E^3 и E являются одинаковыми.

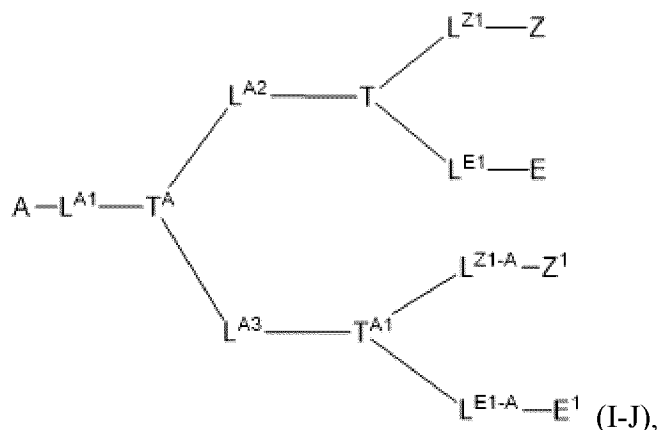
[00292] В некоторых вариантах осуществления m равно 1, как n, так и o равны 0, и



R^A представляет собой

, где q и p равны 0,

и соединение формулы I-D представляет собой соединение формулы I-J:



где

A, Z, T и E являются такими, как определено в формуле I;

E¹ представляет собой E, как определено в формуле I, и E¹ и E являются одинаковыми или разными;

Z¹ представляет собой Z, как определено в формуле I, и Z¹ и Z являются одинаковыми или разными;

каждый из L^{A1}, L^{A2} и L^{A3} независимо представляет собой L^A, как определено в формуле I;

каждый из T^A и T^{A1} независимо представляет собой T, как определено в формуле I, и T^A, T^{A1} и T являются одинаковыми или разными;

каждый из L^{Z1} и L^{Z1-A} независимо представляет собой L^Z, как определено для формулы I;

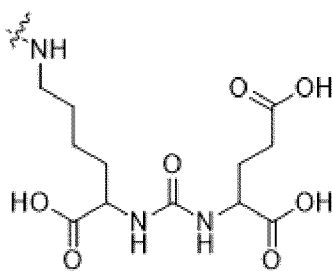
каждый из L^{E1} и L^{E1-A} независимо представляет собой L^E, как определено в формуле I;

при условии, что по меньшей мере один из L^{A1}, L^{A2}, L^{A3}, L^{E1} и L^{E1-A} представляет собой расщепляемый линкер.

[00293] В некоторых вариантах осуществления каждый из T, T^A и T^{A1} представляет собой разветвляющуюся группу, которая является по меньшей мере трехвалентной, содержащую по меньшей мере первую концевую функциональную группу, вторую концевую функциональную группу и третью концевую функциональную группу, которые являются одинаковыми или разными и связываются с L^{A2} (или в качестве альтернативы T^A), L^{Z1} (или в качестве альтернативы Z) и L^{E1} (или в качестве альтернативы E), с L^{A1} (или в качестве альтернативы A), L^{A2} (или в качестве альтернативы T) и L^{A3} (или в качестве альтернативы T^{A1}), и с L^{A3} (или в качестве альтернативы T^A), L^{Z1-A} (или в качестве альтернативы Z¹) и L^{E1-A} (или в качестве альтернативы E¹) соответственно. В некоторых вариантах осуществления каждый из T, T^A и T^{A1} независимо выбран из аминокислотного остатка, полученного из лизина или глутамина, и остатка примезиновой кислоты.

[00294] В иллюстративном варианте осуществления A в соединении формулы I-J выбран из незамещенного или замещенного C(O)C₁₂₋₁₈алкилен-CO₂H.

[00295] В иллюстративном варианте осуществления Z¹ и/или Z в соединении

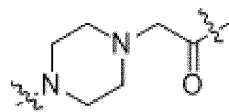
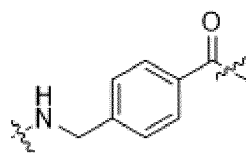
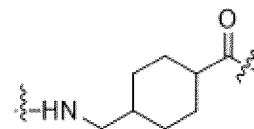
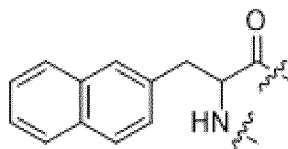


формулы I-J представляет собой

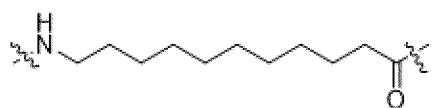
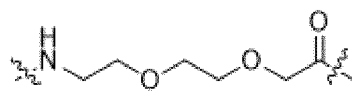
[00296] В иллюстративном варианте осуществления E¹ и/или E в соединении формулы I-J выбран из DOTA и DOTAGA.

[00297] В некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{A1}, L^{A2}, L^{A3}, L^{E1} и L^{E1-A} в соединении формулы I-J представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их D-энантимеров; один или более аминокислотных остатков,

полученных из DAB или DAP

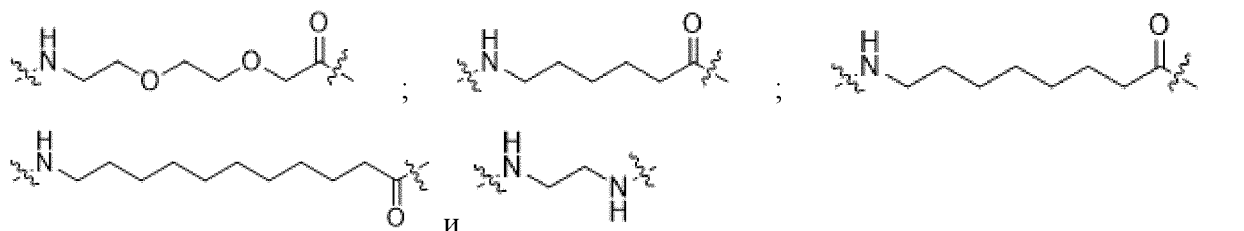


; R¹NC₁₋₂₀алкилен-NR²; C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O); R¹NC₁₋₂₀алкилен-C(O); и C(O)C₁₋₂₀алкилен-NR², при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S, O, C(O)NH, NHC(O), C₄₋₆циклоалкила и C₄₋₆гетероциклоалкила, где каждый R¹ и R² независимо выбран из H и C₁₋₂алкила. В некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{A1}, L^{A2}, L^{A3}, L^{E1} и L^{E1-A} в соединении формулы I-J представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec, PCL и их D-энантимеров;



[00298] В некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{A1}, L^{A2}, L^{A3}, L^{E1} и L^{E1-A} в соединении формулы I-J представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly,

His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec, PCL и их D-энантимеров;



[00299] В некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} , L^{E1} и L^{E1-A} в соединении формулы I-J представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из

аминокислотных остатков, полученных из Glu, ; и . В

некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} , L^{E1} и L^{E1-A} в соединении формулы I-J представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков,

полученных из Glu и .

[00300] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} , L^{E1} и L^{E1-A} в соединении формулы I-J независимо представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо необязательно содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантимеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP и DAB; R^5NC_{1-20} алкилен- NR^6 ; и R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемых одним или более из O; и

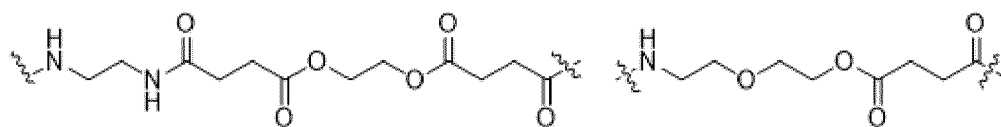
по меньшей мере одного R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемого одним или более из S-S, $C(O)O$, $OC(O)$, O, $C(O)NH$ и $NHC(O)$, при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ прерывается по меньшей мере одним из S-S, $C(O)O$ и $OC(O)$, или

по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с $C(O)C_{1-10}$ алкилен-O или OC_{1-10} алкилен- $C(O)$ с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из $C(O)O$ и $OC(O)$, или

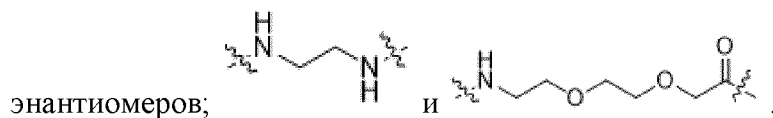
ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

[00301] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} , L^{E1} и L^{E1-A} в соединении формулы I-J независимо представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит по меньшей мере одну группу,

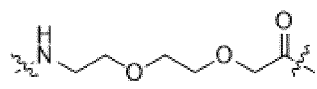
выбранную из ; ,



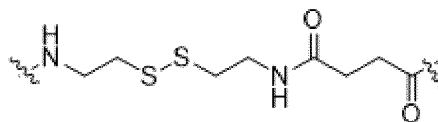
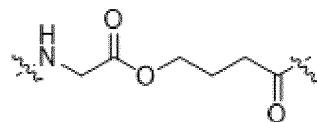
и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys, и необязательно содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Glu, Lys, Phe, Tyr и их D-



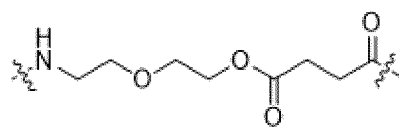
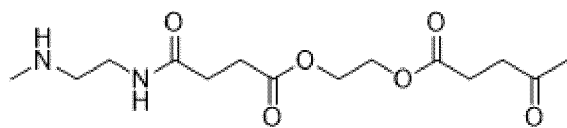
[00302] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} , L^{E1} и L^{E1-A} в соединении формулы I-J независимо представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо необязательно содержит один или более из



; и по меньшей мере одну группу, выбранную из



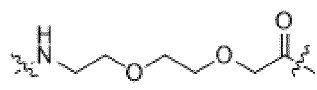
и



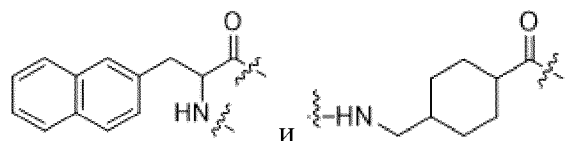
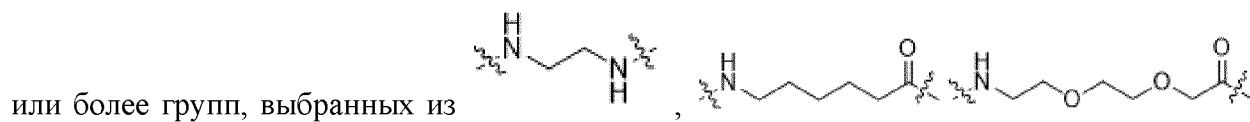
и ферментативно

расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

[00303] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} , L^{E1} и L^{E1-A} в соединении формулы I-J независимо представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо дополнительно содержит один или более из



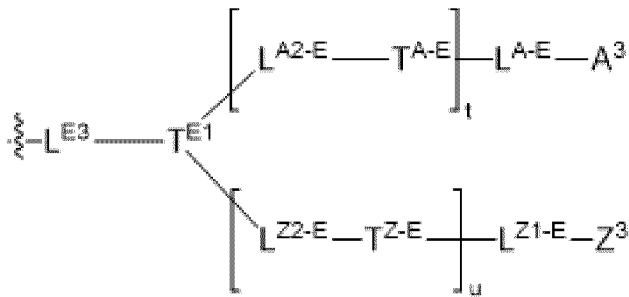
[00304] В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{Z1} и L^{Z1-A} в соединении формулы I-J независимо представляет собой нерасщепляемый линкер, содержащий одну



[00305] В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{E1} , L^{E1-A} , L^{A1} , L^{Z1} и L^{Z1-A} независимо представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, и каждый из

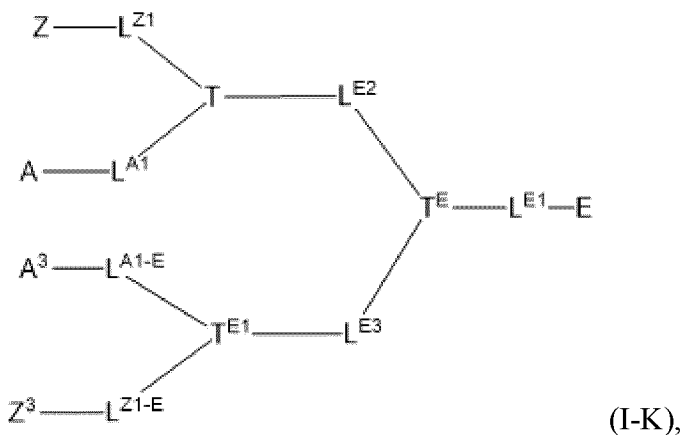
L^{A^2} и L^{A^3} независимо представляет собой расщепляемые линкеры. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{E^1} , L^{E^1-A} , L^{A^1} , L^{Z^1} и L^{Z^1-A} независимо представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, и один из L^{A^2} и L^{A^3} представляет собой нерасщепляемую связь, а другой представляет собой расщепляемые линкеры. В некоторых вариантах осуществления L^{A^1} представляет собой расщепляемый линкер, и каждый из L^{E^1} , L^{E^1-A} , L^{Z^1} , L^{Z^1-A} , L^{A^2} и L^{A^3} независимо представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления L^{A^2} и L^{A^3} являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления L^{Z^1} и L^{Z^1-A} являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления L^{E^1} и L^{E^1-A} являются одинаковыми.

[00306] В некоторых вариантах осуществления o равно 1, n и m равны 0, и R^E равно



, где t и u равны 0, и соединение формулы I-

D представляет собой соединение формулы I-K:



где

A , Z , T и E являются такими, как определено в формуле I;

A^3 представляет собой A , как определено в формуле I, и A^3 и A являются одинаковыми или разными;

Z^3 представляет собой Z , как определено в формуле I, и Z^3 и Z являются одинаковыми или разными;

каждый из L^{A^1} и L^{A^1-E} независимо представляет собой L^A , как определено в формуле I;

каждый из T^E и T^{E^1} независимо представляет собой T , как определено в формуле I, и T , T^E и T^{E^1} являются одинаковыми или разными;

каждый из L^{Z^1} и L^{Z^1-E} независимо представляет собой L^Z , как определено для формулы I;

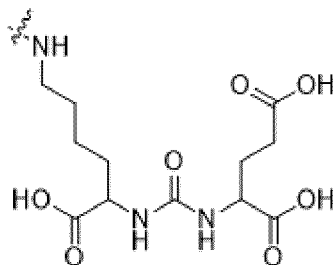
каждый из L^{E1} , L^{E2} и L^{E3} независимо представляет собой L^E , как определено в формуле I;

при условии, что по меньшей мере один из L^{E1} , L^{E2} , L^{E3} , L^{A1} и L^{A1-E} представляет собой расщепляемый линкер.

[00307] В некоторых вариантах осуществления каждый из T, T^E и T^{E1} представляет собой разветвляющуюся группу, которая является по меньшей мере трехвалентной, содержащую по меньшей мере первую концевую функциональную группу, вторую концевую функциональную группу и третью концевую функциональную группу, которые являются одинаковыми или разными и связываются с L^{A1} (или в качестве альтернативы A), L^{Z1} (или в качестве альтернативы Z) и L^{E2} (или в качестве альтернативы T^E), L^{E1} (или в качестве альтернативы E), L^{E2} (или в качестве альтернативы T) и L^{A3} (или в качестве альтернативы T^{E1}) и с L^{E3} (или в качестве альтернативы T^E), L^{A1-E} (или в качестве альтернативы A^3) и L^{Z1-2} (или в качестве альтернативы Z^3) соответственно. В некоторых вариантах осуществления каждый из T, T^E и T^{E1} независимо выбран из аминокислотного остатка, полученного из лизина или глутамина, и остатка тримезиновой кислоты.

[00308] В иллюстративном варианте осуществления A и/или A^3 в соединении формулы I-K выбраны из незамещенного или замещенного $C(O)C_{12-18}$ алкилен- CO_2H .

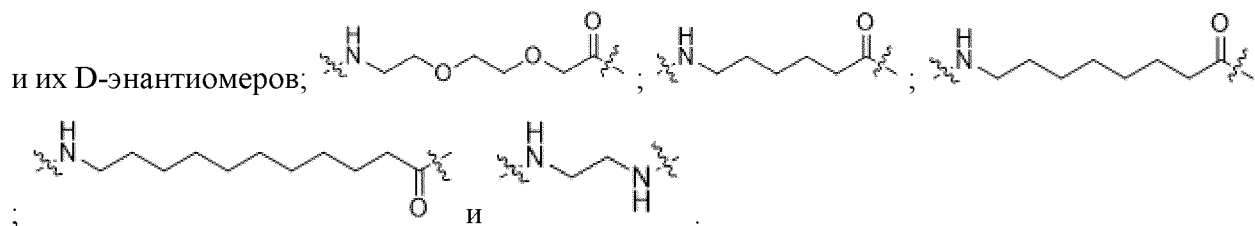
[00309] В иллюстративном варианте осуществления Z^3 и/или Z в соединении



формулы I-K представляет собой

[00310] В иллюстративном варианте осуществления E соединение формулы I-K выбрано из DOTA и DOTAGA.

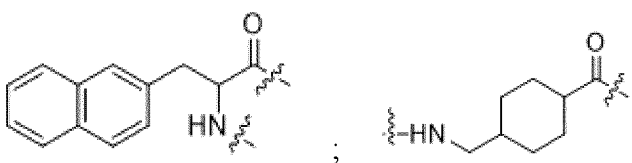
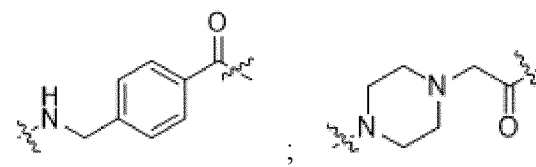
[00311] В некоторых вариантах осуществления, когда любой один или более из L^{E1} , L^{E2} , L^{E3} , L^{A1} и L^{A1-E} в соединении формулы I-K представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec, PCL



[00312] В некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{E1} , L^{E2} , L^{E3} , L^{A1} и L^{A1-E} в соединении формулы I-K представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из Ala,

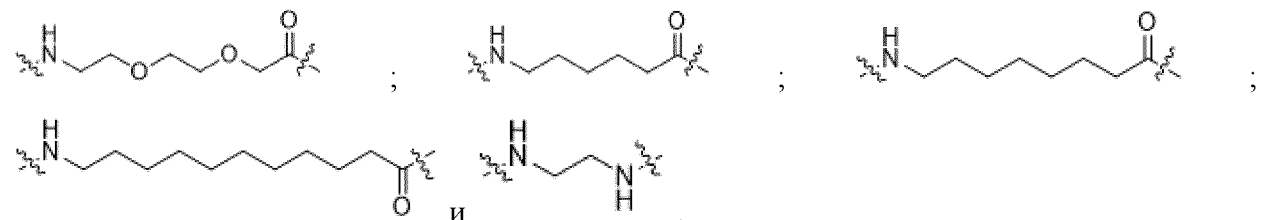
Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их D-энантимеров; один или более аминокислотных остатков,

полученных из DAB или DAP

; R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 ; $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$;

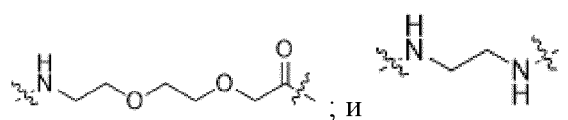
R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$; и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S, O, $C(O)NH$, $NHC(O)$, C_{4-6} циклоалкила и C_{4-6} гетероциклоалкила, где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{E1} , L^{E2} , L^{E3} , L^{A1} и L^{A1-E} в соединении формулы I-K представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер, независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec, PCL и их D-энантимеров;



и

[00313] В некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{E1} , L^{E2} , L^{E3} , L^{A1} и L^{A1-E} в соединении формулы I-K представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо представляет собой одну или более групп, выбранных

из аминокислотных остатков, полученных из Glu,



; и

. В некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{E1} , L^{E2} , L^{E3} , L^{A1} и L^{A1-E} в соединении формулы I-K представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из

аминокислотных остатков, полученных из Glu и



[00314] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{E1} , L^{E2} , L^{E3} , L^{A1} и L^{A1-E} в соединении формулы I-K независимо представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys,

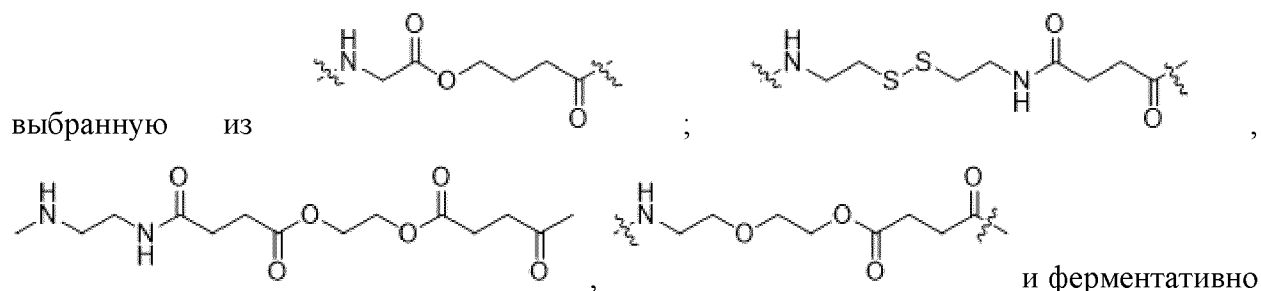
или их D-энантимеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP и DAB; R^5NC_{1-20} алкилен-NR⁶; и R^5NC_{1-20} алкилен-C(O), необязательно прерываемых одним или более из O; и

по меньшей мере одного R^5NC_{1-20} алкилен-C(O), необязательно прерываемого одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), O, C(O)NH и NHC(O), при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен-C(O) прерывается по меньшей мере одним из S-S, C(O)O и OC(O), или

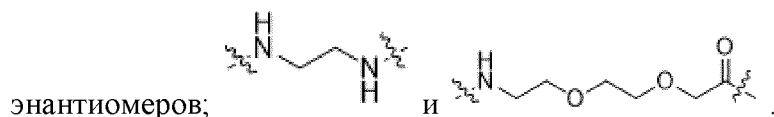
по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с C(O)C₁₋₁₀алкилен-O или OC₁₋₁₀алкилен-C(O) с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O), или

ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

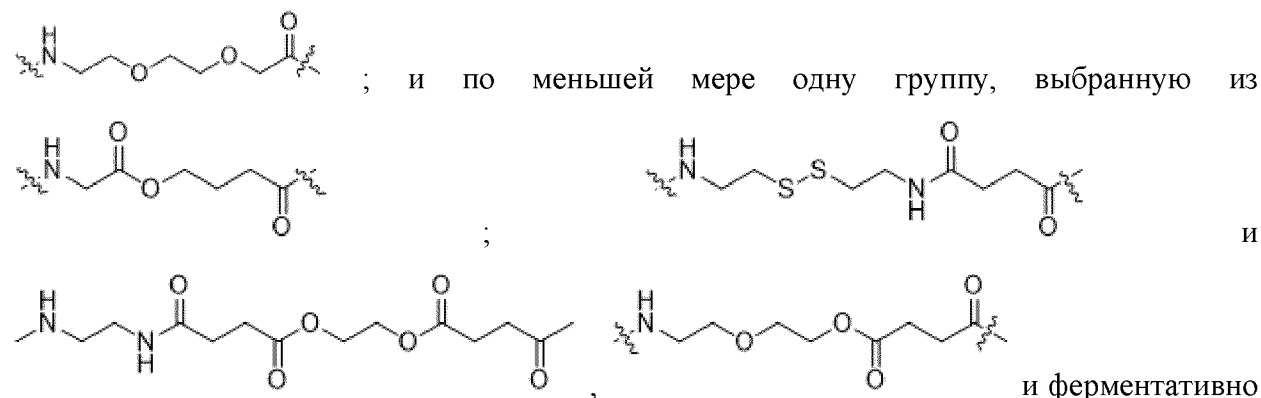
[00315] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{E1}, L^{E2}, L^{E3}, L^{A1} и L^{A1-E} в соединении формулы I-K независимо представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит по меньшей мере одну группу,



расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys, и необязательно содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Glu, Lys, Phe, Tyr и их D-



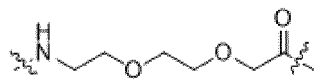
[00316] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{E1}, L^{E2}, L^{E3}, L^{A1} и L^{A1-E} в соединении формулы I-K независимо представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо необязательно содержит один или более из



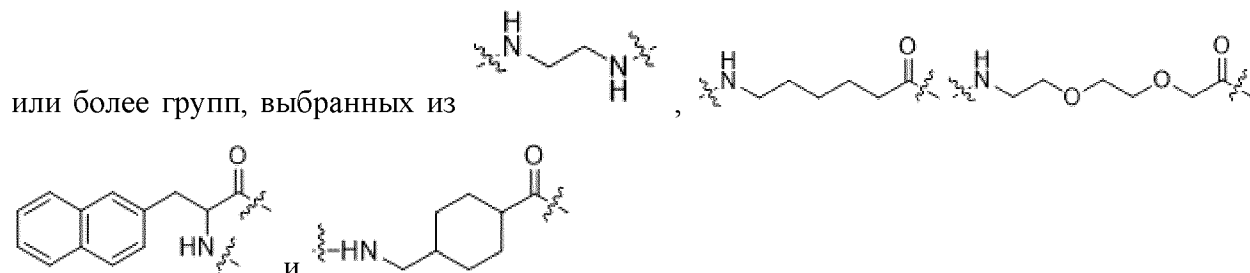
и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro,

Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

[00317] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{E1} , L^{E2} , L^{E3} , L^{A1} и L^{A1-E} в соединении формулы I-K представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер необязательно дополнительно содержит один или более из

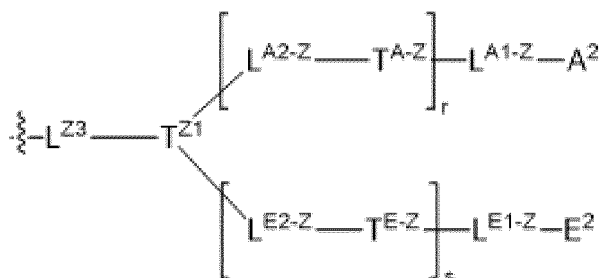


[00318] В некоторых вариантах реализации каждый из L^{Z1} и L^{Z1-E} в соединении формулы I-K независимо представляет собой нерасщепляемый линкер, содержащий одну

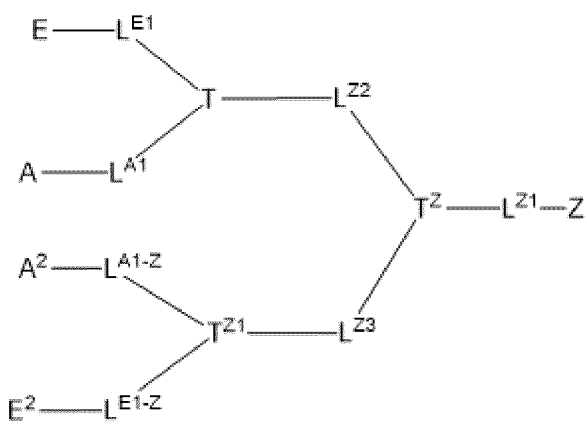


[00319] В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{A1} , L^{A1-E} , L^{E1} , L^{Z1} и L^{Z1-E} независимо представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, и каждый из L^{E2} и L^{E3} независимо представляет собой расщепляемые линкеры. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{A1} , L^{A1-E} , L^{E1} , L^{Z1} и L^{Z1-E} независимо представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, и один из L^{E2} и L^{E3} представляет собой нерасщепляемую связь, а другой представляет собой расщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления L^{E1} представляет собой расщепляемый линкер, и каждый из L^{A1} , L^{A1-E} , L^{Z1} , L^{Z1-E} , L^{E2} и L^{E3} независимо представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления L^{E2} и L^{E3} являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления L^{Z1} и L^{Z1-E} являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления L^{A1} и L^{A1-E} являются одинаковыми.

[00320] В некоторых вариантах осуществления n равно 1, m и o равны 0, и R^Z



представляет собой ; где r и s равны 0, и соединение формулы I-D представляет собой соединение формулы I-L:



где

A, Z, T и E являются такими, как определено в формуле I;

A² представляет собой A, как определено в формуле I, и A² и A являются одинаковыми или разными;

E² представляет собой E, как определено в формуле I, и E² и E являются одинаковыми или разными;

каждый из L^{A1} и L^{A1-Z} независимо представляет собой L^A, как определено в формуле I;

каждый из T^Z и T^{Z1} независимо представляет собой T, как определено в формуле I, и T, T^Z и T^{Z1} являются одинаковыми или разными;

каждый из L^{A1} и L^{A1-Z} независимо представляет собой L^E, как определено для формулы I;

каждый из L^{E1} и L^{E1-Z} независимо представляет собой L^E, как определено для формулы I;

каждый из L^{Z1}, L^{Z2} и L^{Z3} независимо представляет собой L^Z, как определено в формуле I;

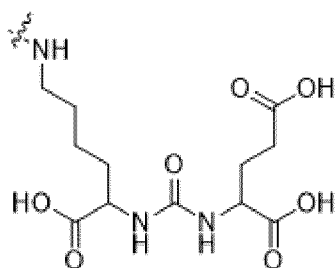
при условии, что по меньшей мере один из L^{A1}, L^{A1-Z}, L^{E1} и L^{E1-Z} представляет собой расщепляемый линкер.

[00321] В некоторых вариантах осуществления каждый из T, T^Z и T^{Z1} представляет собой разветвляющуюся группу, которая является по меньшей мере трехвалентной, содержащую по меньшей мере первую концевую функциональную группу, вторую концевую функциональную группу и третью концевую функциональную группу, которые являются одинаковыми или разными и связываются с L^{A1} (или в качестве альтернативы A), L^{E1} (или в качестве альтернативы E) и L^{Z2} (или в качестве альтернативы T^Z), L^{Z1} (или в качестве альтернативы Z), L^{Z2} (или в качестве альтернативы T) и L^{Z3} (или в качестве альтернативы T^{Z1}), и с L^{Z3} (или в качестве альтернативы T^Z), L^{A1-Z} (или в качестве альтернативы A²) и L^{E1-Z} (или в качестве альтернативы E²) соответственно. В некоторых вариантах осуществления каждый из T, T^Z и T^{Z1} независимо выбран из аминокислотного остатка, полученного из лизина или глутамина, и остатка тримезиновой кислоты.

[00322] В иллюстративном варианте осуществления A и/или A² в соединении формулы I-L независимо выбраны из незамещенного или замещенного C(O)C₁₂₋₁₈алкилен-

CO₂H.

[00323] В иллюстративном варианте осуществления Z в соединении формулы I-I

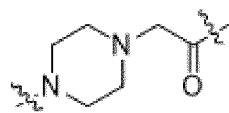
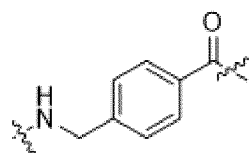
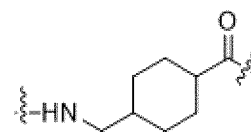
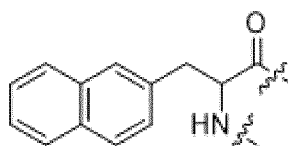


представляет собой

[00324] В иллюстративном варианте осуществления E и/или E² в соединении формулы I-L выбрано из DOTA и DOTAGA.

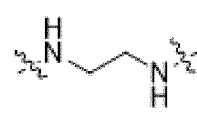
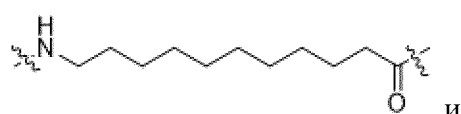
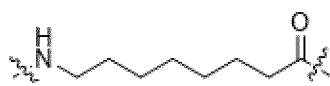
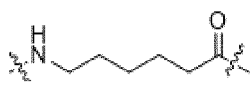
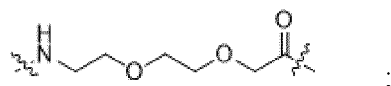
[00325] В некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{A1}, L^{A1-Z}, L^{E1} и L^{E1-Z} в соединении формулы I-L представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их D-энантиомеров; один или более аминокислотных остатков,

полученных из DAB или DAP



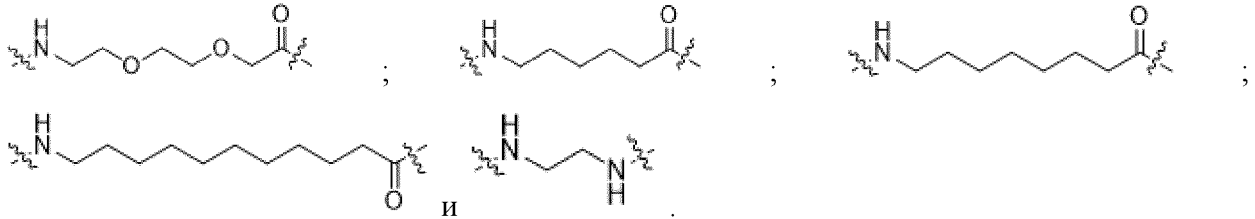
; R¹NC₁₋₂₀алкилен-NR²; C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O);

R¹NC₁₋₂₀алкилен-C(O); и C(O)C₁₋₂₀алкилен-NR², при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S, O, C(O)NH, NHC(O), C₄₋₆циклоалкила и C₄₋₆гетероциклоалкила, где каждый R¹ и R² независимо выбран из H и C₁₋₂алкила. В некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{A1}, L^{A1-Z}, L^{E1} и L^{E1-Z} в соединении формулы I-L представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер, независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec, PCL и их D-энантиомеров;



[00326] В некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{A1}, L^{A1-Z}, L^{E1} и L^{E1-Z} в соединении формулы I-L представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый

нерасщепляемый линкер, независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec, PCL и их D-энантиомеров;



[00327] В некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{A1} , L^{A1-Z} , L^{E1} и L^{E1-Z} в соединении формулы I-L представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из

аминокислотных остатков, полученных из Glu, ; и . В

некоторых вариантах осуществления, когда любой из L^{A1} , L^{A1-Z} , L^{E1} и L^{E1-Z} в соединении формулы I-L представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных

остатков, полученных из Glu и .

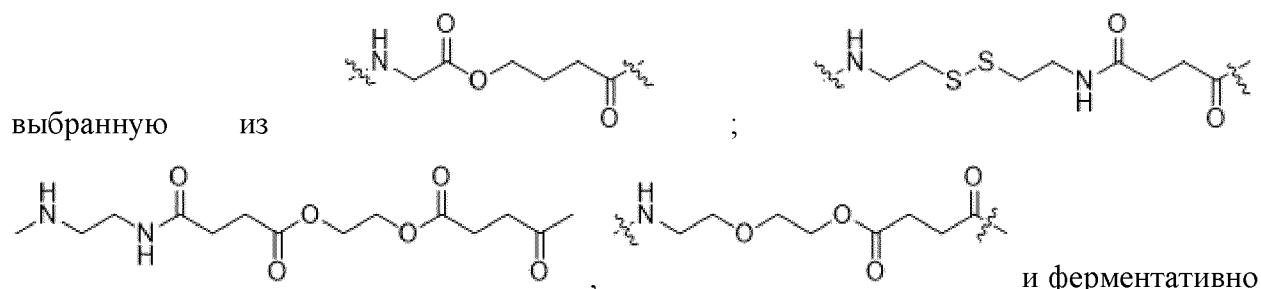
[00328] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{A1} , L^{A1-Z} , L^{E1} и L^{E1-Z} в соединении формулы I-L независимо представляет собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP и DAB; R^5NC_{1-20} алкилен- NR^6 ; и R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемых одним или более из O; и

по меньшей мере одного R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемого одним или более из S-S, $C(O)O$, $OC(O)$, O, $C(O)NH$ и $NHC(O)$, при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ прерывается по меньшей мере одним из S-S, $C(O)O$ и $OC(O)$, или

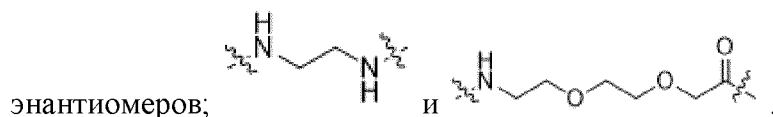
по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с $C(O)C_{1-10}$ алкилен-O или OC_{1-10} алкилен- $C(O)$ с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из $C(O)O$ и $OC(O)$, или

ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

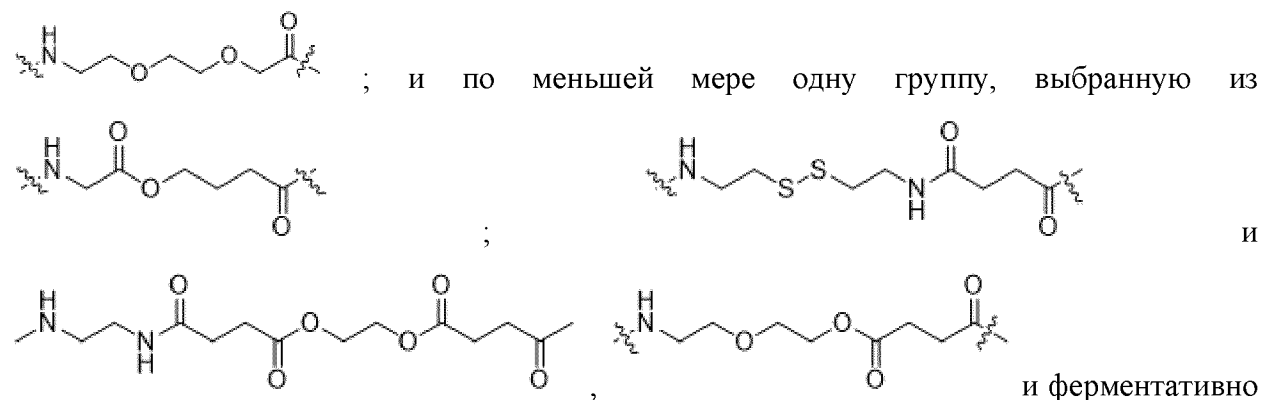
[00329] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{A1} , L^{A1-Z} , L^{E1} и L^{E1-Z} в соединении формулы I-L независимо представляет собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит по меньшей мере одну группу,



расщепляемую пептидную последовательность, выбранную из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys, необязательно содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Glu, Lys, Phe, Tyr и их D-

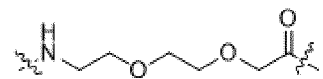


[00330] В некоторых вариантах осуществления один или более из L^{A1} , L^{A1-Z} , L^{E1} и L^{E1-Z} в соединении формулы I-I независимо представляет собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо необязательно содержит один или более из



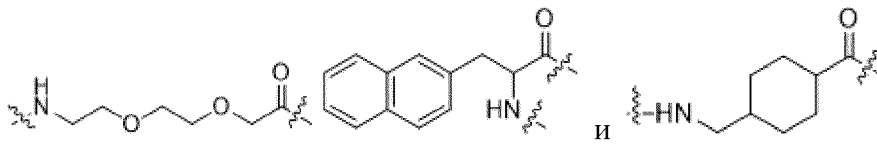
расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

[00331] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из L^{A1} , L^{A1-Z} , L^{E1} и L^{E1-Z} в соединении формулы I-L представляет собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо дополнительно содержит один или более из

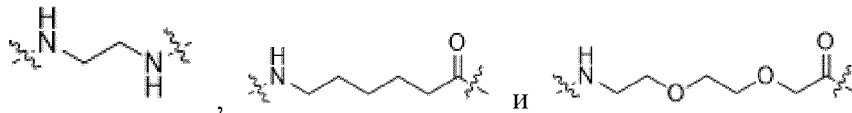


[00332] В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{Z1} , L^{Z2} и L^{Z3} в соединении формулы I-I независимо представляет собой нерасщепляемый линкер,



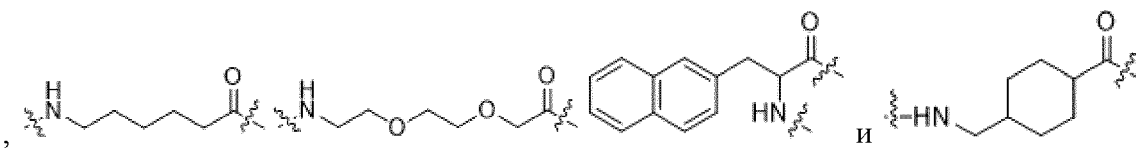


. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{Z2} и L^{Z3} в соединении формулы I-L независимо представляет собой нерасщепляемый линкер, содержащий одну или более групп, выбранных из



. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{Z1} в соединении формулы I-L независимо представляет собой

нерасщепляемый линкер, содержащий одну или более групп, выбранных из

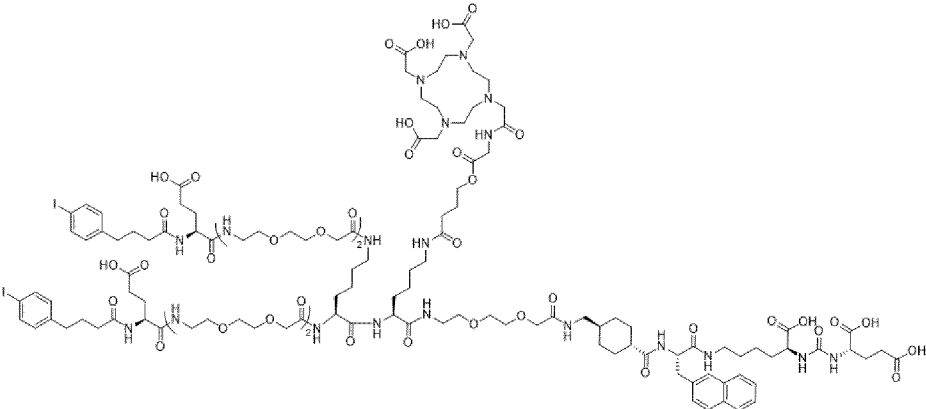
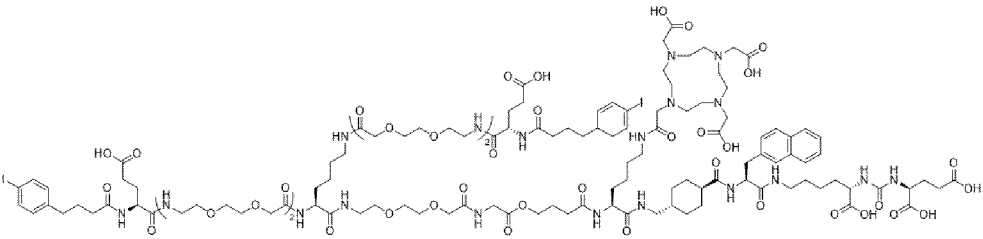


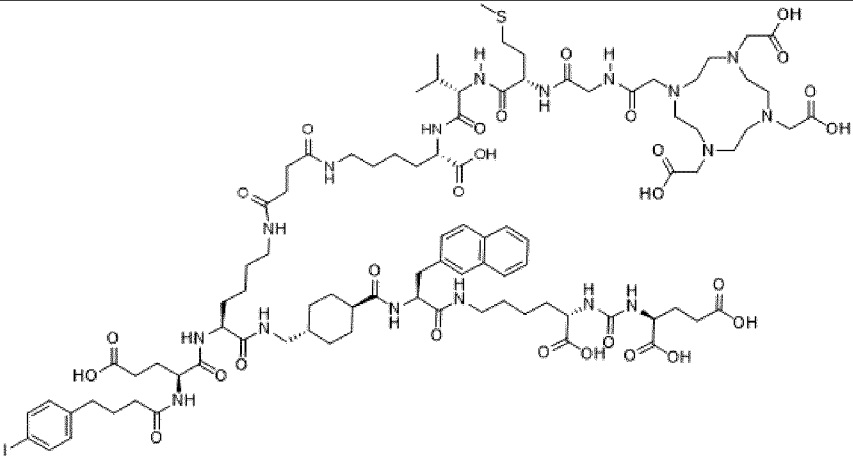
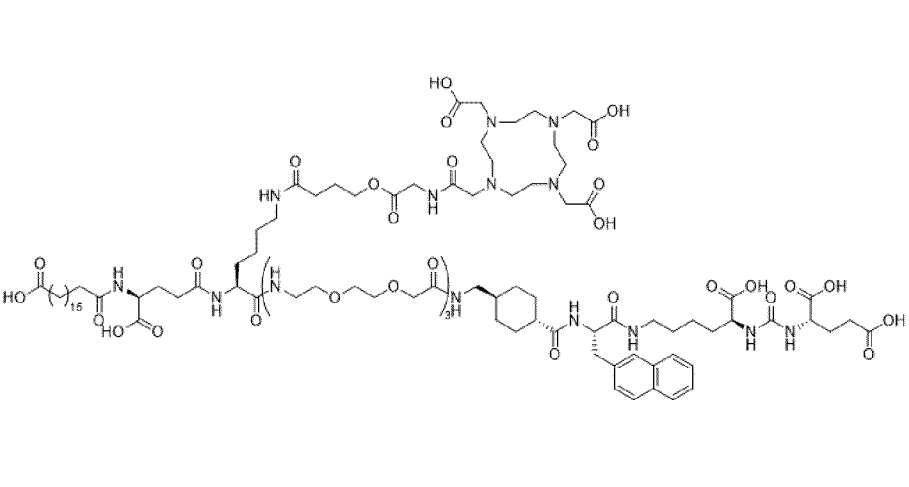
[00333] В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{Z1} , L^{Z2} , L^{Z3} , L^{E1} и L^{E1-Z} независимо представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, и каждый из L^{A1} и L^{A1-Z} независимо представляет собой расщепляемые линкеры. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{Z1} , L^{Z2} , L^{Z3} , L^{E1} и L^{E1-Z} независимо представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, и один из L^{A1} и L^{A1-Z} представляет собой нерасщепляемую связь, а другой представляет собой расщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{Z1} , L^{Z2} , L^{Z3} , L^{A1} и L^{A1-Z} независимо представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, и каждый из L^{E1} и L^{E1-Z} независимо представляет собой расщепляемые линкеры. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{Z1} , L^{Z2} , L^{Z3} , L^{A1} и L^{A1-Z} независимо представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер, и один из L^{E1} и L^{E1-Z} представляет собой нерасщепляемую связь, а другой представляет собой расщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления L^{Z2} и L^{Z3} являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления L^{E1} и L^{E1-Z} являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления L^{A1} и L^{A1-Z} являются одинаковыми.

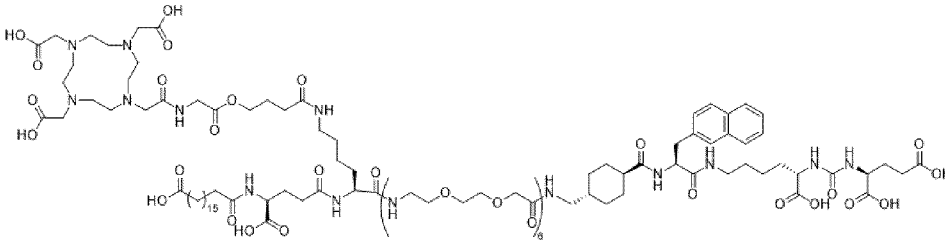
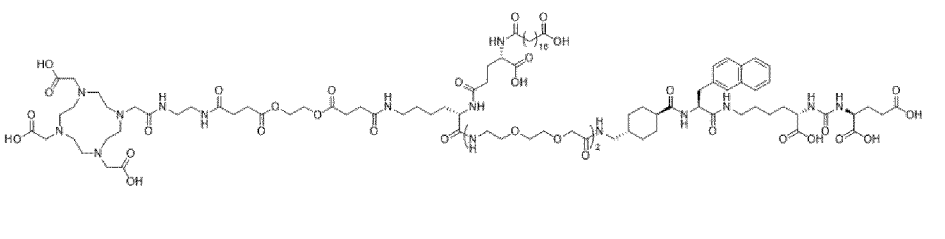
[00334] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I выбрано из следующего перечня соединений.

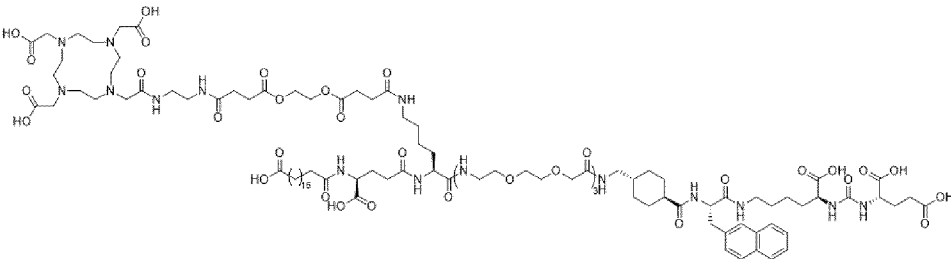
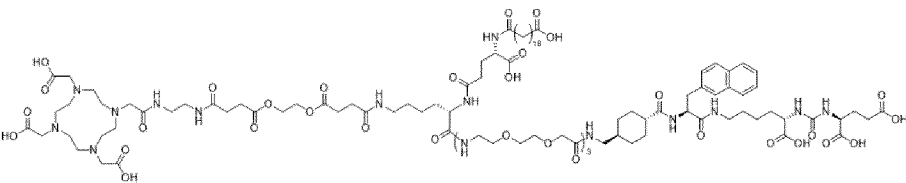
Идентификатор	Название соединения	Структура
I-1	4pIBA-Glu-SSL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-2	4pIBA-Glu-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-3	4pIBA-Glu-Lys(-ESL1-DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	

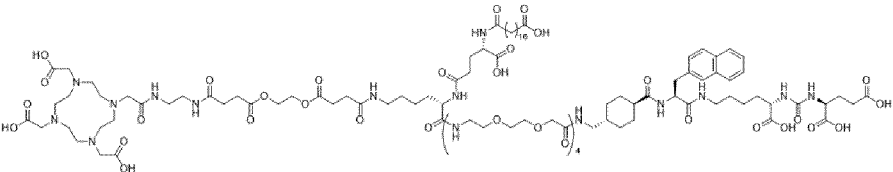
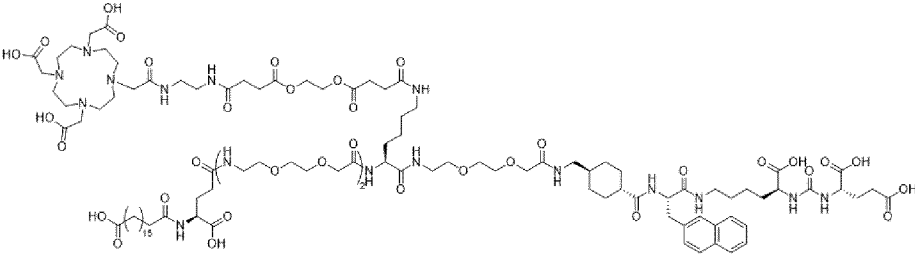
I-4	4pIBA-Glu-Lys(-SSL1-DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-5	4pIBA-Glu-Lys(-ESL2-DOTA)-Aun-Trx-2Nal-eKuE	
I-6	DOTA-ESL2-Lys(-Glu-4pIBA)-Trx-2Nal-eKuE	

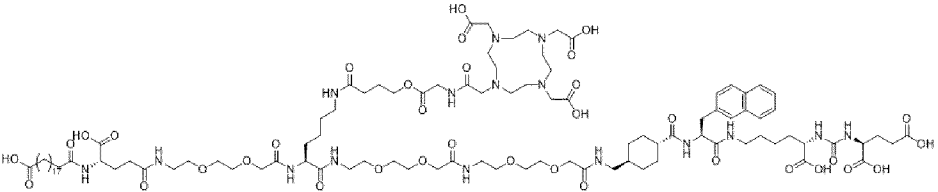
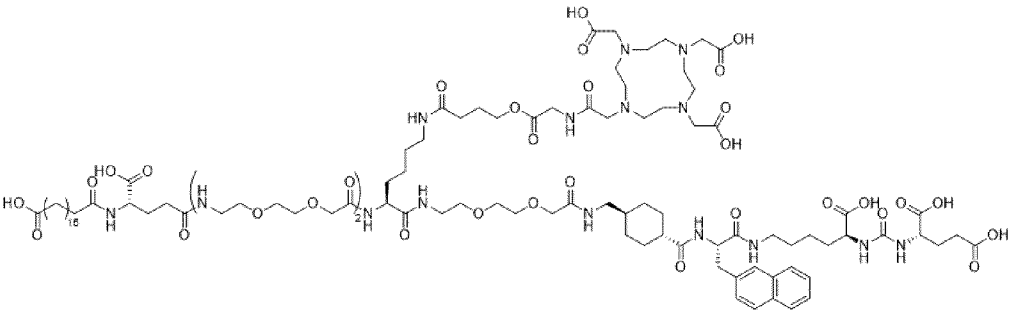
I-7	4pIBA-Glu-OEG-OEG-Lys(-OEG-OEG-Glu-4pIBA)-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-Trx-2NaI-eKuE	 <p>The chemical structure of compound I-7 is a complex polymeric molecule. It features a central chain of repeating units connected by amide bonds. Key components include: a 4-iodophenyl group (4pIBA) attached to a lysine-derived unit; a DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) moiety; a Trx (trypsin inhibitor) moiety; and a 2NaI-eKuE (2-iodoethyl-6-aminocaproate) moiety. The structure also shows several hydroxyl and carboxylic acid groups, and a complex nitrogen-containing ring system.</p>
I-8	4pIBA-Glu-OEG-OEG-Lys(-OEG-OEG-Glu-4pIBA)-OEG-ESL1-	 <p>The chemical structure of compound I-8 is a complex polymeric molecule, similar to I-7 but with a different arrangement of functional groups. It features a central chain of repeating units connected by amide bonds. Key components include: a 4-iodophenyl group (4pIBA) attached to a lysine-derived unit; a DOTA moiety; a Trx moiety; and a 2NaI-eKuE moiety. The structure also shows several hydroxyl and carboxylic acid groups, and a complex nitrogen-containing ring system.</p>

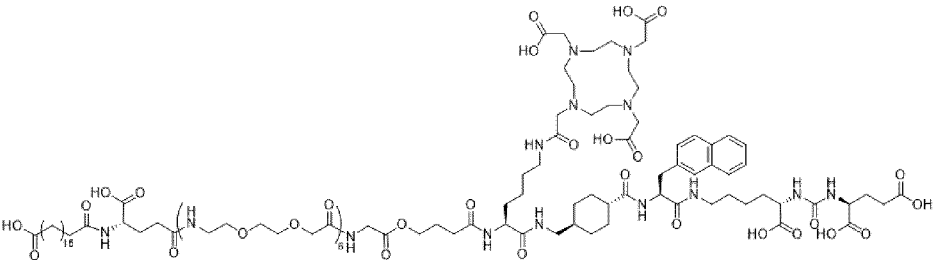
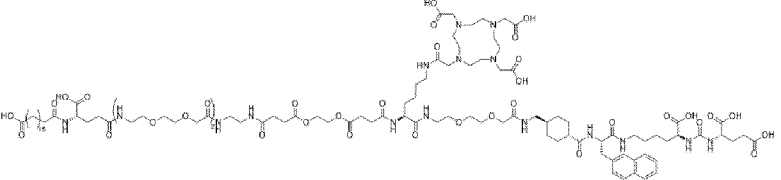
	Lys(DOT A)-Trx- 2Nal- eKuE	
I-9	4pIBA- Glu-Lys[- Suc-eLys- Val-Met- Gly- DOTA]- Trx-2Nal- eKuE	
I-10	HO-C18- gGlu- Lys(- ESL1- DOTA)- OEG- OEG- OEG-Trx- 2Nal-	

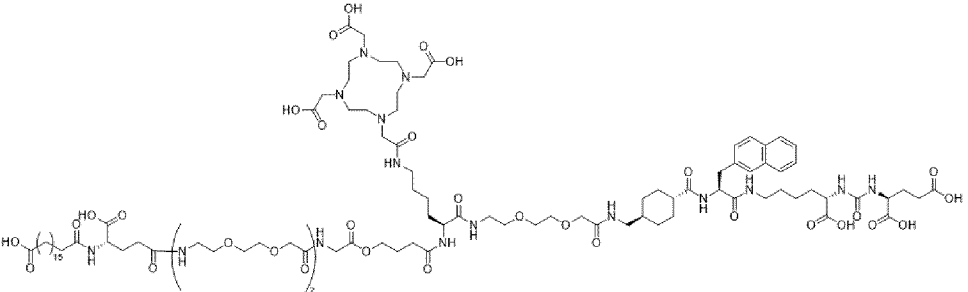
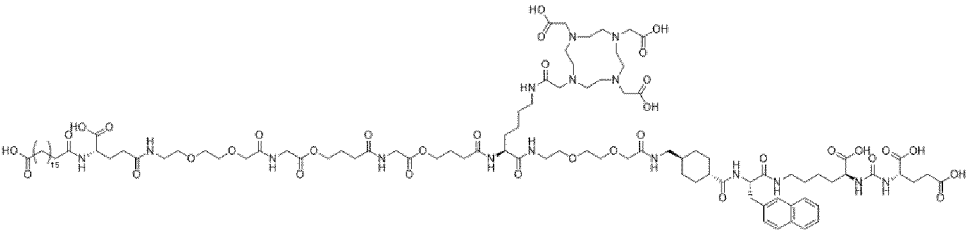
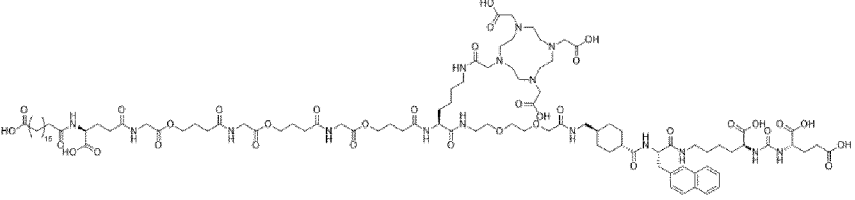
	eKuE	
I-11	HO-C18- gGlu- Lys(- ESL1- DOTA)- OEG- OEG- OEG- OEG- OEG- OEG-Trx- 2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-11 is a complex conjugate. It features a DOTA chelator (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) with two hydroxyl groups at the 2 and 9 positions. This is linked via an amide bond to a lysine residue (Lys(-)), which is further connected to an ESL1 peptide chain. The ESL1 chain is composed of a 15-residue segment (indicated by a subscript 15) and a 6-residue segment (indicated by a subscript 6). The 6-residue segment is terminated with a Trx (thiol) group. The Trx group is linked to a 2Nal (2-naloxone) moiety, which is connected to an eKuE protein structure. The eKuE protein is a cyclic peptide with a complex backbone and several side chains, including a long aliphatic chain and a terminal carboxylic acid group.</p>
I-12	HO-C18- gGlu- Lys(- ESL2- DOTA)- OEG- OEG-Trx- 2Nal-	 <p>The chemical structure of I-12 is similar to I-11 but with a different ESL peptide chain. It features a DOTA chelator with two hydroxyl groups at the 2 and 9 positions. This is linked via an amide bond to a lysine residue (Lys(-)), which is further connected to an ESL2 peptide chain. The ESL2 chain is composed of a 15-residue segment (indicated by a subscript 15) and a 2-residue segment (indicated by a subscript 2). The 2-residue segment is terminated with a Trx (thiol) group. The Trx group is linked to a 2Nal (2-naloxone) moiety, which is connected to an eKuE protein structure. The eKuE protein is a cyclic peptide with a complex backbone and several side chains, including a long aliphatic chain and a terminal carboxylic acid group.</p>

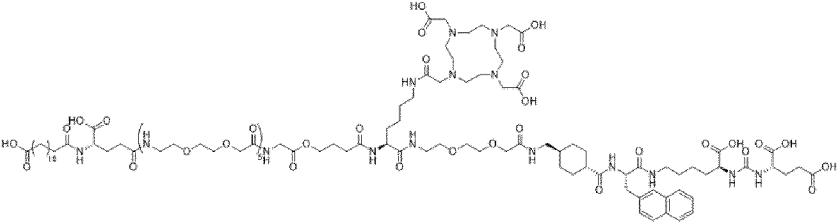
	eKuE	
I-13	HO-C18- gGlu- Lys(- ESL2- DOTA)- OEG- OEG- OEG-Trx- 2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-13 is a complex conjugate. It features a DOTA chelator (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) linked to a lysine residue. This lysine is further connected to an ESL2 linker, which is then linked to a DOTA chelator. The DOTA chelator is linked to an OEG (oligoethylene glycol) spacer, which is further linked to another OEG spacer. This second OEG spacer is linked to a Trx (thiol) group. The Trx group is linked to a 2Nal (2-naloxone) group, which is finally linked to an eKuE (ε-lysine) group. The structure is highly branched and contains multiple amide and ether linkages.</p>
I-14	HO-C20- gGlu- Lys(- ESL2- DOTA)- OEG- OEG- OEG-Trx- 2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-14 is a complex conjugate. It features a DOTA chelator (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) linked to a lysine residue. This lysine is further connected to an ESL2 linker, which is then linked to a DOTA chelator. The DOTA chelator is linked to an OEG (oligoethylene glycol) spacer, which is further linked to another OEG spacer. This second OEG spacer is linked to a Trx (thiol) group. The Trx group is linked to a 2Nal (2-naloxone) group, which is finally linked to an eKuE (ε-lysine) group. The structure is highly branched and contains multiple amide and ether linkages.</p>

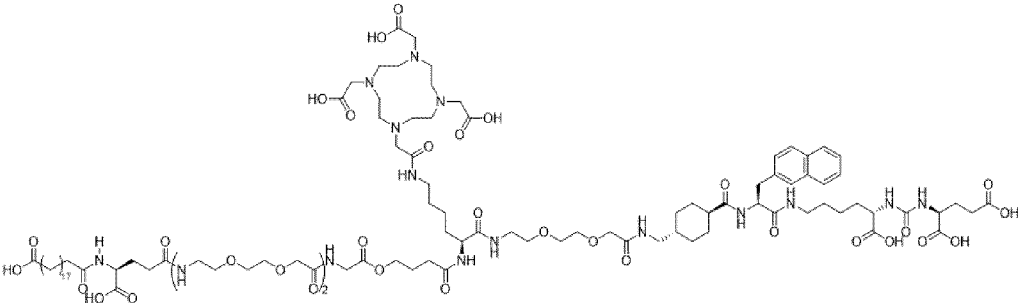
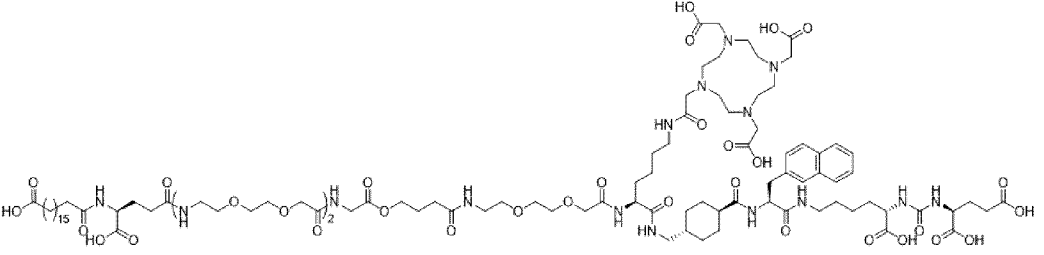
I-15	HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE	 <p>The chemical structure of I-15 is a complex molecule. It features a central DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) moiety, which is a 12-membered ring with four nitrogen atoms and four carboxylic acid groups. This DOTA core is linked via amide bonds to a long chain of OEG (oligoethylene glycol) units. The chain includes a Trx (trans-2,3-bis(sulfhydryl)butane) moiety, a 2Nal (2-naloxone) moiety, and an eKuE (ε-kalixarene) moiety. The eKuE is a macrocyclic cage structure with four phenyl rings. The molecule also contains a C18 (octadecyl) hydrophobic tail and a gGlu (γ-glutamyl) moiety. The structure is highly branched and contains multiple amide, ether, and hydroxyl functional groups.</p>
I-16	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	 <p>The chemical structure of I-16 is similar to I-15 but with a different arrangement of functional groups. It features a central DOTA moiety, which is a 12-membered ring with four nitrogen atoms and four carboxylic acid groups. This DOTA core is linked via amide bonds to a long chain of OEG units. The chain includes a Trx moiety, a 2Nal moiety, and an eKuE moiety. The molecule also contains a C18 hydrophobic tail and a gGlu moiety. The structure is highly branched and contains multiple amide, ether, and hydroxyl functional groups.</p>

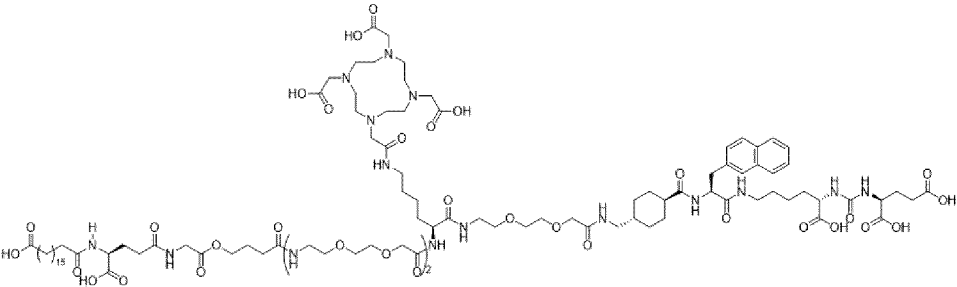
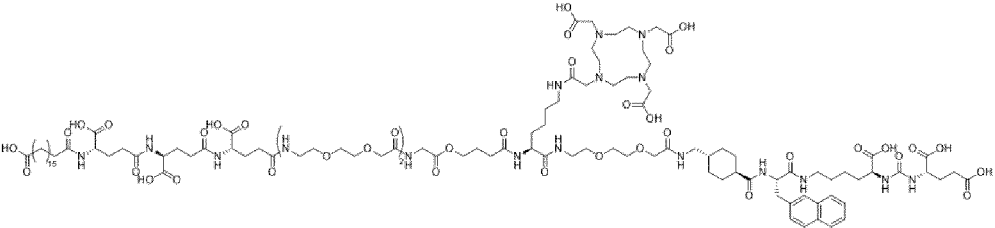
I-17	HO-C20- gGlu- OEG- Lys(- ESL1- DOTA)- OEG- OEG-Trx- 2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-17 is a long, linear polymeric chain. It starts with a hydroxyl group (HO-) on the left, followed by a C20-glycyl-L-glutamate (gGlu) unit. This is followed by an OEG (oligoethylene glycol) spacer. The chain then contains a lysine (Lys) residue with an N-epsilon-lysine derivative (ESL1) attached to its side chain. This is followed by a DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) chelator. Another OEG spacer follows, then another OEG-Trx (thiol-reactive) unit, a 2Nal (2-naloxone) unit, and finally an eKuE (epsilon-lysine) unit on the right.</p>
I-18	HO-C18- gGlu- OEG- OEG- Lys(- ESL1- DOTA)- OEG-Trx- 2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-18 is similar to I-17 but features a C18-glycyl-L-glutamate (gGlu) unit instead of C20. The rest of the chain, including the OEG spacers, ESL1, DOTA, OEG-Trx, 2Nal, and eKuE units, is identical to I-17.</p>

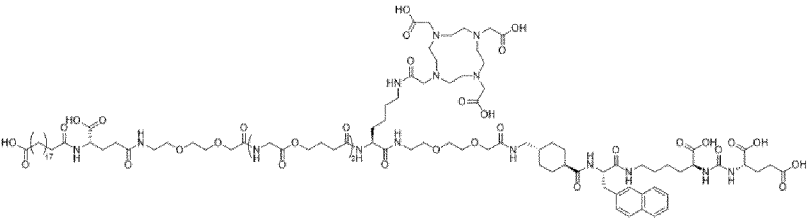
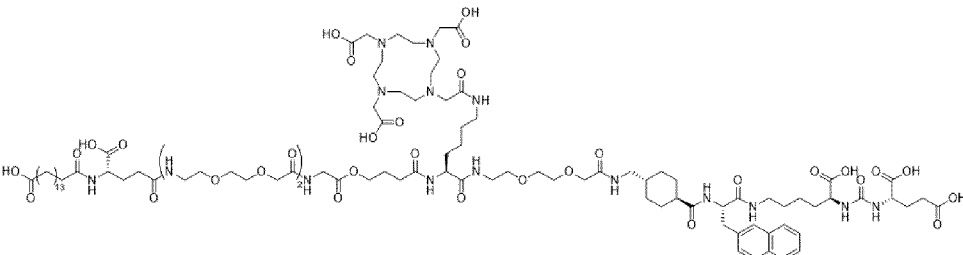
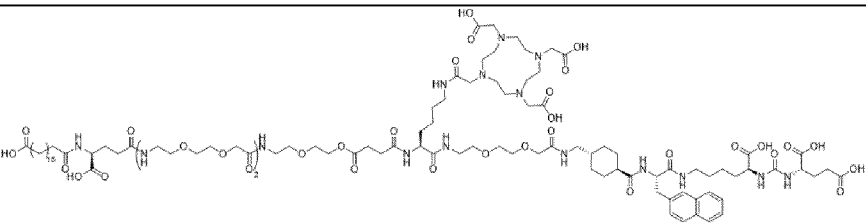
I-19	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-OEG-OEG-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	 <p>The chemical structure of I-19 is a complex conjugate. It features a C18 hydrophobic tail at the N-terminus, followed by a glutamate residue (gGlu). The backbone is composed of several OEG (oligoethylene glycol) spacers. Key components include an ESL1 (ethylsulfonate-labeled) moiety, a Lys(DOTA) (lysine with a DOTA chelator) residue, a Trx (thiol-reactive) group, a 2Nal (2-naloxone) moiety, and an eKuE (ethylene kunitz domain) at the C-terminus. The structure is highly branched and contains multiple amide and ether linkages.</p>
I-20	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL2-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	 <p>The chemical structure of I-20 is similar to I-19 but with a different linker between the Lys(DOTA) and Trx moieties. It features a C18 hydrophobic tail, a glutamate residue (gGlu), and two OEG spacers. The structure includes an ESL2 (ethylsulfonate-labeled) moiety, a Lys(DOTA) residue, an OEG spacer, a Trx group, a 2Nal moiety, and an eKuE at the C-terminus. The overall architecture is similar to I-19 but with a shorter linker between the DOTA and Trx components.</p>

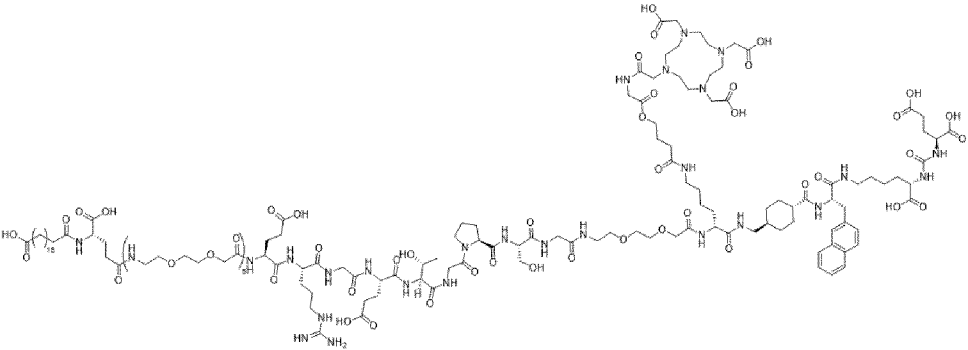
I-21	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-22	HO-C18-gGlu-OEG-ESL1-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-23	HO-C18-gGlu-ESL1-ESL1-	

	ESL1- Lys(DOT A)-OEG- Trx-2Nal- eKuE	
I-24	HO-C18- gGlu- OEG- OEG- OEG- OEG- OEG- ESL1- Lys(DOT A)-OEG- Trx-2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure is a long, linear molecule with multiple functional groups. It features a central cyclic core consisting of two fused rings (a benzene ring and a five-membered ring). This core is connected to a long chain of amide and ether linkages. The chain includes several hydroxyl groups, amide bonds, and ether linkages. The molecule is terminated with a hydroxyl group on the left and a carboxylic acid group on the right. The structure is highly branched and complex, with various functional groups and linkages.</p>

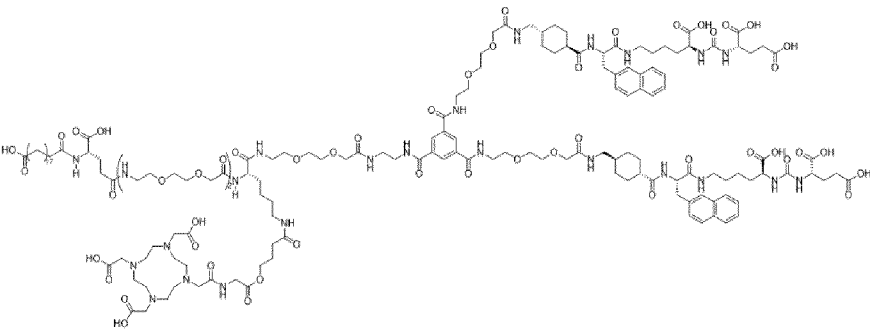
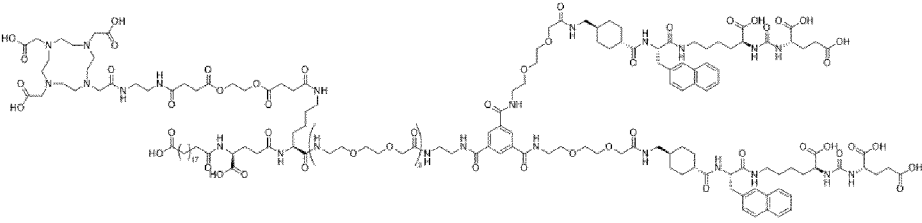
<p>I-25</p>	<p>HO-C20- gGlu- OEG- OEG- ESL1- Lys(DOT A)-OEG- Trx-2Nal- eKuE</p>	 <p>The chemical structure of I-25 is a complex molecule. It features a central 1,4,7,10-tetraazacyclododecane ring with four hydroxymethyl groups attached to the nitrogen atoms. This ring is linked via an amide bond to a long, flexible polyether chain containing two OEG (octyl ethylene glycol) units. The chain is further functionalized with a Trx-2Nal moiety (a thiol-reactive cross-linker) and an eKuE moiety (a protein-binding domain). The molecule also contains a DOT (DOTAP) moiety and a gGlu (gamma-glutamyl) moiety. The overall structure is highly branched and contains multiple amide and ether linkages.</p>
<p>I-26</p>	<p>HO-C18- gGlu- OEG- OEG- ESL1- OEG- Lys(DOT A)-Trx- 2Nal- eKuE</p>	 <p>The chemical structure of I-26 is similar to I-25 but with a different central moiety. It features a central 1,4,7,10-tetraazacyclododecane ring with four hydroxymethyl groups. This ring is linked via an amide bond to a long, flexible polyether chain containing two OEG units. The chain is functionalized with a Trx-2Nal moiety, an eKuE moiety, and a DOT moiety. The overall structure is highly branched and contains multiple amide and ether linkages.</p>

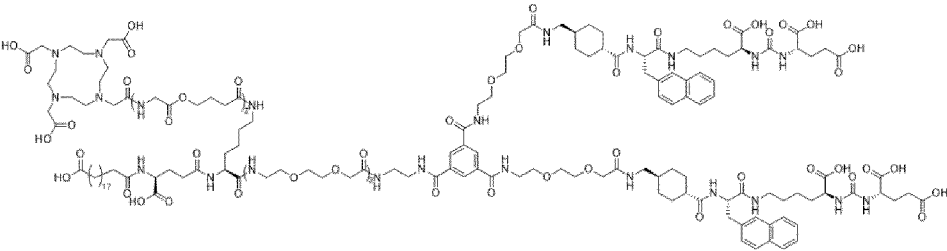
I-27	HO-C18- gGlu- ESL1- OEG- OEG- Lys(DOT A)-OEG- Trx-2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-27 is a long, branched polymeric molecule. It features a central DOT (DOTA) core, which is a macrocyclic cage with four nitrogen atoms and four carboxylic acid groups. This core is linked via amide bonds to a chain of amino acids: Lysine (DOTA-Lys), OEG (poly(ethylene glycol) chain), Lysine (DOTA-Lys), OEG, and Trx-2Nal (a thiolated peptide). The Trx-2Nal moiety is further linked to eKuE (a cyclic peptide). The molecule is terminated with a C18 hydrophobic group.</p>
I-28	HO-C18- gGlu- gGlu- gGlu- OEG- OEG- ESL1- Lys(DOT A)-OEG- Trx-2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-28 is similar to I-27 but includes an additional gGlu (gamma-glutamyl) residue. The DOTA core is linked to a chain of amino acids: Lysine (DOTA-Lys), OEG, gGlu, gGlu, gGlu, OEG, OEG, ESL1 (a cyclic peptide), Lysine (DOTA-Lys), OEG, Trx-2Nal, and eKuE. The molecule is terminated with a C18 hydrophobic group.</p>

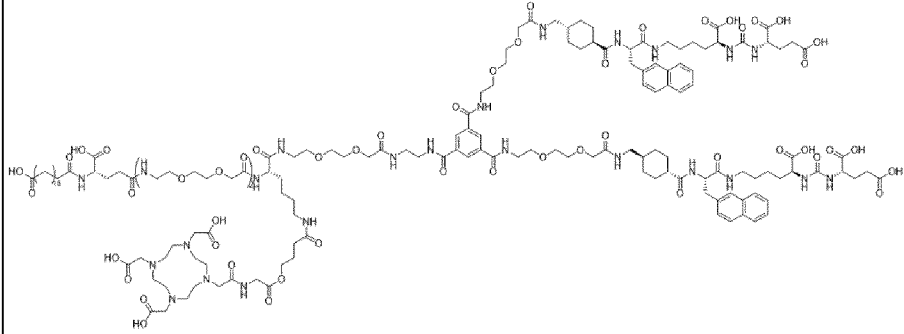
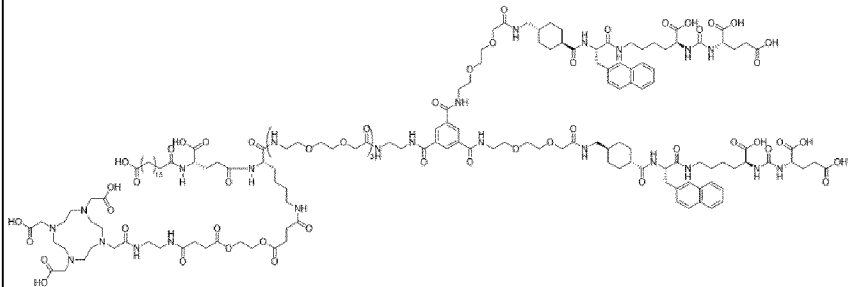
I-29	HO-C20- gGlu- OEG- ESL1- ESL1- Lys(DOT A)-OEG- Trx-2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-29 is a long, linear polymeric molecule. It features a central poly(ethylene glycol) (PEG) backbone with various functional groups attached. At the left end, there is a hydroxyl group and a lysine residue. The backbone is decorated with multiple OEG (oligo(ethylene glycol)) units. A central part of the molecule contains a complex, multi-ring structure, likely a macrocyclic or cage-like molecule, which is linked to the backbone. At the right end, there is a lysine residue and a hydroxyl group. The structure is highly branched and complex, with many oxygen atoms and nitrogen atoms.</p>
I-30	HO-C16- gGlu- OEG- OEG- ESL1- Lys(DOT A)-OEG- Trx-2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-30 is similar to I-29, but with a shorter PEG backbone (HO-C16). It features a central poly(ethylene glycol) (PEG) backbone with various functional groups attached. At the left end, there is a hydroxyl group and a lysine residue. The backbone is decorated with multiple OEG (oligo(ethylene glycol)) units. A central part of the molecule contains a complex, multi-ring structure, likely a macrocyclic or cage-like molecule, which is linked to the backbone. At the right end, there is a lysine residue and a hydroxyl group. The structure is highly branched and complex, with many oxygen atoms and nitrogen atoms.</p>
I-31	HO-C18- gGlu- OEG- OEG-	 <p>The chemical structure of I-31 is similar to I-29 and I-30, but with a PEG backbone of length HO-C18. It features a central poly(ethylene glycol) (PEG) backbone with various functional groups attached. At the left end, there is a hydroxyl group and a lysine residue. The backbone is decorated with multiple OEG (oligo(ethylene glycol)) units. A central part of the molecule contains a complex, multi-ring structure, likely a macrocyclic or cage-like molecule, which is linked to the backbone. At the right end, there is a lysine residue and a hydroxyl group. The structure is highly branched and complex, with many oxygen atoms and nitrogen atoms.</p>

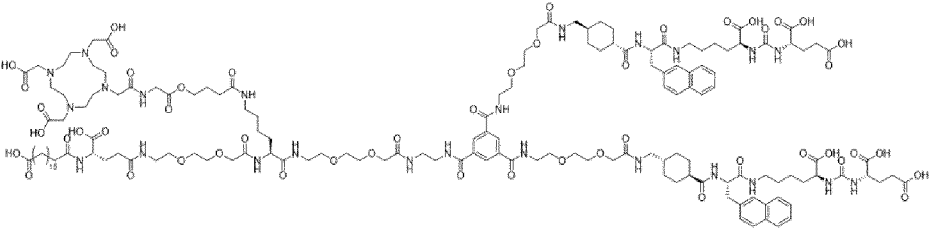
	ESL3- Lys(DOT A)-OEG- Trx-2Nal- eKuE	
I-32	(HO-C18)- gGlu- OEG- OEG- OEG- OEG- OEG-Glu- Arg-Gly- Glu-Thr- Gly-Pro- Ser-Gly- OEG- Lys(- ESL1- DOTA)- Trx-2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure shows a long, linear peptide backbone with various side chains and modifications. From left to right, it features a C-terminal hydroxyl group, a lysine residue, a serine residue, a proline residue, a glycine residue, a threonine residue, a glutamic acid residue, an arginine residue, and a glutamic acid residue. The backbone is further modified with several OEG (oligoethylene glycol) chains, a DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) chelator, a Trx-2Nal (trans-2-naloxone) moiety, and an eKuE (ethyl ketone) group. The structure is highly branched and complex, with multiple amide bonds and various functional groups.</p>

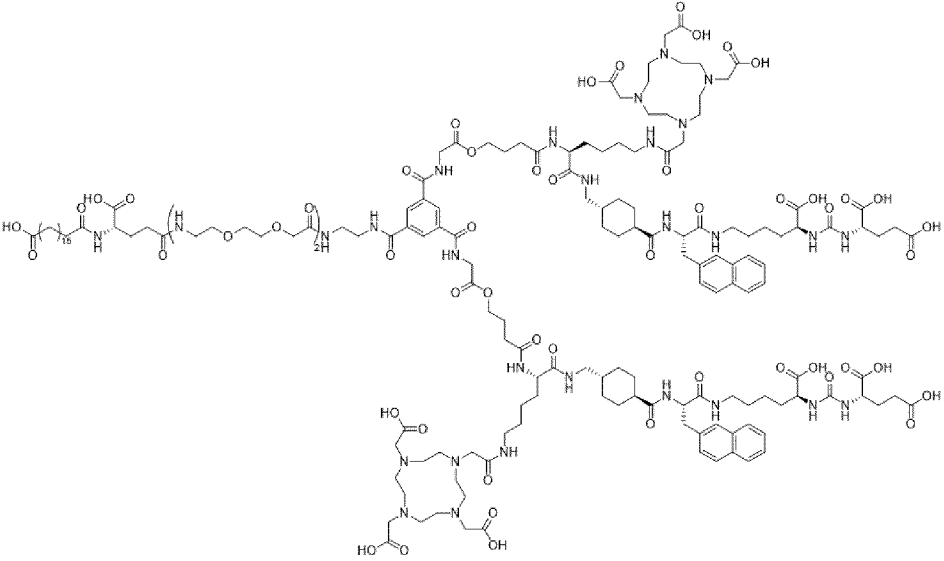
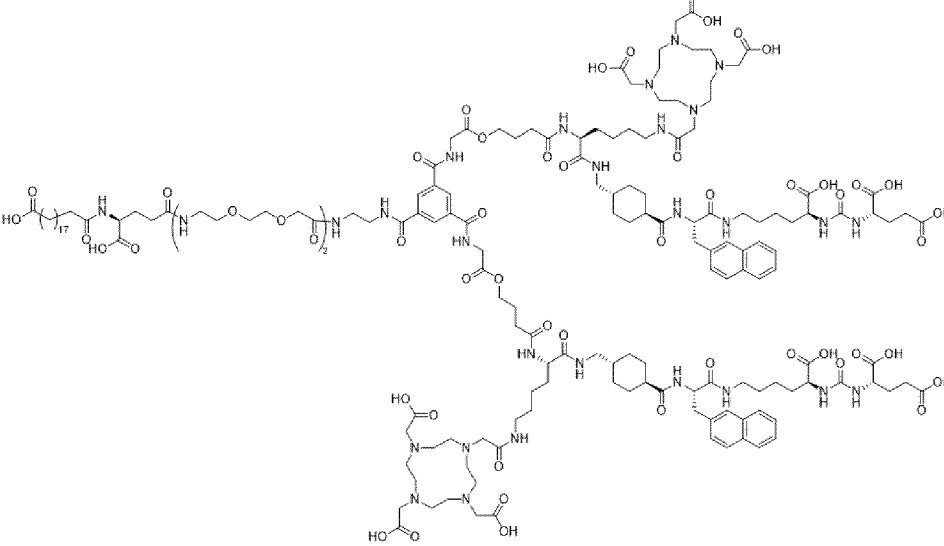
I-33	<p>4pIBA- Glu-OEG- NH₂CH₂C H₂NH- TMA[- ESL1- Lys(DOT A)-Trx- 2Nal- eKuE]₂</p>	
I-34	<p>HO-C18- gGlu- Lys(- ESL1- DOTA)- OEG- OEG- OEG- NH₂CH₂C H₂NH- TMA(-</p>	

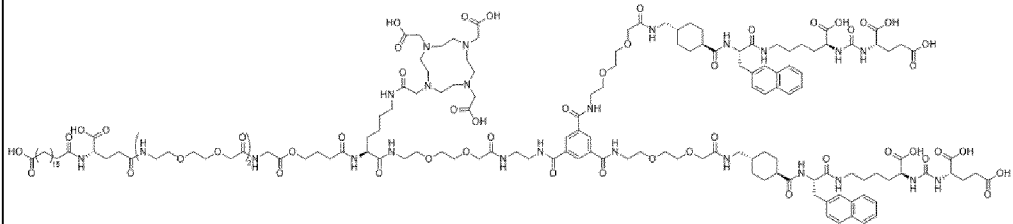
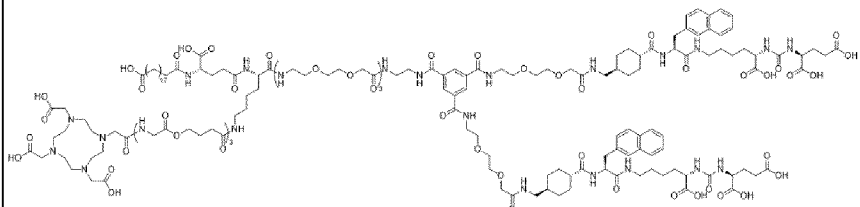
	OEG-Trx- 2Nal- eKuE) ₂	
I-35	HO-C20- gGlu- OEG- OEG- Lys(- ESL1- DOTA)- OEG- NH ₂ CH ₂ C H ₂ NH- TMA(- OEG-Trx- 2Nal- eKuE) ₂	 <p>The chemical structure of I-35 is a complex molecule. It features a central DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) core. This core is linked via amide bonds to a long, flexible poly(ethylene glycol) (PEG) chain. The PEG chain is further functionalized with various groups: a hydroxyl group (HO-C20), a glutamic acid residue (gGlu), and a lysine residue (Lys). The lysine residue is further modified with an ESL1 group. The DOTA core is also linked to a TMA (2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl) derivative, which is further functionalized with an OEG-Trx-2Nal-eKuE)₂ group. The structure is highly branched and contains multiple amide, ether, and hydroxyl functional groups.</p>
I-36	HO-C20- gGlu- Lys(- ESL2- DOTA)-	 <p>The chemical structure of I-36 is similar to I-35, but it lacks the TMA and OEG-Trx-2Nal-eKuE)₂ groups. It features a central DOTA core linked via amide bonds to a long, flexible PEG chain. The PEG chain is functionalized with a hydroxyl group (HO-C20), a glutamic acid residue (gGlu), and a lysine residue (Lys). The lysine residue is further modified with an ESL2 group. The structure is highly branched and contains multiple amide, ether, and hydroxyl functional groups.</p>

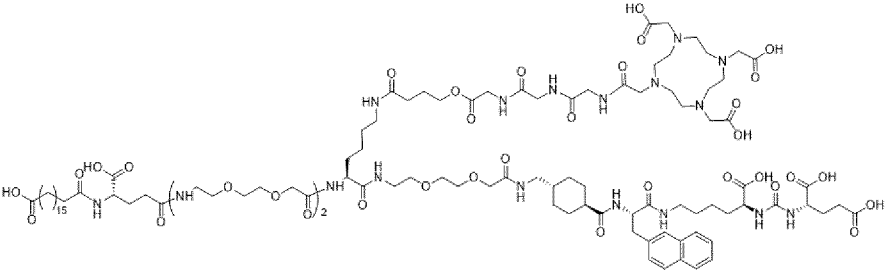
	<p>OEG- OEG- OEG- NH₂CH₂C H₂NH- TMA(- OEG-Trx- 2NaI- eKuE)₂</p>	
<p>I-37</p>	<p>HO-C20- gGlu- Lys(- ESL1- ESL1- DOTA)- OEG- OEG- OEG- NH₂CH₂C H₂NH- TMA(- OEG-Trx-</p>	 <p>The chemical structure shows a highly branched, dendronized molecule. It features a central core with multiple hydroxyl groups and amide linkages. The structure is complex, with various functional groups and a central core structure. The molecule is likely a dendronized dendrimer or dendrimer-like structure, used for drug delivery or targeting.</p>

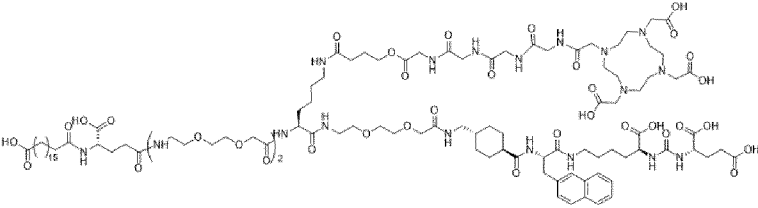
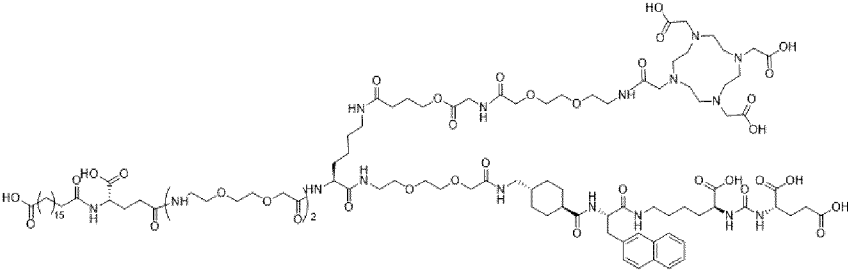
	2Nal- eKuE) ₂	
I-38	HO-C18- gGlu- OEG- OEG- Lys(- ESL1- DOTA)- OEG- NH ₂ CH ₂ C H ₂ NH- TMA(- OEG-Trx- 2Nal- eKuE) ₂	 <p>The chemical structure of I-38 is a complex, multi-functionalized molecule. It features a central core with multiple arms extending outwards. Key components include: a DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) chelator moiety; a TMA (trimethylammonium) group; a Trx (thiol) group; a C18 hydrophobic tail; a gGlu (gamma-glutamyl) residue; two OEG (oligoethylene glycol) chains; a Lys (lysine) residue; an ESL1 (ethylsarcosine) residue; and two Nal (naltrexone) moieties. The structure is highly branched and contains numerous amide, ether, and hydroxyl functional groups.</p>
I-39	HO-C18- gGlu- Lys(- ESL2- DOTA)- OEG-	 <p>The chemical structure of I-39 is similar to I-38 but lacks the TMA and Trx groups. It features a DOTA chelator moiety, a C18 hydrophobic tail, a gGlu residue, two OEG chains, a Lys residue, an ESL2 (ethylsarcosine) residue, and two Nal moieties. The structure is highly branched and contains numerous amide, ether, and hydroxyl functional groups.</p>

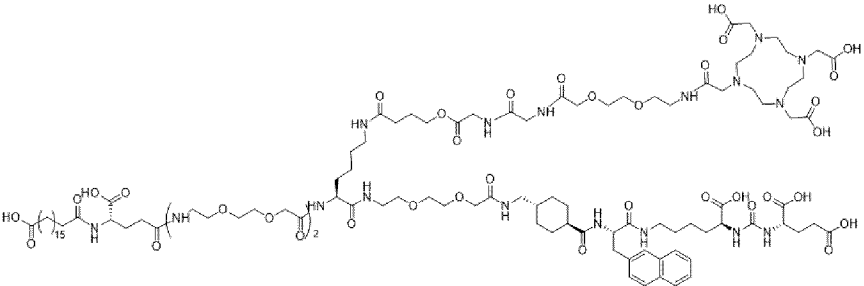
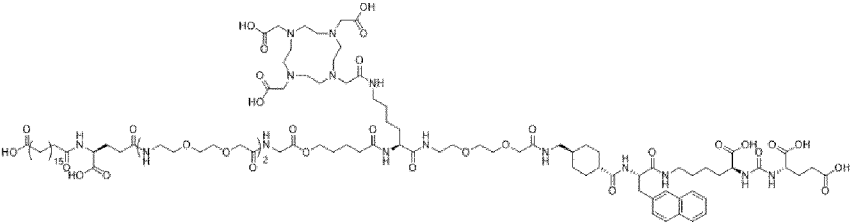
	OEG- OEG- NH ₂ CH ₂ C H ₂ NH- TMA(- OEG-Trx- 2Nal- eKuE)2	
I-40	HO-C18- gGlu- OEG- Lys(- ESL1- DOTA)- OEG- NH ₂ CH ₂ C H ₂ NH- TMA(- OEG-Trx- 2Nal- eKuE)2	 <p>The chemical structure is a complex dendronized dendrimer. It features a central core with multiple hydroxyl groups and amide linkages. The structure is highly branched and includes several hydroxyl groups, amide linkages, and a central core structure. The molecule is shown in a 2D representation with various functional groups and linkages.</p>

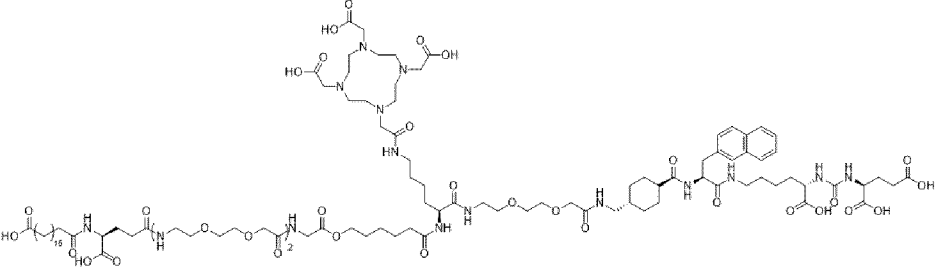
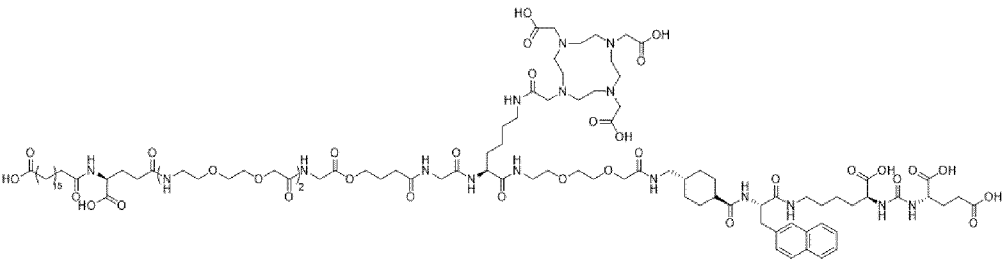
<p>I-41</p>	<p>HO-C18- gGlu- OEG- OEG- NH₂CH₂C H₂NH- TMA[- ESL1- Lys(DOT A)-Trx- 2Nal- eKuE]2</p>	 <p>The chemical structure of I-41 is a complex polymeric molecule. It features a central core consisting of two eKuE protein subunits, each represented as a cage-like structure with three nitrogen atoms and three carboxylic acid groups. These subunits are linked via amide bonds to a central chain. This chain includes a TMA (trimethylammonium) group, an ESL1 (ethylsarcosine) residue, and a Lys(DOT A)-Trx (lysine with a DOT A group and a Trx modification) residue. The molecule is terminated with a C18 hydrophobic group and a primary amine group. The structure is highly branched and contains multiple amide and ether linkages.</p>
<p>I-42</p>	<p>HO-C20- gGlu- OEG- OEG- NH₂CH₂C H₂NH- TMA[- ESL1- Lys(DOT A)-Trx-</p>	 <p>The chemical structure of I-42 is very similar to I-41, but with a C20 hydrophobic group instead of C18. The core structure, including the eKuE subunits, TMA, ESL1, and Lys(DOT A)-Trx residues, is identical to I-41. The main difference is the length of the hydrophobic alkyl chain at the C-terminus, which is 20 carbons long in I-42 compared to 18 in I-41. The overall architecture and functional groups are otherwise the same.</p>

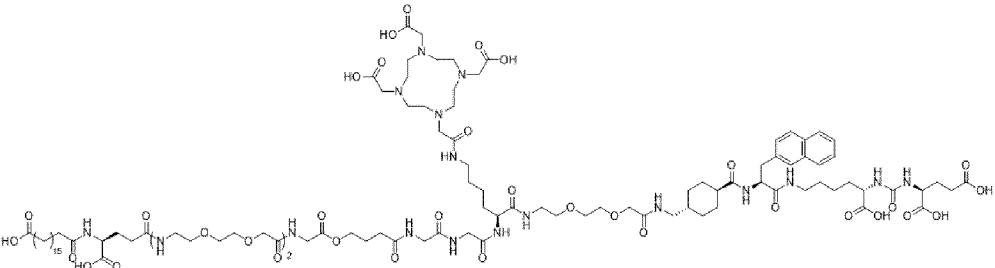
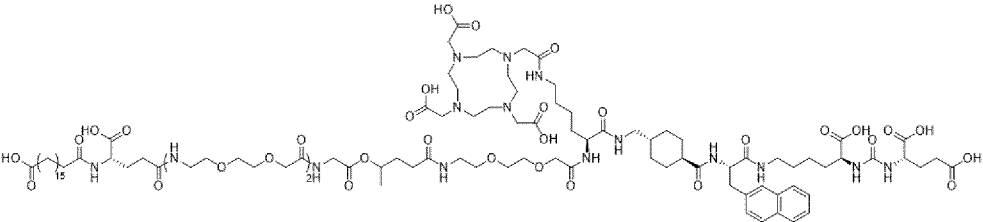
	2Nal- eKuE]2	
I-43	[HO-C18- gGlu- OEG- OEG- ESL1- Lys(DOT A)-OEG- NH ₂ CH ₂ C H ₂ NH-]- TMA-(- OEG-Trx- 2Nal- eKuE)2	 <p>The chemical structure of I-43 is a long, symmetrical molecule. It features a central core consisting of a 1,4,7,10-tetraazacyclododecane ring (DOTA) with two hydroxyl groups. This core is linked via amide bonds to two long, flexible chains. Each chain contains two OEG (ethylene glycol) units, a Trx (trifluoromethyl) group, and a 2Nal-eKuE moiety. The molecule is terminated with two primary amine groups (-NH₂CH₂CH₂NH₂).</p>
I-44	[HO-C20- gGlu- Lys(- ESL1- ESL1- ESL1- DOTA)-	 <p>The chemical structure of I-44 is a long, symmetrical molecule. It features a central core consisting of a 1,4,7,10-tetraazacyclododecane ring (DOTA) with two hydroxyl groups. This core is linked via amide bonds to two long, flexible chains. Each chain contains three ESL1 (ethylhexadecyl) units and a Lys(-) moiety. The molecule is terminated with two hydroxyl groups (-OH).</p>

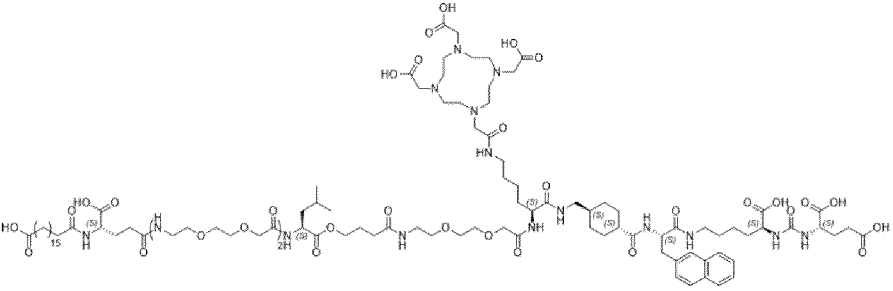
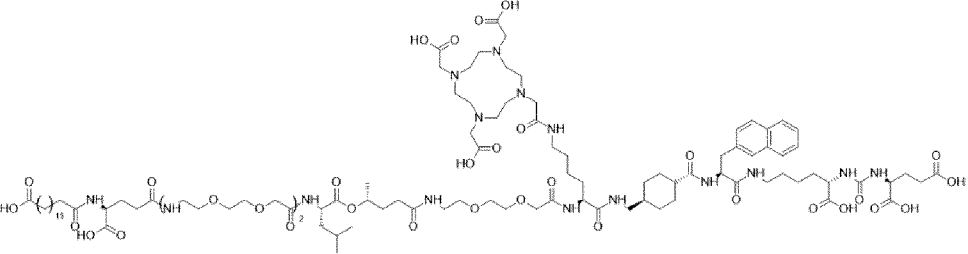
	<p>OEG- OEG- OEG- NH₂CH₂C H₂NH-]- TMA-(- OEG-Trx- 2Nal- eKuE)2</p>	
I-45	<p>HO-C18- gGlu- OEG- OEG- Lys(- ESL1-Gly- Gly- DOTA)- OEG-Trx- 2Nal- eKuE</p>	

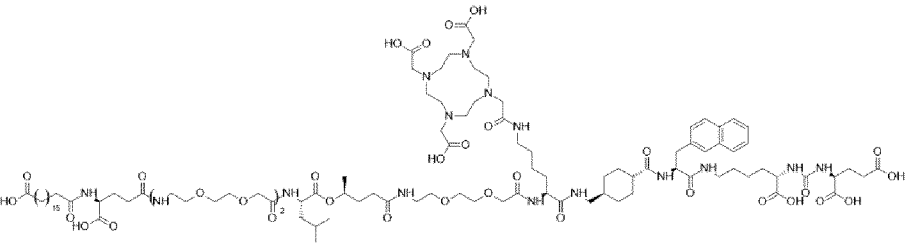
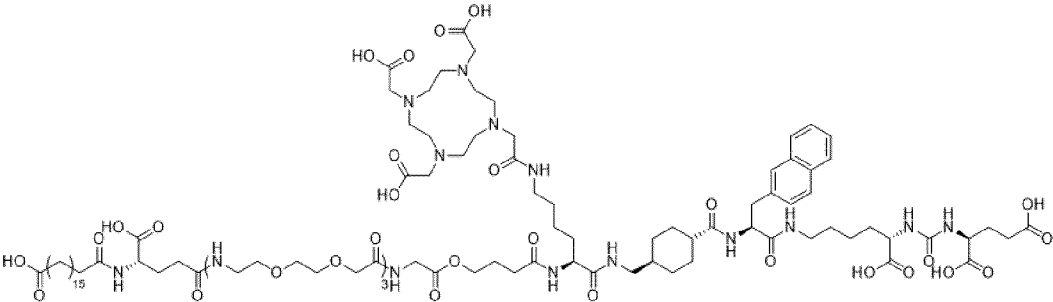
I-46	HO-C18- gGlu- OEG- OEG- Lys(- ESL1-Gly- Gly-Gly- DOTA)- OEG-Trx- 2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-46 is a complex polymeric molecule. It features a central DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) core. This core is linked via amide bonds to a chain of amino acids: Lysine (Lys), Glycine (Gly), and another Glycine (Gly). The Lysine residue is further substituted with a long-chain hydrophobic group (C18) and a hydrophilic poly(ethylene glycol) (OEG) chain. The Glycine residues are also substituted with OEG chains. The DOTA core is further substituted with a Trx (thiol) group and a 2Nal (2-iodoethyl) group. The molecule is terminated with eKuE (ε-lysine) groups.</p>
I-47	HO-C18- gGlu- OEG- OEG- Lys(- ESL1- OEG- DOTA)- OEG-Trx- 2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-47 is similar to I-46, but with a different substitution pattern. It features a central DOTA core. This core is linked via amide bonds to a chain of amino acids: Lysine (Lys), Glycine (Gly), and another Glycine (Gly). The Lysine residue is further substituted with a long-chain hydrophobic group (C18) and a hydrophilic poly(ethylene glycol) (OEG) chain. The Glycine residues are also substituted with OEG chains. The DOTA core is further substituted with a Trx (thiol) group and a 2Nal (2-iodoethyl) group. The molecule is terminated with eKuE (ε-lysine) groups.</p>

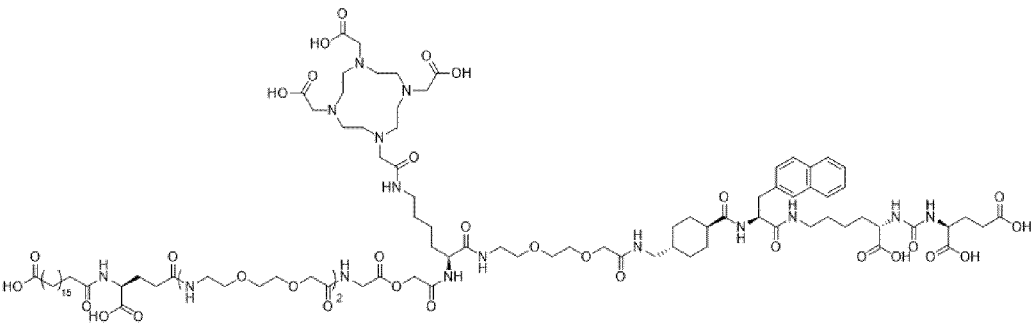
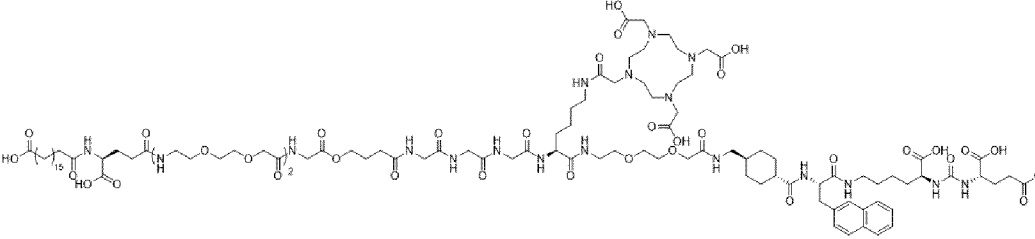
<p>I-48</p>	<p>HO-C18- gGlu- OEG- OEG- Lys(- ESL1-Gly- OEG- DOTA)- OEG-Trx- 2Nal- eKuE</p>	
<p>I-49</p>	<p>HO-C18- gGlu- OEG- OEG-Gly- 5hPA- Lys(DOT A)-OEG- Trx-2Nal- eKuE</p>	

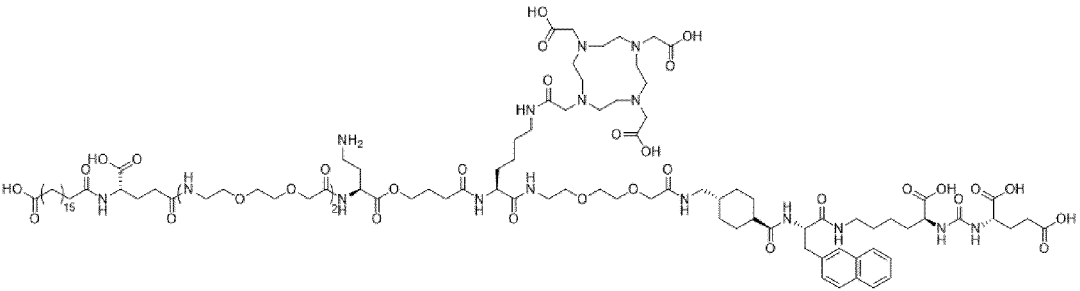
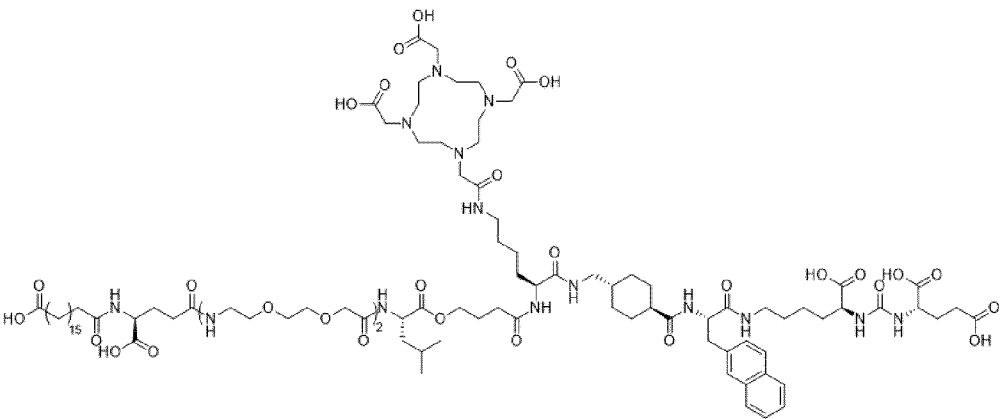
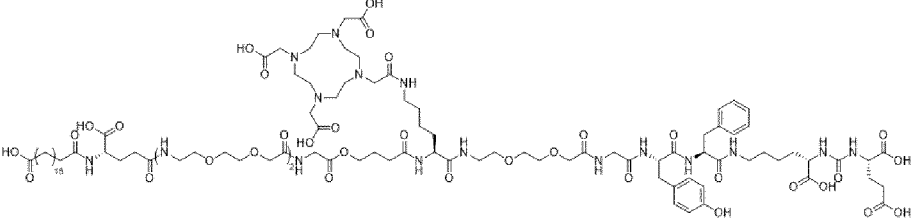
I-50	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-6hHA-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	 <p>The chemical structure of I-50 is a long, linear molecule. It starts with a C18 hydrophobic tail (HO-C18) attached to a glutamate residue (gGlu). This is followed by two OEG (oligoethylene glycol) spacers. The third spacer is a glycylglycylglycylglycyl (Gly-6hHA) sequence. The fourth spacer is a lysine residue (Lys) with a DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) chelator attached to its side chain. The fifth spacer is another OEG spacer. The sixth spacer is a thiol-reactive cross-linker (Trx) containing a disulfide bond. The seventh spacer is another OEG spacer. The eighth spacer is a 2-Nal (2-naloxone) moiety. The final spacer is an eKuE (ethylene kunitin) moiety, which is a protein domain with a hydrophobic patch.</p>
I-51	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	 <p>The chemical structure of I-51 is very similar to I-50, but it features an ESL1 (E-selectin ligin-1) moiety instead of a 6hHA moiety. The ESL1 moiety is a protein domain that is known for its ability to bind to E-selectin. The rest of the molecule, including the C18 tail, OEG spacers, Lys(DOTA), Trx, and eKuE, is identical to I-50.</p>

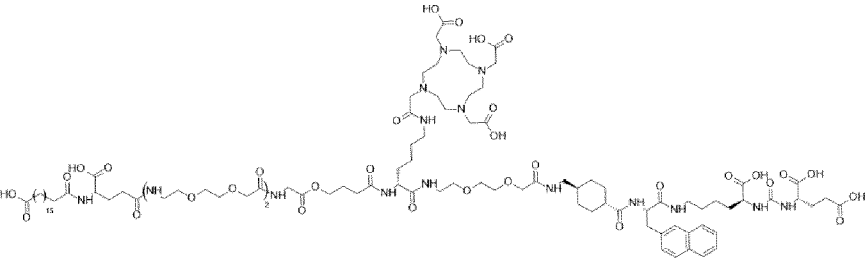
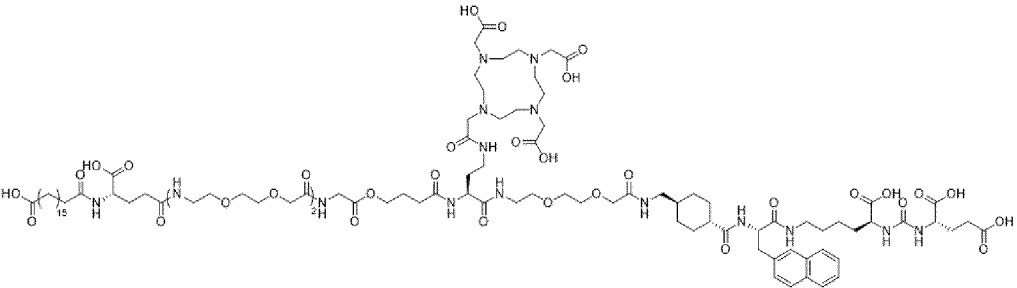
I-52	HO-C18- gGlu- OEG- OEG- ESL1-Gly- Gly- Lys(DOT A)-OEG- Trx-2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-52 is a long, linear molecule. It features a central 1,4,7,10-tetraazacyclododecane ring system. Attached to this ring are several functional groups: a hydroxyl group, a carboxylic acid group, and a long chain of poly(ethylene glycol) (PEG) units. The PEG chain is terminated by a hydroxyl group. The molecule also contains a lysine residue (Lys(DOTA)) and a thiol group (Trx-2Nal) which is linked to a naltrexone (Nal) moiety. The Nal moiety is further linked to a eukaryotic protein (eKuE) via a covalent bond.</p>
I-53	HO-C18- gGlu- OEG- OEG-Gly- 4hPA- OEG- Lys(DOT A)-Trx- 2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-53 is similar to I-52, but it features a different linker between the PEG chain and the lysine residue. The linker is a 4-hydroxyphenylacetic acid (4hPA) moiety. The rest of the molecule, including the central ring, the PEG chain, the lysine residue, the thiol group, the naltrexone moiety, and the eukaryotic protein, is identical to I-52.</p>

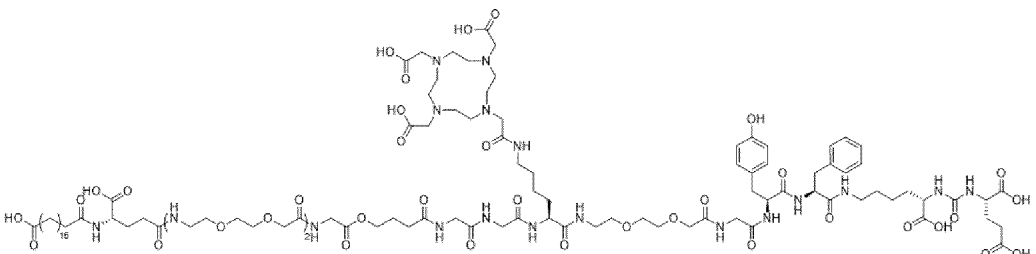
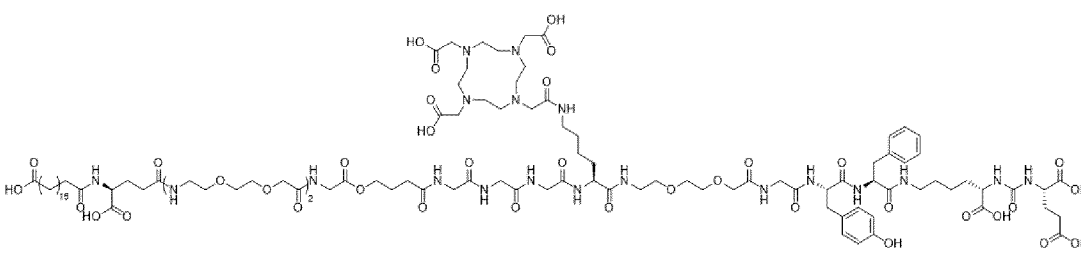
I-54	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hBA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	 <p>The chemical structure of I-54 is a long, linear molecule. It features a central 1,4,7,10-tetraazacyclododecane ring (DOTA) with four carboxylic acid groups. This ring is linked via an amide bond to a chain of amino acid residues: Lysine (DOTA-Lys), Trx, 2Nal, and eKuE. The Lysine residue is further modified with a C18 hydrophobic tail and a glutamate residue (gGlu). The Trx residue is linked to a 4-hydroxybutanoate (4hBA) residue, which is in turn linked to another glutamate residue (OEG-gGlu). The eKuE residue is a complex polycyclic structure with multiple hydroxyl groups. Stereochemical centers are indicated with (R) and (S) labels.</p>
I-55 (a)	(R)-HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	 <p>The chemical structure of I-55 (a) is similar to I-54 but with a different terminal group. It features a central 1,4,7,10-tetraazacyclododecane ring (DOTA) with four carboxylic acid groups. This ring is linked via an amide bond to a chain of amino acid residues: Lysine (DOTA-Lys), Trx, 2Nal, and eKuE. The Lysine residue is further modified with a C18 hydrophobic tail and a glutamate residue (gGlu). The Trx residue is linked to a 4-hydroxyphenylacetate (4hPA) residue, which is in turn linked to another glutamate residue (OEG-gGlu). The eKuE residue is a complex polycyclic structure with multiple hydroxyl groups. Stereochemical centers are indicated with (R) and (S) labels.</p>

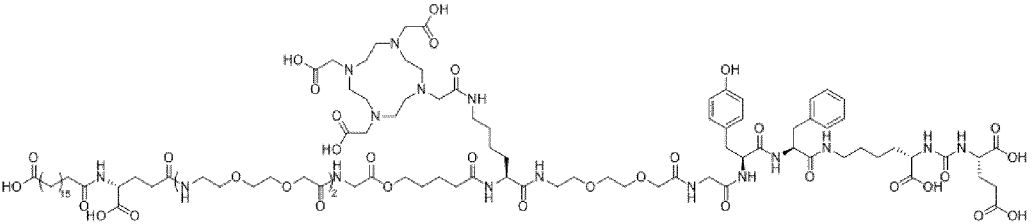
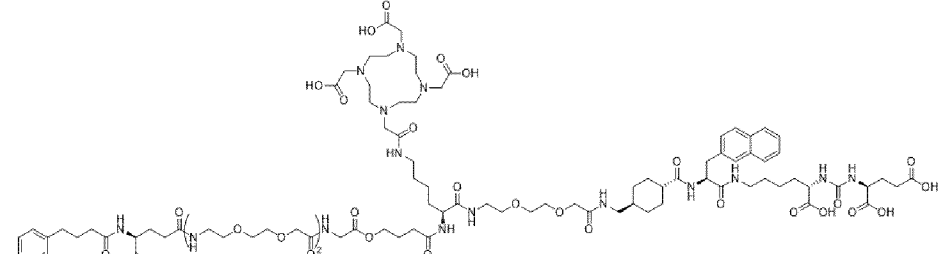
I-55 (b)	(S)-HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-56	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	

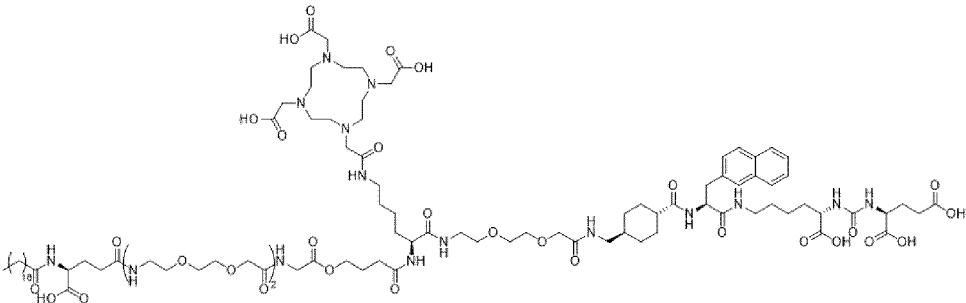
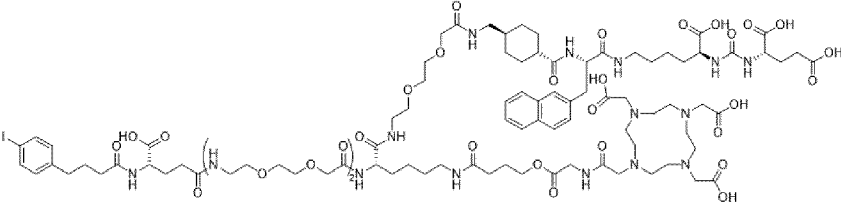
I-57	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-OCH ₂ CO-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	 <p>The chemical structure of I-57 is a complex conjugate. It features a central DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) moiety. This DOTA is linked via its 10th carboxylate group to a long poly(ethylene glycol) (PEG) chain. The PEG chain is further functionalized with a hydroxyl group at one end and a carboxylic acid group at the other. This carboxylic acid group is part of a peptide backbone that includes a lysine residue (Lys) and a thiol group (Trx). The thiol group is further modified with a 2-iodoethyl group (2Nal) and a chelator (eKuE). The structure also includes a naphthalene moiety and a cyclohexane ring.</p>
I-58	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	 <p>The chemical structure of I-58 is similar to I-57, but it includes an additional ESL1 (E-selectin ligand 1) moiety. The ESL1 moiety is a branched oligosaccharide structure that is attached to the PEG chain. The rest of the structure, including the DOTA, PEG, Lys, Trx, 2Nal, and eKuE moieties, is identical to I-57.</p>

<p>I-59</p>	<p>HO-C18- gGlu- OEG- OEG-Dab- 4hBA- Lys(DOT A)-OEG- Trx-2Nal- eKuE</p>	 <p>The chemical structure of I-59 is a long-chain molecule. It starts with a C18 hydroxyl group (HO-C18) at the left end, which is linked to a glutamic acid residue (gGlu). This is followed by an OEG spacer, another OEG spacer, and a Dab residue. The chain continues with a 4hBA residue, a lysine residue (Lys) containing a DOT group, another OEG spacer, a Trx residue, and finally a 2Nal-eKuE residue at the right end. A central Dab residue is also present, which is linked to a DOT group.</p>
<p>I-60</p>	<p>HO-C18- gGlu- OEG- OEG-Leu- 4hBA- Lys(DOT A)-Trx- 2Nal- eKuE</p>	 <p>The chemical structure of I-60 is similar to I-59 but with a Leu residue instead of a Dab residue. It features a C18 hydroxyl group (HO-C18) at the left end, followed by a glutamic acid residue (gGlu), two OEG spacers, a Leu residue, a 4hBA residue, a lysine residue (Lys) with a DOT group, another OEG spacer, a Trx residue, and a 2Nal-eKuE residue at the right end.</p>
<p>I-61</p>	<p>HO-C18- gGlu- OEG- OEG-</p>	 <p>The chemical structure of I-61 is similar to I-60 but with a different Trx residue. It features a C18 hydroxyl group (HO-C18) at the left end, followed by a glutamic acid residue (gGlu), two OEG spacers, a Trx residue, and a 2Nal-eKuE residue at the right end.</p>

	ESL1- Lys(DOT A)-OEG- Gly-Tyr- Phe-eKuE	
I-62	HO-C18- gGlu- OEG- OEG- ESL1- k(DOTA)- OEG-Trx- 2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-62 is a complex molecule. It features a central DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) core. This core is linked via amide bonds to a long chain of OEG (oligoethylene glycol) spacers. The chain includes a C18 hydrophobic group, a glutamate residue (gGlu), and a Trx-2Nal (trans-2-naloxone) moiety. The structure also contains a naphthalene ring system and several carboxylic acid groups.</p>
I-63	HO-C18- gGlu- OEG- OEG- ESL1- Dab(DOT A)-OEG- Trx-2Nal-	 <p>The chemical structure of I-63 is very similar to I-62. It features a central DOTA core linked to a long chain of OEG spacers. The chain includes a C18 hydrophobic group, a glutamate residue (gGlu), and a Trx-2Nal moiety. The structure also contains a naphthalene ring system and several carboxylic acid groups. The main difference from I-62 is the absence of the 'k(DOTA)' label in the text description, which might refer to a specific DOTA derivative.</p>

	eKuE	
I-64	HO-C18- gGlu- OEG- OEG- ESL1-Gly- Gly- Lys(DOT A)-OEG- Gly-Tyr- Phe-eKuE	 <p>The chemical structure of I-64 shows a long peptide backbone starting with a C18-omega-hydroxy fatty acid (HO-C18) at the N-terminus. The backbone contains several OEG (oligoethylene glycol) spacers. Key features include a Glycyl-Lysine (DOTA) conjugate, a Glycyl-Tyrosine (Tyr) residue, and a Phe-eKuE moiety. A complex macrocyclic structure is attached to the backbone, featuring multiple nitrogen atoms and hydroxyl groups.</p>
I-65	HO-C18- gGlu- OEG- OEG- ESL1-Gly- Gly-Gly- Lys(DOT A)-OEG- Gly-Tyr- Phe-eKuE	 <p>The chemical structure of I-65 is similar to I-64 but includes an additional Glycyl-Glycine (GG) residue in the peptide backbone. The C18-omega-hydroxy fatty acid (HO-C18) is at the N-terminus, followed by OEG spacers and a Glycyl-Lysine (DOTA) conjugate. The backbone also contains Glycyl-Tyrosine (Tyr) and Phe-eKuE moieties. A complex macrocyclic structure is attached to the backbone, similar to the one in I-64.</p>

I-66	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-5hPA-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-eKuE	 <p>The chemical structure of I-66 is a long, linear molecule. It begins with a C18 hydrophobic tail (HO-C18) attached to a glutamate residue (gGlu). This is followed by two OEG (oligoethylene glycol) spacers, a glycylglycyl (Gly-Gly) linker, and a 5hPA (5-hydroxyphenylacetic acid) group. The molecule then contains a lysine residue (Lys) with a DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) chelator attached to its side chain. This is followed by another OEG spacer, a glycylglycyl (Gly-Gly) linker, a tyrosine (Tyr) residue, and a phenylalanine (Phe) residue. The molecule ends with an eKuE (ε-lysine) group.</p>
I-67	4pIBA-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	 <p>The chemical structure of I-67 is a long, linear molecule. It begins with a 4-iodophenylbutanoic acid (4pIBA) group. This is followed by a glutamate residue (gGlu), two OEG spacers, and an ESL1 (ε-sarcosine) group. The molecule then contains a lysine residue (Lys) with a DOTA chelator attached to its side chain. This is followed by another OEG spacer, a Trx (trans-2-naloxone) group, and an ε-lysine (eKuE) group.</p>

I-68	C18-glu- OEG- OEG- ESL1- Lys(DOT A)-OEG- Trx-2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-68 is a complex polymeric molecule. It features a central poly(ε-caprolactone) (PCL) backbone, indicated by a subscript 'n' in a circle. The backbone is functionalized with several side chains: a C18-glu moiety, two OEG (oligo(ethylene glycol)) chains, an ESL1 moiety, a Lys(DOTA) moiety, another OEG chain, a Trx-2Nal moiety, and an eKuE moiety. The DOTA moiety is a macrocyclic chelator with four nitrogen atoms and four carboxylic acid groups. The Trx-2Nal moiety is a trypsin inhibitor with two Nal residues. The eKuE moiety is a specific enzyme inhibitor. The structure is labeled with a Roman numeral 'II' at the bottom right.</p>
I-69	4pIBA- glu- OEG- OEG- Lys(- ESL1- DOTA)- OEG-Trx- 2Nal- eKuE	 <p>The chemical structure of I-69 is a complex polymeric molecule. It features a central poly(ε-caprolactone) (PCL) backbone, indicated by a subscript 'n' in a circle. The backbone is functionalized with several side chains: a 4pIBA moiety, a glu moiety, two OEG (oligo(ethylene glycol)) chains, a Lys(-ESL1) moiety, a DOTA moiety, another OEG chain, a Trx-2Nal moiety, and an eKuE moiety. The DOTA moiety is a macrocyclic chelator with four nitrogen atoms and four carboxylic acid groups. The Trx-2Nal moiety is a trypsin inhibitor with two Nal residues. The eKuE moiety is a specific enzyme inhibitor. The structure is labeled with a Roman numeral 'II' at the bottom right.</p>

или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

[00335] Хелатирующая связывающая группа способна образовывать комплексы с радионуклидом. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления соединение формулы I дополнительно содержит радиоизотоп, связанный в комплекс с хелатирующей связывающей группой.

[00336] Соответственно, настоящая заявка также включает радионуклидный комплекс или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, содержащий соединение по настоящей заявке или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, и один или более радионуклидов.

[00337] В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов представляют собой радиоактивный изотоп C, N, F, S, Br, Ru, Tc, Ga, In, Zn, Gd, Bi, At, Cu, Pb, Fe, Ti, F, I, Y, Sr, Ra, P, Re, Sc, Zr, Rh, Pt, Rb, Au, Sn, Tl, Co, Pm, лантаноид или актинид.

[00338] В некоторых вариантах осуществления лантаноид представляет собой Lu, Sm, Ho или Tb.

[00339] В некоторых вариантах осуществления актинид представляет собой Ac или Th.

[00340] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более радионуклидов выбраны из ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{82}Rb , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{191\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F , ^{123}I , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{66}Ho , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{111}In , ^{153}Gd , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{198}Au , ^{199}Au , $^{193\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , ^{103}Pd , ^{109}Pd , ^{105}Rh , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{97}Ru , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{32}P , ^{161}Tb , ^{33}P , ^{149}Tb , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}Tl , ^{119}Sb , $^{58\text{m}}\text{Co}$, ^{55}Co , ^{47}Sc , ^{149}Pm и ^{161}Ho .

[00341] В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов предназначены для применения в визуализации или для применения в терапии.

[00342] В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов для применения в визуализации выбраны из $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{82}Rb , ^{198}Au , ^{199}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{191\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F , ^{203}Pb и ^{123}I . В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов для применения в визуализации представляют собой ^{111}In . В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов для применения в визуализации представляют собой ^{177}Lu .

[00343] В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов для применения в терапии выбраны из ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{66}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{111}In , ^{153}Gd , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{198}Au , ^{99}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{103}Pd , ^{105}Rh , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{177}Lu , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{149}Tb , ^{32}P , ^{161}Tb , ^{33}P , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}Tl , ^{119}Sb , $^{58\text{m}}\text{Co}$, ^{47}Sc , ^{149}Pm и ^{161}Ho .

[00344] В некоторых вариантах осуществления радионуклиды для применения в терапии выбраны из ^{177}Lu , ^{212}Pb и ^{225}Ac . В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов для применения в визуализации представляют собой ^{177}Lu .

[00345] В варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения кислоты или соль присоединения основания. Выбор подходящей соли может быть сделан специалистом в данной области техники (см., например, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19).

[00346] Соль присоединения кислоты, подходящая для лечения субъектов или совместимая с лечением субъектов, представляет собой любую нетоксичную органическую или неорганическую соль присоединения кислоты любого основного соединения. Основные соединения, которые образуют соль присоединения кислоты, включают, например, соединения, содержащие аминогруппу. Иллюстративные неорганические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную и фосфорную кислоты, а также кислотные соли металлов, такие как моногидроортофосфат натрия и гидросульфат калия. Иллюстративные органические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают моно-, ди- и трикарбоновые кислоты. Иллюстративными такими органическими кислотами являются, например, уксусная, трифторуксусная, пропионовая, гликолевая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, глутаровая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, бензойная, гидроксibenзойная, фенилуксусная, коричная, миндальная, салициловая, 2-феноксibenзойная, п-толуолсульфоновая кислота и другие сульфоновые кислоты, такие как метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота и 2-гидроксиэтансульфоновая кислота. В одном варианте осуществления образуются моно- или дикислотные соли, и такие соли существуют в гидратированной, сольватированной или по сути безводной форме. Как правило, соли присоединения кислоты более растворимы в воде и различных гидрофильных органических растворителях и обычно демонстрируют более высокие температуры плавления по сравнению с их формами свободного основания. Критерии отбора для соответствующей соли будут известны специалисту в данной области техники. Другие нефармацевтически приемлемые соли, такие как без ограничения оксалаты, могут быть использованы, например, для выделения соединений по настоящей заявке для лабораторного применения или для последующего превращения в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

[00347] Соль присоединения основания, подходящая для лечения субъектов или совместимая с лечением субъектов, представляет собой любую нетоксичную органическую или неорганическую соль присоединения основания любого кислотного соединения. Кислотные соединения, которые образуют соль присоединения основания, включают, например, соединения, содержащие группу карбоновой кислоты. Иллюстративные неорганические основания, которые образуют подходящие соли, включают гидроксид лития, натрия, калия, кальция, магния или бария, а также аммиак. Иллюстративные органические основания, которые образуют подходящие соли, включают алифатические, алициклические или ароматические органические амины, такие как изопропиламин, метиламин, триметиламин, пиколин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин,

аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и т.п. Иллюстративными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин. Выбор подходящей соли может быть полезным, например, для того, чтобы функциональная группа сложного эфира, если таковая имеется, в другом месте соединения не подвергалась гидролизу. Критерии отбора для соответствующей соли будут известны специалисту в данной области техники.

[00348] Сольваты соединений по настоящей заявке включают, например, сольваты, полученные с помощью растворителей, которые являются фармацевтически приемлемыми. Примеры таких растворителей включают воду (полученный сольват называют гидратом) и этанол и т.п. Подходящие растворители физиологически переносимы при введении дозы.

[00349] В вариантах осуществления настоящей заявки соединения, описанные в данном документе, могут иметь по меньшей мере один асимметричный центр. Если соединения имеют более чем один асимметричный центр, они могут существовать в виде диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси в любой пропорции входят в объем настоящей заявки. Кроме того, следует понимать, что, хотя стереохимия соединений может быть такой, как показано в любом данном соединении, приведенном в данном документе, такие соединения могут также содержать определенные количества (например, менее 20%, предпочтительно менее 10%, более предпочтительно менее 5%) соединений по настоящей заявке, имеющих альтернативную стереохимию. Предполагается, что любые оптические изомеры в виде разделенных, чистых или частично очищенных оптических изомеров или их рацемических смесей включены в объем настоящей заявки.

[00350] Соединения по настоящей заявке также могут существовать в различных таутомерных формах, и предполагается, что любые таутомерные формы, которые образуют соединения, а также их смеси включены в объем настоящей заявки.

[00351] Соединения по настоящей заявке могут дополнительно существовать в различных полиморфных формах, и предполагается, что любые полиморфы или их смеси, которые образуются, включены в объем настоящей заявки.

III. Композиции и наборы по настоящей заявке

[00352] Соединения и комплексы по настоящей заявке соответствующим образом составлены традиционным способом в композиции с использованием одного или более носителей. Соответственно, настоящая заявка также включает композицию, содержащую одно или более соединений или комплексов по настоящей заявке, и носитель. Соединения или комплексы по настоящей заявке соответствующим образом составлены в фармацевтические композиции для введения субъектам в биологически совместимой форме, подходящей для введения *in vivo*. Соответственно, настоящая заявка дополнительно включает фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений или комплексов по настоящей заявке и фармацевтически приемлемый носитель. В вариантах

осуществления настоящей заявки фармацевтические композиции применяют для лечения любого из заболеваний, нарушений или состояний, описанных в данном документе.

[00353] Настоящая заявка также включает набор, содержащий одно или более соединений формулы I, как определено выше, или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, и инструкции по введению одного или более соединений по формуле I или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата субъекту, нуждающемуся в этом.

[00354] Настоящая заявка также включает набор, содержащий одно или более соединений формулы I, как определено выше, или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, и один или более радиоизотопов, как определено выше, и необязательно инструкции по введению одного или более соединений формулы I, или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата субъекту, нуждающемуся в этом, и радиоизотопа субъекту, нуждающемуся в этом.

[00355] Настоящая заявка также включает набор, содержащий один или более комплексов по настоящей заявке, как определено выше, или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, и инструкции по введению одного или более комплексов соединений субъекту, нуждающемуся в этом.

[00356] В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений формулы I или их фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, как определено выше, один или более комплексов или их фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, как определено выше, или один или более радиоизотопов, как определено выше, и каждый из них присутствует в наборах в одной или более фармацевтических композициях.

[00357] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений формулы I или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, как определено выше, один или более комплексов или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, как определено выше, или один или более радиоизотопов, как определено выше, составлены для парентерального введения, как описано ниже. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение осуществляют путем инъекции.

[00358] В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит фармацевтически приемлемый буфер, такой как бактериостатическая вода для инъекций (BWFI), фосфатно-солевой буфер, раствор Рингера или раствор декстрозы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый буфер присутствует в наборах в одном или более контейнерах, таких как флакон или ампула.

[00359] В некоторых вариантах осуществления наборы предназначены для применения в визуализации. В некоторых вариантах осуществления наборы предназначены для применения в терапии. В некоторых вариантах осуществления наборы предназначены для применения в лечении рака. В некоторых вариантах осуществления наборы

приспособлены и/или упорядочены для осуществления любого способа по настоящей заявке. Следовательно, настоящая заявка также включает фармацевтические упаковки или наборы, адаптированные и упорядоченные с возможностью осуществления любого способа по настоящей заявке.

[00360] Соединения или комплексы по настоящей заявке субъекту в различных формах в зависимости от выбранного пути введения, как будет понятно специалистам в данной области техники. Например, соединение по настоящей заявке вводят путем перорального, ингаляционного, парентерального, буккального, сублингвального, назального, ректального, вагинального введения, пластыря, насоса, мини-насоса, местного или трансдермального введения и фармацевтических композиций, составленных соответствующим образом. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляют с помощью насоса для периодической или непрерывной доставки. Обычные процедуры и ингредиенты для выбора и получения подходящих композиций описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (2000-20th edition) и в The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), опубликованной в 1999 г.

[00361] Парентеральное введение включает системные пути доставки, отличные от желудочно-кишечного (ЖКТ) тракта, и включает, например, внутривенный, внутриартериальный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный (например, с использованием аэрозоля), интратекальный, ректальный и местный (включая использование пластыря или другого устройства для трансдермальной доставки) пути введения. Парентеральное введение может осуществляться путем непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

[00362] В некоторых вариантах осуществления соединение или комплекс по настоящей заявке вводят перорально, например, с инертным разбавителем или с ассимилируемым съедобным носителем, или они заключены в твердые или мягкие желатиновые капсулы, или они спрессованы в таблетки, или они включены напрямую в пищевой рацион. В некоторых вариантах осуществления соединение включено в состав вспомогательного вещества и используется в форме проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, троше, капсул, каплетов, пеллетов, гранул, леденцов, жевательной резинки, порошков, сиропов, эликсиров, вафель, водных растворов и суспензий и т.п. В случае таблеток носители, которые используются, включают лактозу, кукурузный крахмал, цитрат натрия и соли фосфорной кислоты. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают связывающие средства (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлозу); наполнители (например, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу или фосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или гликолят крахмала натрия); или смачивающие средства (например, лаурилсульфат натрия). В вариантах осуществления таблетки покрыты оболочкой способами, хорошо известными в данной области техники. В случае таблеток,

капсул, капсул, каплетов или гранул для перорального введения необязательно используют рН-чувствительные энтеросолюбильные покрытия, такие как Eudragits™, предназначенные для контроля высвобождения активных ингредиентов. Лекарственные формы для перорального введения также включают составы с модифицированным высвобождением, например, с немедленным высвобождением и с замедленным высвобождением. Примеры составов с модифицированным высвобождением включают, например, замедленное высвобождение (SR), пролонгированное высвобождение (ER, XR или XL), продленное высвобождение или медленное высвобождение, контролируемое высвобождение (CR) или непрерывное высвобождение (CR или Contin), применяемые, например, в форме таблетки с покрытием, осмотического устройства доставки, капсулы с покрытием, микрокапсулированной микросферы, агломерированной частицы, например, в виде частиц типа молекулярного сита, или пучка тонких полых проницаемых волокон или измельченных полых проницаемых волокон, агломерированных или удерживаемых в волокнистом пакете. Композиции с медленным высвобождением составлены, например, в виде липосом или тех, в которых активное соединение защищено дифференциально разлагаемыми покрытиями, такими как микрокапсулирование, несколько покрытий и т.д. Системы доставки липосом включают, например, небольшие однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. В некоторых вариантах осуществления липосомы образованы из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. Для перорального введения в форме капсулы применимые носители или разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал.

[00363] В некоторых вариантах осуществления жидкие препараты для перорального введения принимают форму, например, растворов, сиропов или суспензий, или они подходящим образом представлены в виде сухого продукта для растворения водой или другим подходящим носителем перед применением. Когда водные суспензии и/или эмульсии вводят перорально, соединение по настоящей заявке соответствующим образом суспендируют или растворяют в масляной фазе, которую объединяют с эмульгирующими и/или суспендирующими средствами. При желании добавляют определенные подсластители и/или ароматизаторы и/или красители. Такие жидкие препараты для перорального введения получают обычными способами с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие средства (например, сорбитовый сироп, метилцеллюлоза или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие средства (например, лецитин или аравийская камедь); неводные носители (например, миндальное масло, масляные эфиры или этиловый спирт); и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). Подходящие разбавители включают лактозу и высокомолекулярные полиэтиленгликоли.

[00364] Также возможно лиофилизировать соединения по настоящей заявке и использовать полученные лиофилизаты, например, для получения продуктов для инъекций.

[00365] В некоторых вариантах осуществления соединение или комплекс по

настоящей заявке вводят парентерально. Например, растворы соединения по настоящей заявке готовят в воде, подходящим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. В некоторых вариантах осуществления дисперсии получают в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, DMSO и их смесях со спиртом или без спирта, а также в маслах. При обычных условиях хранения и применения эти препараты содержат консервант для предупреждения роста микроорганизмов. Специалист в данной области техники будет знать, как получить подходящие составы. Для парентерального введения обычно готовят стерильные растворы соединений по настоящей заявке, а уровень pH растворов соответствующим образом корректируют и буферизуют. Для внутривенного применения следует контролировать общую концентрацию растворенных веществ, чтобы сделать препарат изотоническим. Для глазного введения мази или капельные жидкости доставляют, например, с помощью глазных систем доставки, известных в данной области техники, таких как аппликаторы или глазные капельницы. В некоторых вариантах осуществления такие композиции содержат мукомиметики, такие как гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, гидроксипропилметилцеллюлоза или поливиниловый спирт, консерванты, такие как сорбиновая кислота, EDTA или бензилхлорид хрома, и обычные количества разбавителей или носителей. Для легочного введения будут выбраны разбавители или носители, подходящие для образования аэрозоля.

[00366] В некоторых вариантах осуществления соединение или комплекс по настоящей заявке составляют для парентерального введения путем инъекции, в том числе с использованием обычных методик катетеризации или инфузии. Составы для инъекций, например, представлены в единичной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавлением консерванта. В некоторых вариантах осуществления композиции принимают такие формы, как стерильные суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и содержат средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой в той степени, в которой существует легкая возможность набираться в шприц. В качестве альтернативы, соединения или комплексы по настоящей заявке находятся подходящим образом в стерильной порошковой форме для восстановления подходящим носителем, например, стерильной апиrogenной водой, перед применением.

[00367] В некоторых вариантах осуществления композиции для назального введения удобно составлять в виде аэрозолей, капель, растворов, гелей и порошков.

[00368] Композиции, подходящие для буккального или сублингвального введения, включают таблетки, леденцы и пастилки, где соединение или комплекс по настоящему изобретению составлены с носителем, таким как сахар, аравийская камедь, трагакант или желатин и глицерин.

[00369] Суппозиторные формы соединений или комплексов по настоящей заявке применимы для вагинального, уретрального и ректального введений.

[00370] В некоторых вариантах осуществления соединение или комплекс по

настоящей заявке связаны с растворимыми полимерами в качестве целевых носителей лекарственного средства. Такие полимеры включают, например, поливинилпирролидон, пиран-сополимер, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпартамид-фенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления соединение по настоящей заявке связано с классом биоразлагаемых полимеров, применимых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, сополимеров полимолочной и полигликолевой кислоты, полиэпсилон-капролактона, полигидроксимасляной кислоты, полиортоэфиров, полиацеталей, полидигидропиранов, полицианоакрилатов и сшитых или амфипатических блок-сополимеров гидрогелей.

[00371] Соединение или комплекс по настоящей заявке, включая его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты, применимы для самостоятельного применения, но, как правило, будут вводиться в форме фармацевтической композиции, в которой одно или более соединений по настоящей заявке (активный ингредиент) находятся в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем. В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет содержать от около 0,05 масс.% до около 99 масс.% или от около 0,10 масс.% до около 70 масс.% активного ингредиента и от около 1 масс.% до около 99,95 масс.% или от около 30 масс.% до около 99,90 масс.% фармацевтически приемлемого носителя, причем все проценты по массе основаны на общей композиции.

III. Способы и варианты применения по настоящей заявке

[00372] Соответственно, настоящая заявка также включает способ лечения заболевания или нарушения, включающий введение терапевтически эффективного количества одного или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата субъекту, нуждающемуся в этом. Настоящая заявка также включает применение одного или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата для лечения заболевания или нарушения, а также применение одного или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения. Настоящая заявка дополнительно включает одно или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват для применения в лечении заболевания или нарушения.

[00373] В одном варианте осуществления мишень мишень-связывающей группы соединения или комплекса присутствует на патологических клетках. Действительно, наличие и/или сверхэкспрессия рецепторов на поверхности клеток является отличительной чертой многих клеток, ассоциированных с заболеванием, включая раковые клетки. В соответствии с другим вариантом осуществления мишень мишень-связывающей группы (например, рецептор клеточной поверхности) присутствует на раковых клетках, и

заболевание или нарушение представляет собой рак. Например, в одном варианте осуществления мишенью мишень-связывающей группы является PSMA, а заболевание или нарушение представляет собой рак предстательной железы. В другом варианте осуществления мишенью мишень-связывающей группы является рецептор 2 соматостатина, а заболевание или нарушение представляет собой нейроэндокринную опухоль.

[00374] В одном варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак.

[00375] В одном варианте осуществления рак выбран из без ограничения: острого лимфобластного лейкоза взрослых; острого лимфобластного лейкоза детей; острого миелоидного лейкоза взрослых; карциномы коры надпочечников; аденокарциномы детей; связанной со СПИДом лимфомы; связанных со СПИДом злокачественных новообразований; рака анального канала; астроцитомы мозжечка детей; церебральной астроцитомы детей; внепеченочного рака желчных протоков; рака мочевого пузыря; рака мочевого пузыря детей; рака костей, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы; глиомы ствола головного мозга детей; опухоли головного мозга взрослых; опухоли головного мозга, глиомы ствола головного мозга детей; опухоли головного мозга, астроцитомы мозжечка детей; опухоли головного мозга, церебеллярной астроцитомы детей; опухоли головного мозга, церебральной астроцитомы/злокачественной глиомы детей; опухоли головного мозга, эпиндимомы детей; опухоли головного мозга, медуллобластомы детей; опухоли головного мозга, супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей детей; опухоли головного мозга, глиомы зрительного пути и гипоталамуса детей; опухоли головного мозга детей (другое); рака молочной железы; рак молочной железы и беременности; рака молочной железы детей; рака молочной железы мужчин; бронхиальных аденом/карциноидов детей; карциноидной опухоли детей; карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта; аденокарциномы; карциномы островковых клеток; карциномы неизвестной первичной локализации; первичной лимфомы центральной нервной системы; астроцитомы мозжечка детей; церебральной астроцитомы/злокачественной глиомы детей; рака шейки матки; рака у детей; хронического лимфоцитарного лейкоза; хронического миелогенного лейкоза; хронических миелопролиферативных нарушений; светлоклеточной саркомы сухожильных оболочек; рака толстой кишки; колоректального рака детей; кожной Т-клеточной лимфомы; рака эндометрия; эпидемемы детей; рака эпителия, рака яичника; рак пищевода; рака пищевода детей; семейства опухолей Юинга; опухоли зародышевых клеток желудка детей; опухоли зародышевых клеток желудка; опухоли зародышевых клеток; внепеченочного рака желчного протока; рак глаз; внутриглазной меланомы; рака глаза, ретинобластомы; рака желчного пузыря; рака желудка (желудочно-кишечного тракта); рака желудка (желудочно-кишечного тракта) детей; желудочно-кишечной карциноидной опухоли; экстракраниальной опухоли зародышевых клеток детей; внегонадной опухоли зародышевых клеток; опухоли зародышевых клеток яичника; гестационной трофобластной

опухоли; глиомы ствола головного мозга детей; глиомы зрительного пути и гипоталамуса детей; волосатоклеточного лейкоза; рака головы и шеи; (первичного) гепатоцеллюлярного рака (рака печени) взрослых; лимфомы Ходжкина взрослых; лимфомы Ходжкина детей; лимфомы Ходжкина во время беременности; рака гортани; гипофарингеального рака; гипоталамуса и глиомы зрительного пути детей; внутриглазной меланомы; карциномы островковых клеток (эндокринной части поджелудочной железы); саркомы Капоши; рака почки; рака гортани; рака гортани детей; острого лимфобластного лейкоза взрослых; острого лимфобластного лейкоза детей; острого миелоидного лейкоза взрослых; острого миелоидного лейкоза детей; хронического лимфоцитарного лейкоза; хронического миелогенного лейкоза; волосато-клеточного лейкоза; рака губы и полости рта; (первичного) рака печени взрослых; (первичного) рака печени детей; мелкоклеточного рака легких; мелкоклеточного рака легких; острого лимфобластного лейкоза взрослых; острого лимфобластного лейкоза детей; хронического лимфоцитарного лейкоза; связанной со СПИДом лимфомы; (первичной) лимфомы центральной нервной системы; кожной Т-клеточной лимфомы; лимфомы Ходжкина взрослых; лимфомы Ходжкина детей; лимфомы Ходжкина во время беременности; неходжкинской лимфомы взрослых; неходжкинской лимфомы детей; неходжкинской лимфомы во время беременности; первичной лимфомы центральной нервной системы; макроглобулинемии Вальденстрема; рака молочной железы мужчин; злокачественной мезотелиомы взрослых; злокачественной мезотелиомы детей; злокачественной тимомы; медуллобластомы детей; внутриглазной меланомы; карциномы из клеток Меркеля; злокачественной мезотелиомы; метастатического плоскоклеточного рака шеи неизвестного происхождения; синдрома множественной эндокринной неоплазии детей; множественной миеломы/плазмноклеточного новообразования; фунгоидного микоза; миелодиспластических синдромов; хронического миелогенного лейкоза; острого миелоидного лейкоза детей; множественной миеломы; хронических миелопролиферативных нарушений; рака полости носа и околоносовых пазух; рака носоглотки; рака носоглотки детей; нейробластомы; неходжкинской лимфомы взрослых; неходжкинской лимфомы детей; неходжкинской лимфомы во время беременности; мелкоклеточного рака легких; рака полости рта детей; рака полости рта и губы; рака ротоглотки; остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости; рака яичников детей; эпителиального рака яичников; опухоли зародышевых клеток яичников; опухоли яичников с низким злокачественным потенциалом; рака поджелудочной железы; рака поджелудочной железы детей; рака островковых клеток поджелудочной железы; рака параназального синуса и полости носа; рака парашитовидной железы; рака полового члена; феохромоцитомы; опухолей шишковидной железы и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей детей; опухолей гипофиза; новообразования плазматических клеток/множественной миеломы; плевропульмональной бластомы; беременности и рака молочной железы; беременности и лимфомы Ходжкина; беременность и неходжкинской лимфомы; первичной лимфомы центральной нервной системы; первичного рака печени взрослых; первичного рака печени детей; рака предстательной

железы; почечно-клеточного рака (рака почки); почечно-клеточного рака детей; переходноклеточного рака таза и мочеочника; ретинобластомы; рабдомиосаркомы детей; рак слюнных желез; рака слюнных желез детей; саркомы семейства опухолей Юинга; саркомы Капоши; саркомы (остеосаркомы)/злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей; саркомы, рабдомиосаркомы детей; саркомы мягких тканей взрослых; саркомы мягких тканей детей; синдрома Сезари; рака кожи; рака кожи детей; рака кожи (меланомы); рака кожи из клеток Меркеля; мелкоклеточного рака легких; рака тонкой кишки; саркомы мягких тканей взрослых; саркомы мягких тканей детей; метастатического плоскоклеточного рака шеи неизвестного происхождения; рака желудка (рака желудочно-кишечного тракта); рака желудка (рака желудочно-кишечного тракта) детей; супратенториальные первичных нейроэктодермальных опухолей детей; кожной Т-клеточной лимфомы; рака яичка; тимомы детей; злокачественной тимомы; рака щитовидной железы; рака щитовидной железы детей; переходноклеточного рака почечной лоханки и мочеочника; гестационной трофобластной опухоли; рак неизвестной первичной локализации детей; необычных видов рака детей; переходноклеточного рака мочеочника и почечной лоханки; рака уретры; саркомы матки; рака влагалища; глиомы зрительного пути и гипоталамуса детей; рака вульвы; макроглобулинемии Вальденстрема; опухоль Вильмса и нейроэндокринной опухоли. Метастазы вышеупомянутых видов рака также можно лечить в соответствии со способами, описанными в данном документе.

[00376] В варианте осуществления рак представляет собой рак предстательной железы или нейроэндокринную опухоль.

[00377] В варианте осуществления рак представляет собой PSMA-положительный рак. В одном варианте осуществления PSMA-положительный рак представляет собой рак предстательной железы.

[00378] Эффективность лечения определяют в сочетании с любым известным способом диагностики или лечения конкретного рака. Облегчение одного или более симптомов рака указывает на то, что соединение или комплекс обеспечивает клиническую пользу.

[00379] Соединение или комплекс можно вводить в комбинации с по меньшей мере одной дополнительной противораковой терапией, включая химиотерапию, лучевую и/или иммуноонкологическую терапию. Другое противораковое средство терапии можно вводить в любом порядке с по меньшей мере одним дополнительным противораковым средством терапии, например, одновременно, последовательно или отдельно.

[00380] Используемый в данном документе термин «лечение рака» включает без ограничения обращение, облегчение или ингибирование прогрессирования рака или симптомов или состояний, ассоциированных с раком. «Лечение рака» также включает повышение выживаемости у субъекта. Выживаемость необязательно повышается по меньшей мере на 1, 2, 3, 6 или 12 месяцев или по меньшей мере на 2, 3, 4, 5 или 10 лет по сравнению с выживаемостью, которую можно было бы ожидать без лечения цитотоксическим средством или композицией, как описано в данном документе. «Лечение

рака» также включает уменьшение массы опухоли и/или уменьшение опухоли. Необязательно опухолевая масса и/или опухолевая нагрузка снижается на по меньшей мере 5, 10, 25, 50, 75 или 100% после лечения цитотоксическим средством или композицией, как описано в данном документе. «Лечение рака» также включает снижение агрессивности, степени злокачественности и/или инвазивности опухоли.

[00381] Настоящая заявка также включает способ ингибирования пролиферативной активности в клетке, включающий введение эффективного количества одного или более соединений или комплексов по настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата в клетку. Настоящая заявка также включает применение одного или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата для ингибирования пролиферативной активности в клетке, а также применение одного или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата для получения лекарственного препарата для ингибирования пролиферативной активности в клетке. Настоящая заявка дополнительно включает одно или более соединений, одно или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват для применения для ингибирования пролиферативной активности в клетке. В одном варианте осуществления одно или более соединений или комплексов содержат радионуклид для применения в терапии, необязательно ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{66}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{111}In , ^{153}Gd , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{198}Au , ^{99}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{103}Pd , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{177}Lu , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{227}Th , ^{32}P , ^{161}Tb , ^{33}P , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}Tl , ^{119}Sb , $^{58\text{m}}\text{Co}$ или ^{161}Ho . В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов представляют собой ^{111}In . В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов представляют собой ^{177}Lu .

[00382] Настоящая заявка также включает способ визуализации ткани у субъекта путем введения эффективного количества для визуализации одного или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата для применения в визуализации у субъекта, нуждающегося в этом, и применения методики визуализации для обнаружения испускаемых гамма-лучей.

[00383] Настоящая заявка также включает применение одного или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата для применения в визуализации для визуализации ткани, а также применение одного или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, содержащих радионуклид, для применения в визуализации для получения лекарственного препарата для визуализации ткани. Настоящая заявка дополнительно включает одно или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, содержащие радионуклид для применения в визуализации для применения в визуализации ткани. В некоторых вариантах осуществления применение дополнительно включает применение методики визуализации для обнаружения испускаемых гамма-лучей. В одном варианте

осуществления одно или более соединений или комплексов содержат радионуклид для применения в визуализации, необязательно ^{99m}Tc , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{195m}Pt , ^{191m}Pt , ^{193m}Pt , ^{117m}Sn , ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F , ^{203}Pb или ^{123}I . В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов представляют собой ^{111}In . В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов представляют собой ^{177}Lu .

[00384] Настоящая заявка также включает способ диагностики рака у субъекта путем введения эффективного количества для диагностики одного или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата у субъекта, нуждающегося в этом, и применения методики визуализации для обнаружения испускаемых гамма-лучей. Настоящая заявка также включает применение одного или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата для диагностики рака у субъекта, а также применение одного или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата для диагностики рака. Настоящая заявка дополнительно включает одно или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, содержащие радионуклид для применения в визуализации для диагностики рака. В некоторых вариантах осуществления применение дополнительно включает применение методики визуализации для обнаружения испускаемых гамма-лучей. В одном варианте осуществления одно или более соединений или комплексов по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемая соль и/или сольват содержат радионуклид для применения в визуализации, необязательно ^{99m}Tc , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{195m}Pt , ^{191m}Pt , ^{193m}Pt , ^{117m}Sn , ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F или ^{123}I . В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов представляют собой ^{111}In . В некоторых вариантах осуществления один или более радионуклидов представляют собой ^{177}Lu .

[00385] В некоторых вариантах осуществления при лечении заболевания или нарушения, такого как рак, или визуализации ткани или диагностики рака, имеется большее поглощение соединений или комплекса по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата в клетках-мишенях, тканях и/или органах по сравнению с нецелевыми клетками, тканями и/или органами. В некоторых вариантах осуществления при лечении заболевания или нарушения, такого как рак, или визуализации ткани или диагностики рака, имеется большее поглощение соединений или комплекса по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата в клетках-мишенях, тканях и/или органах по сравнению с нецелевыми клетками, тканями и/или органами и по сравнению с другими идентичными соединениями или комплексами, за исключением наличия расщепляемого(ых) фрагмента(ов) в соединениях или комплексах по настоящей заявке.

[00386] Для минимизации экспозиции радионуклидов на нормальные органы и преднамеренного расщепления радиолиганда до метаболитов, которые с меньшей

вероятностью накапливаются в клетках, экспрессирующих нецелевые рецепторы, авторы настоящего изобретения ввели расщепляемый линкер в соединение радиолиганда.

[00387] В варианте осуществления эффективные количества варьируют в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и/или вес субъекта. В дополнительном варианте осуществления количество данного соединения или комплекса, которое будет соответствовать эффективному количеству, будет варьироваться в зависимости от факторов, таких как данное соединение или комплекс, фармацевтический состав, путь введения, тип состояния, заболевания или нарушения, личность субъекта, подлежащего лечению, и т.п., но, тем не менее, может быть обычно определено специалистом в данной области техники. В варианте осуществления эффективное количество представляет собой количество, которое после лечения им проявляется в виде улучшения или уменьшения любого симптома заболевания.

[00388] В варианте осуществления соединение или комплекс вводят по меньшей мере один раз в неделю. Однако в другом варианте осуществления соединение или комплекс вводят субъекту приблизительно один раз в две недели, три недели или один месяц. В другом варианте осуществления соединение или комплекс вводят от приблизительно одного раза в неделю до приблизительно одного раза в день. В другом варианте осуществления соединение или комплекс вводят 2, 3, 4, 5 или 6 раз в день. Продолжительность периода лечения зависит от множества факторов, таких как тяжесть заболевания, нарушения или состояния, возраст субъекта, концентрация и/или активность соединений по настоящей заявке и/или их комбинация. Также следует понимать, что эффективная доза соединения или комплекса, применяемого для лечения, может увеличиваться или уменьшаться в течение конкретного режима лечения. Изменения в дозировке могут возникать и становиться очевидными с помощью стандартных диагностических анализов, известных в данной области техники. В некоторых случаях требуется хроническое введение. Например, соединение или комплекс вводят субъекту в количестве и в течение периода, достаточного для лечения субъекта.

[00389] В варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее. В другом варианте осуществления субъект представляет собой человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой отличное от человека животное. В варианте осуществления субъект представляет собой собаку. В одном варианте осуществления субъект представляет собой кошку. Соответственно, соединения, способы и применения по настоящей заявке относятся к заболеваниям, нарушениям и состояниям как человека, так и животных.

[00390] Дозировка соединения или комплекса по настоящей заявке варьируется в зависимости от многих факторов, таких как фармакодинамические свойства соединения, способ введения, возраст, состояние здоровья и вес реципиента, природа и степень выраженности симптомов, частота лечения и тип сопутствующего лечения, если таковое имеется, и скорость клиренса соединения у субъекта, подлежащего лечению. Специалист в данной области техники может определить подходящую дозировку на основе

вышеуказанных факторов. В некоторых вариантах осуществления соединения или комплекс по настоящей заявке вводят первоначально в подходящей дозировке, которая корректируется по мере необходимости в зависимости от клинического ответа. Дозировки, как правило, выбирают для поддержания уровня соединения по настоящей заявке в сыворотке крови от около 0,01 мкг/см³ до около 1000 мкг/см³ или от около 0,1 мкг/см³ до около 100 мкг/см³. В качестве иллюстративного примера, пероральные дозы одного или более соединений по настоящей заявке будут находиться в диапазоне от около 1 мг в день до около 1000 мг в день для взрослого человека, предпочтительно от около 1 мг в день до около 500 мг в день, более предпочтительно от около 1 мг в день до около 200 мг в день. Для парентерального введения типичное количество составляет от около 0,001 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 1 мг/кг или от около 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг. Для перорального введения репрезентативное количество составляет от около 0,001 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 1 мг/кг или от около 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг. Для введения в форме суппозитория репрезентативное количество составляет от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг или от около 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг.

IV. Способы получения соединений по настоящей заявке

[00391] Соединения и/или комплексы по настоящей заявке или соединения-компараторы могут быть получены с помощью различных способов синтеза. Выбор конкретных структурных признаков и/или заместителей может влиять на выбор одного способа по сравнению с другим. Выбор конкретного способа получения данного соединения и/или комплексов по настоящей заявке или соединений-компараторов I находится в компетенции специалиста в данной области техники. Некоторые исходные материалы для получения соединений по настоящей заявке доступны из коммерческих химических источников. Другие исходные материалы, например, как описано ниже, легко получают из доступных предшественников с использованием простых превращений, которые хорошо известны в данной области техники.

[00392] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или соединение-компаратор получают полностью или частично с использованием твердофазного пептидного синтеза (SPPS) или методик фазового связывания в растворе, известных в данной области техники, например, с использованием методик синтеза, описанных в Stewart and Young, 1984, Solid Phase Synthesis, Second Edition, Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.; Fields and Noble, 1990, "Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluorenylmethyloxycarbonyl amino acids," Int. J. Pept. Protein Res. 35:161-214; Geysen et al., 1987, J. Immunol. Methods 102:259-274.

[00393] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в SPP N α -защищенная линкерная группа, такая как трет-бутоксикарбонильная (Boc) или 9-флуоренилметилоксикарбонильная (Fmoc) аминокислотная линкерная группа, активируется в α -карбониле и связывается с незащищенной функциональной группой N α твердофазной подложки. Вновь добавленную N α -защищенную линкерную группу затем

снимают защиту и при необходимости связывают со следующей N α -защищенной линкерной группой до последней стадии расщепления. Специалисту в данной области техники будет понятно, что химический состав стадии связывания, снятия защиты и конечного расщепления линкера с твердофазной подложки зависит от выбора α N-защитной группы. В некоторых вариантах осуществления расщепление осуществляют обработкой кислотой, например трифторуксусной кислотой (TFA), необязательно в присутствии реагентов-акцепторов, таких как триизопропилсилан. В некоторых вариантах осуществления, когда α N-защитная группа представляет собой Fmoc, расщепление в кислоте также приведет к снятию защиты с боковых цепей.

[00394] Следовательно, в иллюстративном варианте осуществления соединения формулы I или соединений-компараторов получают с использованием химии твердофазного пептидного синтеза флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc), известной в данной области техники. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или их фрагменты получают, вручную или с использованием автоматизированного многофазного синтезатора пептидов с использованием смолы Ванга, амида Rink-MBHA или эквивалентной смолы и производных Fmoc-защищенной линкерной группы с подходящей защитой боковых цепей, таких как Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Lys(Mtt)-OH, Fmoc-Aib-OH, Fmoc-Nle-OH, Fmoc-8-амино-3,6-диоксаоктановая кислота (Fmoc-OEG-OH), Fmoc-транексамовая кислота (Fmoc-Trx-OH), Fmoc-Glu-OtBu, моно-трет-бутиловый сложный эфир октадекандиовой кислоты, моно-трет-бутиловый сложный эфир нонадекандиовой кислоты, моно-трет-бутиловый сложный эфир эйкозандиовой кислоты и моно-трет-бутиловый сложный эфир тетрадекандиовой кислоты. Смолу подвергают набуханию с использованием подходящего растворителя, такого как комбинация дихлорметана (DCM) и (DMF). Перед каждой стадией связывания основно-неустойчивую N α -защитную группу Fmoc отщепляют от защищенных по Fmoc линкерных групп с использованием подходящего основания, такого как пиперидин, в подходящем растворителе, таком как DMF, в течение времени расщепления для расщепления защитной группы Fmoc, например, около 10-15 минут. Затем смолу промывают подходящим растворителем, таким как DMF, например, для удаления пиперидина. Избыточное количество Fmoc-линкерной группы (например, от 4 до 8 молярного эквивалента) затем связывают с использованием связывающих средств, известных в данной области техники, например, N, N'-диизопропилкарбодиимида (DIC) и этилцианогидроксииминоацетата (Охута, например, Охута Pure®) или (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyBOP) и (1-гидроксибензотриазола (HOBt), в подходящем растворителе, таком как DMF, в течение от около 1 до около 2 часов, а затем дополнительно промывают подходящим растворителем, таким как DMF. Стадию связывания повторяют

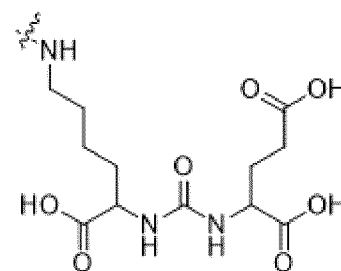
один раз для каждой линкерной группы.

[00395] При необходимости метилтретилную (Mtt) группу линкерной группы Fmoc-Lys(Mtt)-ОН (т.е. N- α -Fmoc-N- ϵ -4-метилтретил-L-лизин) или удаленный остаток Lys(Mtt) в фрагменте линкера удаляют путем обработки группы или остатка гексафторизопропанолом (HFIP) в подходящем растворителе, таком как дихлорметан (DCM) (например, около 30% об./об.), в течение подходящего количества времени, например, около 1 часа, с последующей промывкой смолы подходящим растворителем и повторением обработки HFIP в DCM с окончательной промывкой DCM после обработки.

[00396] После связывания соединение формулы I, соединение-компаратор или его фрагмент отщепляют от твердой фазы путем обработки подходящей кислотой, например, трифторуксусной кислотой (TFA), и, необязательно, в присутствии триалкилсилана, такого как триизопропилсилан (TIP), и воды, а затем осаждают подходящим растворителем, таким как диэтиловый эфир. Продукт растворяют в подходящем растворителе, таком как вода и ацетонитрил, и очищают с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC), такой как обращенно-фазовая HPLC, с использованием подходящего растворителя или смеси растворителей, такой как вода с ацетонитрилом и TFA с возрастающим градиентом ацетонитрила. Соответствующие фракции проверяют с помощью аналитической UPLC. Фракции, содержащие чистые целевые соединения, объединяют и лиофилизируют.

[00397] Хелатирующая группа, такая как DOTA, конъюгирована с линкерным фрагментом, например, ϵ -амином остатка лизина линкерного фрагмента или линкерного фрагмента, присоединенного к опухолесвязывающей группе и/или группе, усиливающей циркуляцию, с использованием химического состава активного сложного эфира, известного в данной области техники. Например, DOTA объединяют с линкерным фрагментом в присутствии основания, такого как амин.

[00398] Опухолесвязывающая группа или ее производное могут быть синтезированы с помощью способов, известных в данной области техники, или являются коммерчески



доступными. Например, опухолесвязывающая группа ϵ KuE, может быть синтезирована путем объединения смолы Ванга, загруженной соответствующим образом защищенным лизином, и соответствующим образом защищенного глутамата, предварительно активированного 4-нитрофенилхлорформиадом, в подходящем растворителе, таком как CH_2Cl_2 , при низких температурах, таких как около 0°C , в присутствии подходящего основания, такого как N, N-диизопропилэтиламин (DIEA).

[00399] Хелатные группы могут быть синтезированы с помощью способов,

известных в данной области техники, или являются коммерчески доступными. Например, DOTA доступна от Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури, США).

[00400] В некоторых вариантах осуществления, когда линкер содержит триазол (т.е. X^3 представляет собой триазол), триазольное кольцо вводят в линкерную группу путем взаимодействия подходящего соединения-предшественника азида с подходящим соединением-предшественником ацетилена с использованием условий клик-реакции (например, *Tetrahedron* 2016, 72, 5257–5283; *Tetrahedron* 2016, 72, 6136–6141).

[00401] Образование требуемой соли соединения достигается с использованием стандартных методик. Например, нейтральное соединение обрабатывают кислотой или основанием в подходящем растворителе, и образовавшуюся соль выделяют фильтрованием, экстракцией или любым другим подходящим способом.

[00402] Образование сольватов будет варьироваться в зависимости от соединения и сольвата. Как правило, сольваты получают путем растворения соединения в соответствующем растворителе и выделения сольвата путем охлаждения или использования антирастворителя. Сольват обычно высушивают или подвергают азеотропной перегонке в условиях окружающей среды. Выбор подходящих условий для образования конкретного сольвата может быть сделан специалистом в данной области техники. Примерами подходящих растворителей являются этанол, вода и т.п. Когда вода является растворителем, молекула называется «гидратом». Образование сольватов соединений по настоящей заявке будет варьироваться в зависимости от соединения и сольвата. Как правило, сольваты получают путем растворения соединения в соответствующем растворителе и выделения сольвата путем охлаждения или использования антирастворителя. Сольват обычно высушивают или подвергают азеотропной перегонке в условиях окружающей среды. Выбор подходящих условий для образования конкретного сольвата может быть сделан специалистом в данной области техники.

[00403] При осуществлении всех способов, описанных в данном документе, следует понимать, что, где это уместно, подходящие защитные группы будут добавлены к различным реагентам и промежуточным соединениям и впоследствии удалены из них таким образом, который будет легко понятен специалисту в данной области техники. Обычные способы применения таких защитных групп, а также примеры подходящих защитных групп описаны, например, в “Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999). Также следует понимать, что превращение группы или заместителя в другую группу или заместитель путем химических манипуляций может быть проведено на любом промежуточном или конечном продукте на пути синтеза к конечному продукту, в котором возможный тип превращения ограничен только присущей несовместимостью других функциональных групп, переносимых молекулой на этой стадии, с условиями или реагентами, используемыми при превращении. Такие присущие несовместимости и способы их обхода путем проведения соответствующих превращений и стадий синтеза в подходящем порядке будут легко

понятны специалисту в данной области техники. Примеры превращений приведены в данном документе, и следует понимать, что описанные превращения не ограничиваются только общими группами или заместителями, для которых приведены примеры превращений. Ссылки и описания других подходящих трансформаций приведены в “Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations” R.C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Ссылки и описания других подходящих реакций описаны в учебниках по органической химии, например, “Advanced Organic Chemistry”, March, 4th ed. McGraw Hill (1992) or, “Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill, (1994). Методики очистки промежуточных продуктов и конечных продуктов включают, например, прямую и обращенно-фазовую хроматографию на колонне или вращающейся пластине, перекристаллизацию, дистилляцию и жидкостно-жидкостную или твердо-жидкостную экстракцию, что будет легко понятно специалисту в данной области техники.

[00404] Следующие неограничивающие примеры иллюстрируют настоящую заявку.

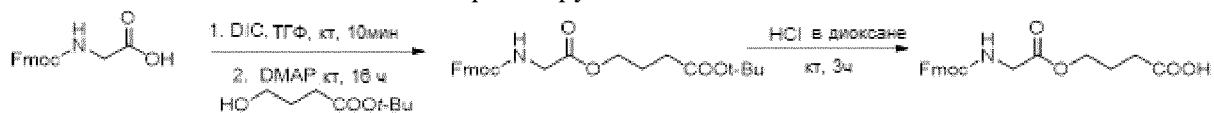
ПРИМЕРЫ

А. СИНТЕЗ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ФОРМУЛЫ I

Общие способы

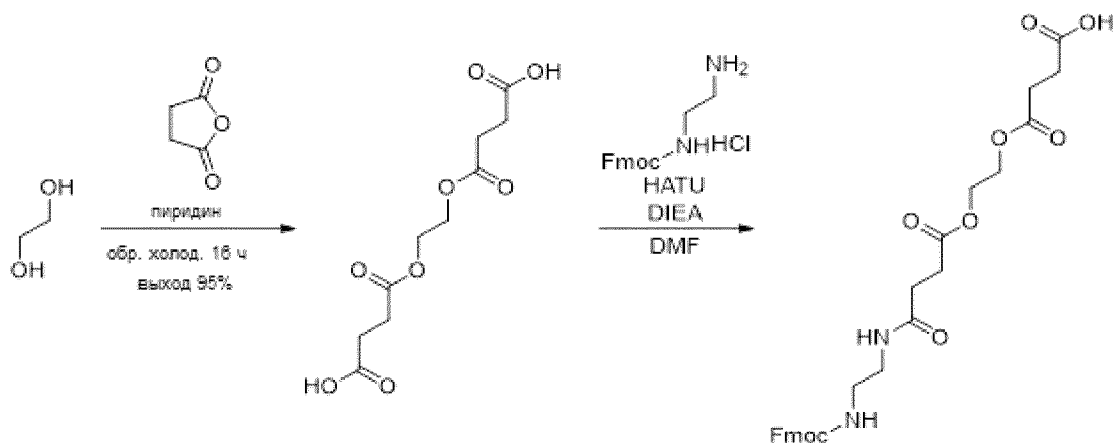
Синтез иллюстративных фрагментов линкерных групп

Синтез защищенной линкерной группы ESL1



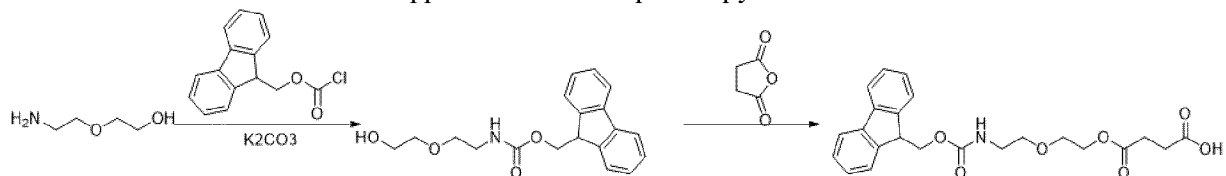
[00405] Смесь Fmoc-Gly-OH (2,45 г, 8,25 ммоль) и DIC (1,04 г, 8,25 ммоль) в THF (15 мл) перемешивали при комнатной температуре (к.т.) в течение 10 мин. перед добавлением DMAP (67 мг, 0,55 ммоль) и трет-бутил-4-гидроксибутаноата (880 мг, 5,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель удаляли с помощью ротационного испарителя, а неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (EA) (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением сложноэфирного промежуточного соединения (1,6 г, выход 75%) в виде твердого вещества белого цвета. Промежуточное сложноэфирное соединение (1,6 г, 3,65 ммоль) растворяли в HCl/диоксане (2,5 М, 5 мл) и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой HPLC с получением Fmoc-защищенной карбоновой кислоты ESL1 (800 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез защищенного фрагмента линкерной группы ESL2



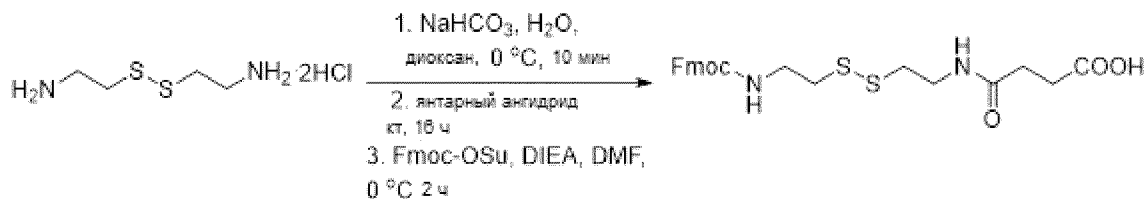
Смесь янтарного ангидрида (2,0 г, 20 ммоль) и этиленгликоля (0,5 мл, 10 ммоль) в пиридине (1,6 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного дикислотного промежуточного соединения в виде масла (2,9 г, чистота: 50%, выход 61%). Смесь такого промежуточного соединения (975 мг, 3,72 ммоль), моно-Fmoc этилендиамина гидрохлорида (1 г, 3,1 ммоль), HBTU (1,78 г, 5,58 ммоль) и DIEA (2,6 мл, 15,5 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением защищенной карбоновой кислоты ESL2 (320 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез защищенного фрагмента линкерной группы ESL3

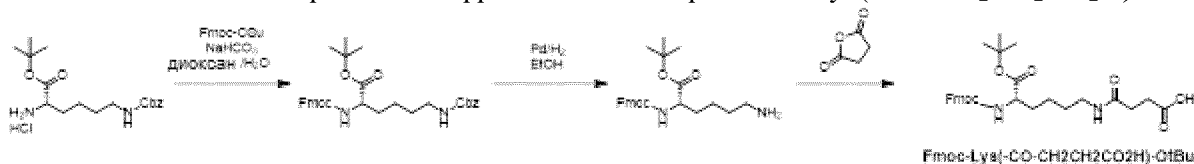


[00406] Раствор Fmoc-Cl (630 мг, 6 ммоль) и 2-(2-аминоэтокс)этанол (1,3 г, 5 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям добавляли к раствору K₂CO₃ (1,4 г, 10 ммоль) в H₂O (10 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Органическую фазу отделяли и промывали H₂O (20 мл) 3 раза, затем концентрировали. Полученный остаток растворяли в метил-трет-бутиловом эфире (20 мл) и повторно концентрировали. Неочищенный продукт смешивали с н-гексаном (20 мл) и охлаждали до -20 °С, центрифугировали. Осадок промывали н-гексаном и сушили под вакуумом при 35 °С с получением 2-(Fmoc-2-аминоэтокс)этанольного промежуточного соединения (1,1 г) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали напрямую без дополнительной очистки. К раствору такого промежуточного соединения (1,1 г, 3,4 ммоль) и DMAP (83 мг, 0,68 ммоль) в DCM (20 мл) по каплям добавляли раствор янтарного ангидрида (680 мг, 6,8 ммоль) в DCM (10 мл). Полученный реакционный раствор перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением защищенной карбоновой кислоты ESL3 (800 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

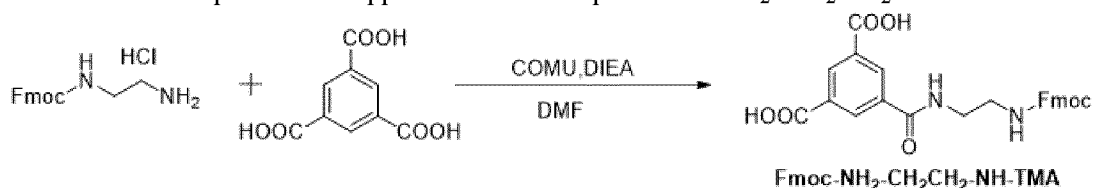
Синтез фрагмента защищенной линкерной группы линкера SSL1



[00407] К раствору 2,2'-дитиобис(этиламин)дигидрохлорида (2,25 г, 10 ммоль) в H_2O (10 мл) при 0°C добавляли NaHCO_3 (2,52 г, 30 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. перед добавлением диоксана (100 мл) и янтарного ангидрида (1 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, затем по каплям добавляли раствор Fmoc-OSu (3,4 г, 10 ммоль) и DIEA (3,3 мл) в DMF (10 мл) при 0°C . Конечную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали H_2O (100 мл) 3 раза и сушили над Na_2SO_4 , затем концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением SSL1 (1,5 г) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез иллюстративного фрагмента линкера Fmoc-Lys(-CO-CH₂CH₂CO₂H)-OtBu

[00408] Раствор H-Lys(Cbz)-OtBu·HCl (5 г, 13,5 ммоль), Fmoc-OSu (3,8 г, 11,25 ммоль) и NaHCO_3 (3,4 г, 40,5 ммоль) в диоксане (45 мл) и H_2O (15 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь экстрагировали EA (50 мл) 3 раза, объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением Fmoc-Lys(Cbz)-OtBu (6,5 г, выход 95%) в виде твердого вещества белого цвета. К раствору Fmoc-Lys(Cbz)-OtBu (3,0 г, 5,4 ммоль) в EtOH (20 мл) и AcOH (2 мл) добавляли Pb/C (150 мг) в атмосфере водорода. Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и фильтровали, фильтрат концентрировали с получением Fmoc-Lys-OtBu (2,0 г) в виде твердого вещества. К раствору Fmoc-Lys-OtBu (2,7 г, 4,8 ммоль) и янтарного ангидрида (0,48 г, 4,8 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DIEA (1,24 г, 9,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем концентрировали и очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением Fmoc-Lys(-CO-CH₂CH₂CO₂H)-OtBu (800 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез иллюстративного фрагмента линкера Fmoc-NH₂-CH₂CH₂-NH-TMA

[00409] К раствору гидрохлорида моно-Fmoc этилендиамина (2,0 г, 6,2 ммоль) в

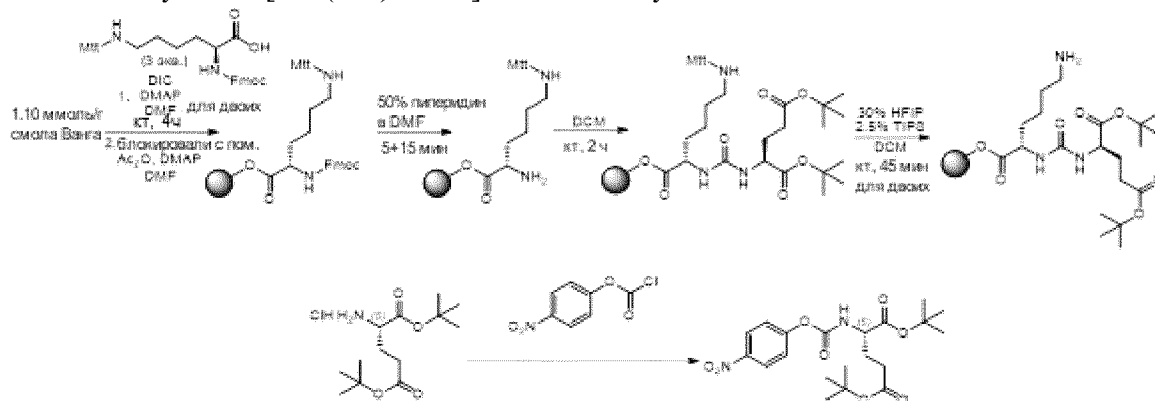
DMSO (30 мл) добавляли тримезиновую кислоту (ТМА) (1,36 г, 6,6 ммоль), COMU (3,2 г, 7,4 ммоль) и DIEA (3,2 г, 24,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, затем разбавляли этилацетатом (100 мл) и экстрагировали H₂O (100 мл) 3 раза. К объединенной фазе H₂O добавляли HCl (водн.) для доведения pH до 6 и осаждения продукта. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали H₂O (100 мл) 3 раза с получением Fmoc-NH₂-CH₂CH₂-NH-TMA (1,0 г) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез и характеристика пептидов

Протокол твердофазного синтеза пептидов

[00410] В качестве смолы использовали смолу Ванга (загрузка 1,1 ммоль/г). Используемые Fmoc-защищенные аминокислотные производные, если специально не указано иное, являлись стандартными рекомендованными: Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Lys(Mtt)-OH, Fmoc-8-амино-3,6-диоксаоктановая кислота (Fmoc-OEG-OH), Fmoc-транексамовая кислота (Fmoc-Trx-OH), Fmoc-Glu-OtBu, Fmoc-3-(2-нафтил)-L-аланин (Fmoc-2-Nal-OH) и т.д. Другие используемые реагенты включали DOTA-трис(трет-бутиловый эфир), пальмитиновую кислоту, моно-трет-бутиловый сложный эфир октадекандиовой кислоты, моно-трет-бутиловый сложный эфир эйкозандиовой кислоты и т.д.

Получение [Glu(tBu)-OtBu]-мочевина-Lys-смола Ванга



[00411] Смолу Ванга (загрузка 1,1 ммоль/г, 5,0 ммоль) подвергали набуханию с помощью DCM (50 мл) в реакционном сосуде SPPS с барботированием N₂ в течение 30 мин. Смолу сливали и промывали DMF (50 мл) 3 раза. В отдельной колбе смесь Fmoc-Lys(Mtt)-OH (15 ммоль), DIC (15 ммоль) и DMAP (0,5 ммоль) в DMF (60 мл) перемешивали в течение 15 мин. при комнатной температуре перед переносом в указанный выше реакционный сосуд. Полученную смесь барботировали N₂ в течение 4 ч, затем дренировали и промывали DMF (50 мл) 6 раз с последующим добавлением DMF (60 мл), уксусного ангидрида (50 ммоль) и DMAP (0,50 ммоль). Полученную смесь барботировали N₂ в течение 2 ч, затем сливали и смолу промывали DMF (50 мл) 6 раз. Для удаления Fmoc полученную смолу обрабатывали 20% пиперидином в DMF (60 мл) в течение 10 минут, и

эту стадию повторяли один раз. Полученную смолу промывали DMF (50 мл) 6 раз. В отдельной колбе к раствору соли гидрохлорида ди-трет-бутилового эфира L-глутаминовой кислоты (3,1 г, 10,5 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформиата (2 г, 10 ммоль) в DMF (80 мл) при 0°C по каплям добавляли DIEA (3,65 мл, 21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин., затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 30 мин. перед переносом в указанный выше реакционный сосуд SPPS. Реакционную смесь смешивали с N₂, барботируя в течение 1 ч, затем смолу сливали и промывали DMF (50 мл) 6 раз. Для удаления группы Mtt смолу обрабатывали раствором 30% HFIP/2,5%TIPS в DCM (60 мл) с барботированием N₂ в течение 45 мин. Эту стадию повторяли один раз и конечную смолу промывали DMF (50 мл) 6 раз и использовали в качестве исходной смолы для сборки PSMA-связывающих пептидов.

Стандартный твердофазный синтез пептидов

Протокол сборки

[00412] Синтез проводили с использованием химии на основе Fmoc вручную.

Поэтапную сборку проводили следующим образом:

[00413] 1) Предварительно подвергнуть набуханию смолу с помощью DCM и DMF

[00414] 2) Удалить группу Fmoc с помощью 20% пиперидина; 2 обработки, по 10 мин. каждая

[00415] 3) Промыть смолу DMF с удалением пиперидина

[00416] 4) Добавить Fmoc-аминокислоту (1 ммоль), PyBOP (1 ммоль), HOBT (0,2 ммоль) и DMF (5 мл) в реакционный сосуд, содержащий 0,20 ммоль смолы, с последующим добавлением DIEA (2 ммоль), полученную смесь перемешивали с помощью барботирования азотом в течение 1-2 ч.

[00417] 5) Слить смолу и промыть смолу DMF

[00418] 6) При необходимости защитную группу Mtt N-эпсилон-лизина можно удалить путем обработки смолы 30% (об./об.) HFIP в DCM в течение 1 ч два раза; слить смолу и промыть ее DCM и DMF

[00419] 7) При необходимости линкер Fmoc-NHCH₂CH₂-NH-TMA предварительно активировали путем смешивания с DIC и HOSu в DMF в молярном соотношении 1 : 2 : 2 до конечной концентрации 0,20 М и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Активированный линкер (0,25 экв. на замену смолы) переносили на пептидную смолу, и смесь смешивали с барботированием N₂ в течение 1 ч. Эту стадию повторяли дважды, каждый с 0,125 экв. (до замещения смолы) активированного линкера.

[00420] 8) Окончательную промывку проводили с помощью DMF (3 раза), DCM (3 раза) и MeOH (3 раза) соответственно.

Состояние расщепления и очистка смолы

[00421] После завершения твердофазной сборки пептида смолу промывали DCM, затем подвергали 1,5-3 ч обработке TFA/TIS/H₂O (95:2,5:2,5, об./об./об.). Смолу отфильтровывали и промывали один раз TFA, объединенный фильтрат обрабатывали метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЕ) с осаждением неочищенного пептида из раствора.

Осадок собирали центрифугированием и промывали 3 раза диэтиловым эфиром, а затем растворяли в минимальном количестве DMF с получением прозрачного раствора. Неочищенный раствор пептида DMF очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной HPLC (Waters Delta Prep 4000) с использованием колонки с обращенной фазой C18. Подвижные фазы: А: 0,1% TFA H₂O; В: 0,1% TFA ацетонитрил (ACN). Соответствующие фракции анализировали с помощью аналитической UPLC. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали.

Последующая твердофазная димеризация пептидов в растворе

[00422] Изофталевою кислоту предварительно активировали путем смешивания с DIC и HOSu в DMF в молярном соотношении 1 : 2 : 2 до конечной концентрации 0,20 М и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Активированную изофталевою кислоту (1,0 экв.) переносили в раствор пептида (2,2 экв.) в DMSO с DIEA (5 экв.), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли 1-2 капли концентрированного раствора NH₄OH перед подачей на очистку с помощью обращенно-фазовой HPLC.

Условия для LC-MS

[00423] Прибор: Agilent prime-6125B_2LCMS

[00424] Колонка: Boltimate EXT C18 CoreShell 4,6×50 мм, 2,7 мкм

[00425] Обнаружение: УФ (254 нм 214 нм 280 нм) и МС (ESI, от 100 до 1000 а.е.м.)

[00426] Подвижная фаза: А: H₂O (0,05% муравьиная кислота); В: ACN (0,05% муравьиная кислота)

[00427] Скорость потока: 2,0 мл/мин.

[00428] Температура колонки: 45 °С

[00429] Градиент: от 10% до 95% В в течение 1,5 мин., затем 95% В в течение 1,0 мин.

Условия для аналитической HPLC

[00430] Прибор: WATERS ARC UPLC

[00431] Колонка: XBridge BEH, пептид BEH, C18, 3,5 мкм, 2,1 мм x 150 мм

[00432] Обнаружение: УФ 254 нм, 214 нм, 280 нм

[00433] Подвижная фаза: А: H₂O (0,1% TFA); В: ACN (0,1% TFA)

[00434] Температура колонки: 40 °С

[00435] Скорость потока: 0,6 мл/мин.

[00436] Градиент:

Время (мин.)	0	1	11	13	13,5	15
А %	90	90	5	5	90	90
В %	10	10	95	95	10	10

Радиохимические способы

Синтез комплекса ¹²⁵I

[00437] К 38 мкл иллюстративного соединения или соединения-компаратора в

растворе (20 мкМ в 100 мМ рН 7,5 фосфата натрия) добавляли раствор Na^{125}I (2,0 мКи, Perkin Elmer), затем добавляли 14 мкл раствора хлорамина-Т (свежие 500 мкМ в 100 мМ рН 7,5 фосфата натрия). Полученный раствор хорошо перемешивали, затем оставляли при комнатной температуре в течение 5 мин. перед добавлением 2 мкл раствора аскорбата натрия (свежие 50 мМ в H_2O). Полученный неочищенный продукт перемешивали при комнатной температуре в течение 2 мин. перед загрузкой в картридж Oasis HLB (10 мг) для очистки. Картридж сначала промывали 0,80 мл x 3 H_2O , затем продукт элюировали 0,40 мл x 3 80% водным этанолом. Фракции анализировали с помощью радио-TLC на полиамидной пленке с использованием метанола и 1М ацетата аммония в качестве подвижной фазы (об./об.: 4:1) и обнаруживали с помощью Mini Scan (Eckert & Ziegler Radiopharma Inc.). Выбранные фракции объединяли и разбавляли 1% BSA и 5 мг/мл натрия аскорбатсодержащего натрий-фосфатного буфера с рН 7,5 в количестве 100 мМ до конечной активности ~ 50-100 мКи/мл. Аликвотные продукты хранили при $-80\text{ }^\circ\text{C}$ до их использования для анализа связывания радиолиганда и выдерживали в течение 4 недель после синтеза.

[00438] ^{125}I -С-8 комплекс получали с использованием вышеуказанного протокола
Синтез комплекса ^{177}Lu

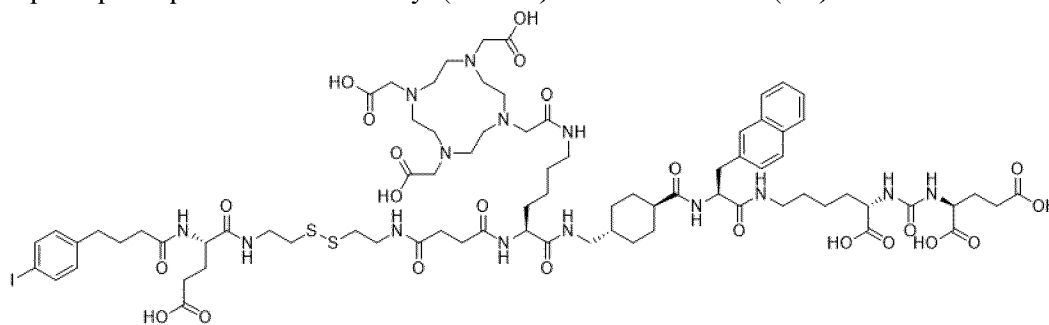
[00439] К 0,5 М буферу NaOAc (20-50 мкл, рН=4,5) добавляли 4 мкл иллюстративного соединения или соединения-компаратора в исходном растворе DMSO (2000 мкМ) и 2 мКи ^{177}Lu (ITM Isotope Technologies Munich), полученную смесь нагревали до $95\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 15 мин. Полученный продукт анализировали с помощью радио-TLC и радио-HPLC (колонка: Shim-pack GIST, 5 мкм 4,6*150 мм; буфер А: 0,2% муравьиной кислоты, раствор в H_2O ; буфер В: 0,1% муравьиной кислоты, в ацетонитриле; скорость потока: 1 мл/мин.; градиент: 0-5 мин: от 10% В до 95% В; затем 5-8 мин.: 95% В).

[00440] Комплексы ^{177}Lu по настоящей заявке получали с использованием аналогичных протоколов, как описано выше.

Синтез иллюстративных соединений формулы I

[00441] Следующие иллюстративные соединения формулы I получали с использованием вышеуказанных способов.

Пример 1. 4pIBA-Glu-SSL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (I-1)

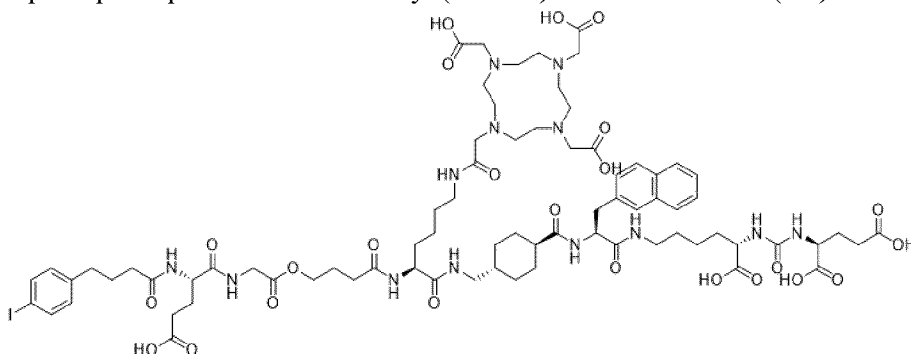


[00442] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 1805,86 г/моль

[00443] Определяют посредством LC-MS: $(\text{M}+2\text{H})^{2+}$: 903,3; $(\text{M}+3\text{H})^{3+}$: 602,8

[00444] Чистота на основе UPLC (214 нм): 98,8%

Пример 2. 4pIBA-Glu-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (I-2)

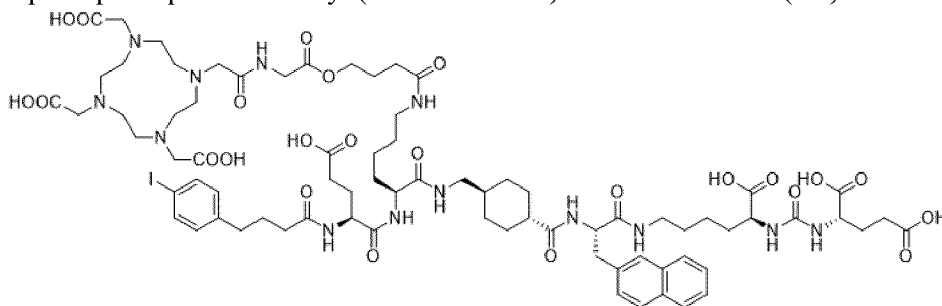


[00445] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 1714,67 г/моль

[00446] Определяют посредством LC-MS: $(M+2H)^{2+}$: 858,3; $(M+3H)^{3+}$: 572,5

[00447] Чистота на основе UPLC (214 нм): 97,4%

Пример 3. 4pIBA-Glu-Lys(-ESL1-DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (I-3)

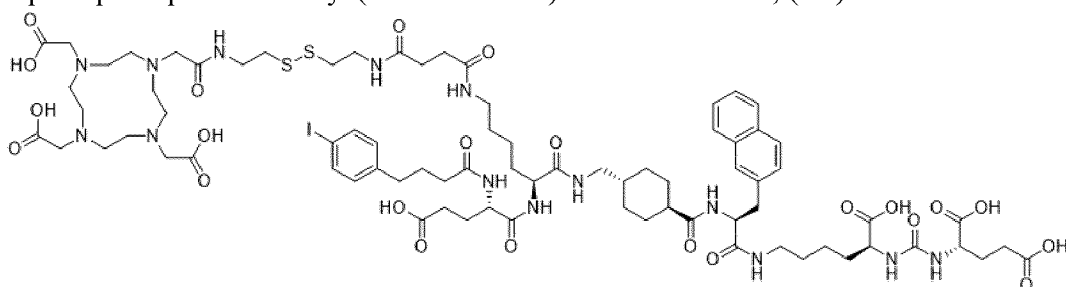


[00448] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 1714,67 г/моль

[00449] Определяют посредством LC-MS: $(M+2H)^{2+}$: 858,4; $(M+3H)^{3+}$: 572,4

[00450] Чистота на основе UPLC (214 нм): 95,5%

Пример 4. 4pIBA-Glu-Lys(-SSL1-DOTA)-Trx-2Nal-eKuE, (I-4)

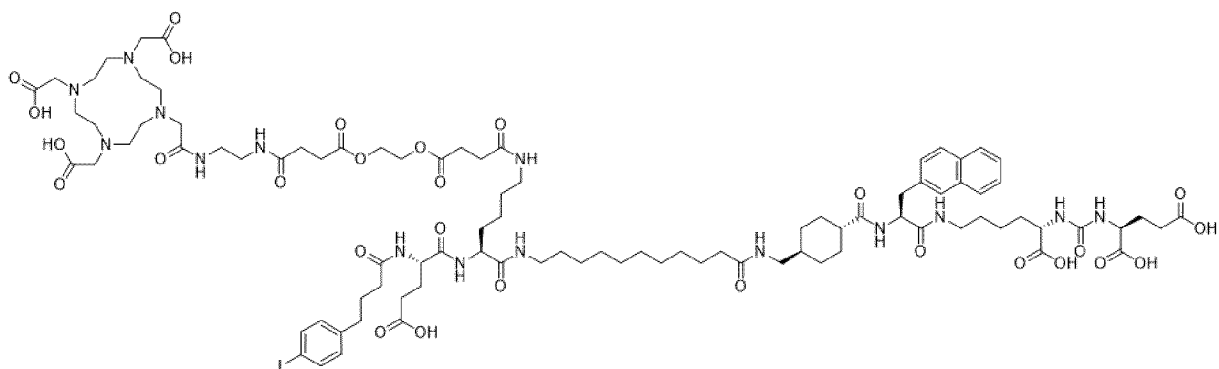


[00451] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 1805,86 г/моль

[00452] Определяют посредством LC-MS: $(M+2H)^{2+}$: 903,8; $(M+3H)^{3+}$: 602,8

[00453] Чистота на основе UPLC (214 нм): 96,8%

Пример 5. 4pIBA-Glu-Lys(-ESL2-DOTA)-Aun-Trx-2Nal-eKuE (I-5)

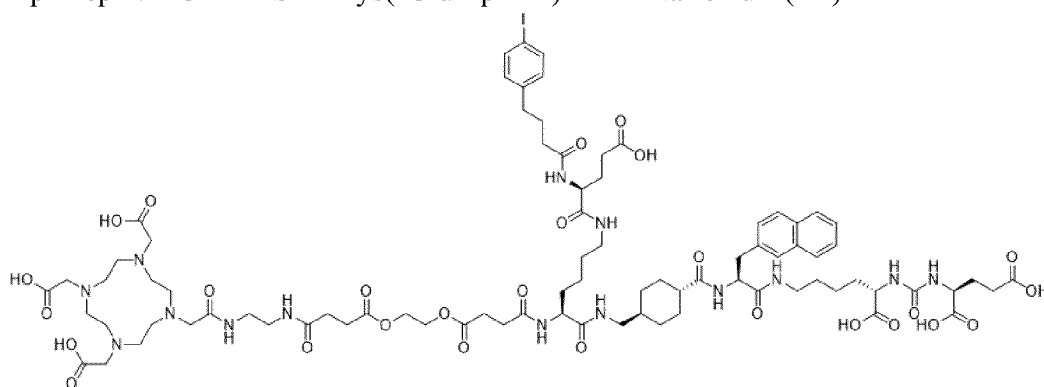


[00454] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2041,1 г/моль

[00455] Определяют посредством LC-MS: (M+3H)³⁺: 681,2

[00456] Чистота на основе UPLC (214 нм): 98,3%

Пример 6. DOTA-ESL2-Lys(-Glu-4pIBA)-Trx-2Nal-eKuE (I-6)

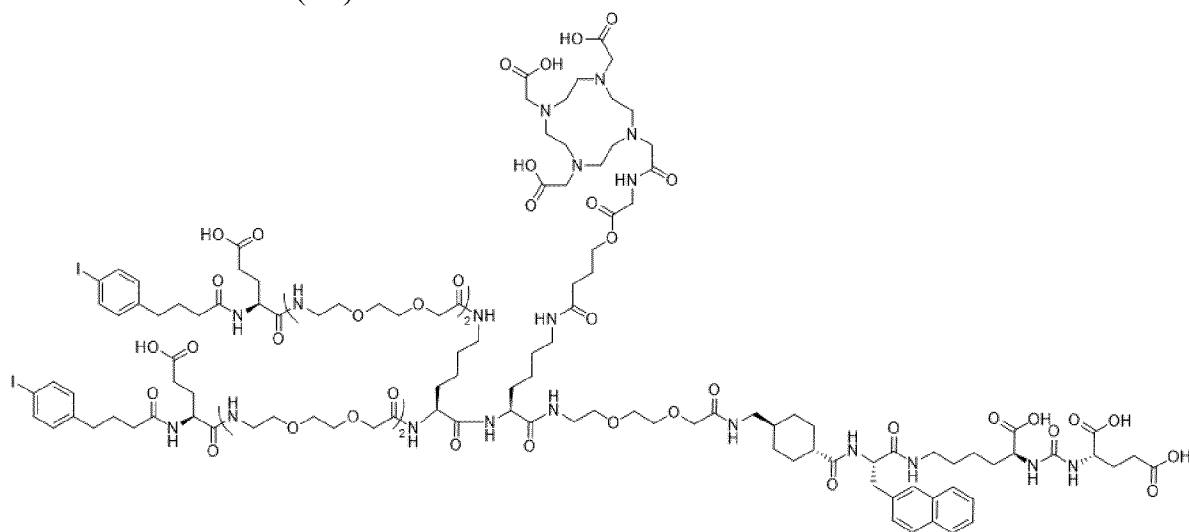


[00457] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 1857,81 г/моль

[00458] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 929,8; (M+3H)³⁺: 620,3

[00459] Чистота на основе UPLC (214 нм): 97,13%

Пример 7. 4pIBA-Glu-OEG-OEG-Lys(-OEG-OEG-Glu-4pIBA)-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-7)

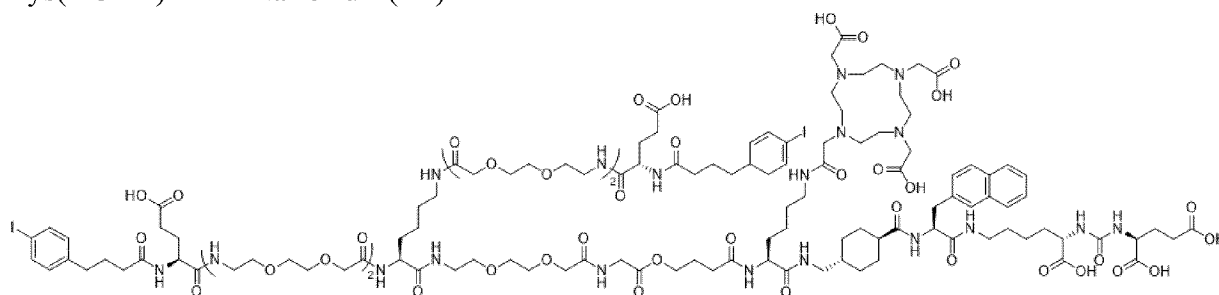


[00460] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2969,84 г/моль

[00461] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1486,4; (M+3H)³⁺: 991,6

[00462] Чистота на основе UPLC (214 нм): 98,7%

Пример 8. 4pIBA-Glu-OEG-OEG-Lys(-OEG-OEG-Glu-4pIBA)-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (I-8)

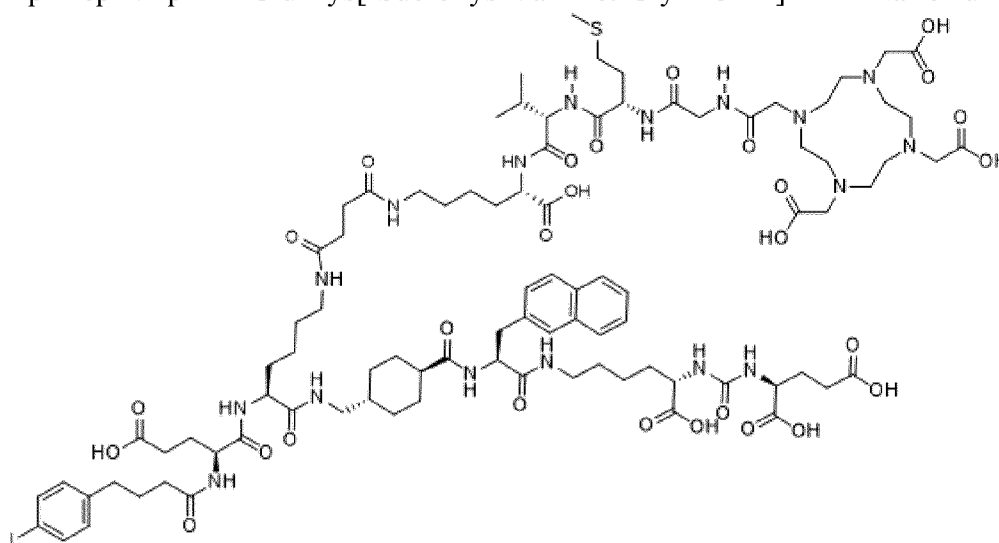


[00463] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2969,84 г/моль

[00464] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1485,5; (M+3H)³⁺: 990,5

[00465] Чистота на основе UPLC (214 нм): 98,9%

Пример 9. 4pIBA-Glu-Lys[-Suc-eLys-Val-Met-Gly-DOTA]-Trx-2Nal-eKuE (I-9)

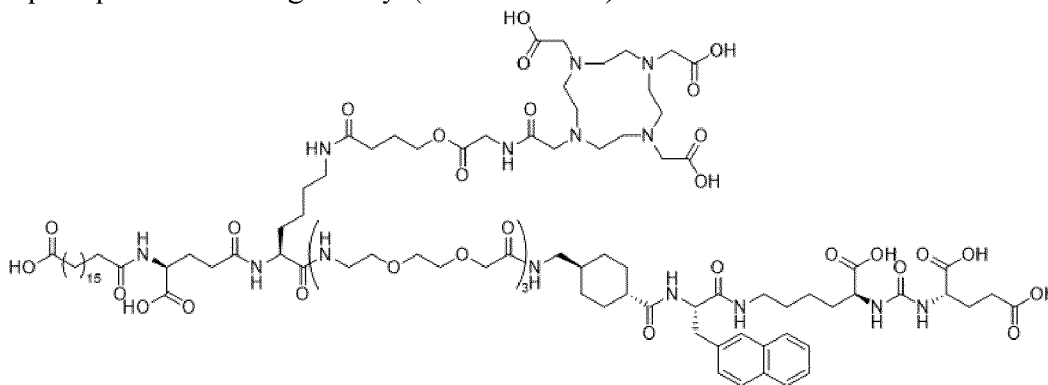


[00466] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2087,16 г/моль

[00467] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1044,4; (M+3H)³⁺: 696,5

[00468] Чистота на основе UPLC (214 нм): 96,5%

Пример 10. HO-C18-gGlu-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-10)

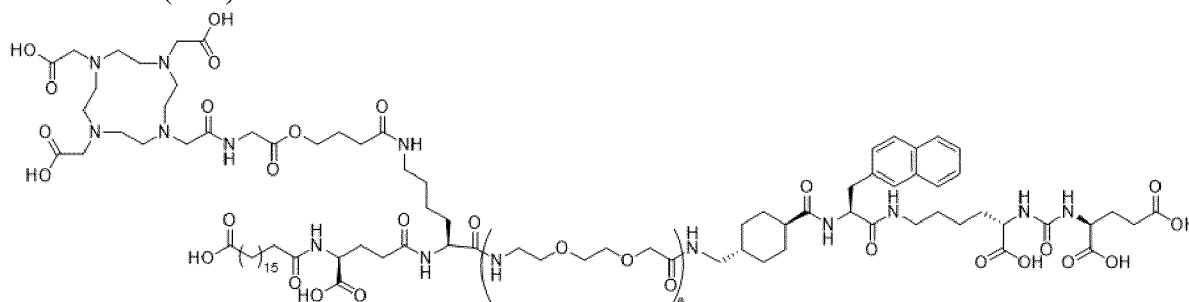


[00469] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2174,51 г/моль

[00470] Определяют посредством LC-MS: (M+3H)³⁺: 725,7; (M+4H)⁴⁺: 544,6

[00471] Чистота на основе UPLC (214 нм): 97,1%

Пример 11. HO-C18-gGlu-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-11)

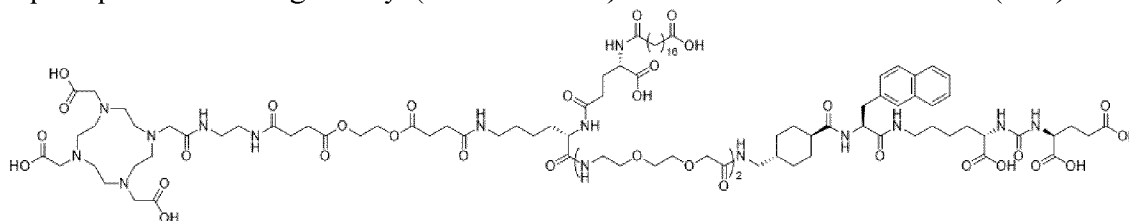


[00472] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2610,00 г/моль

[00473] Определяют посредством LC-MS: (M+3H)³⁺: 870,7; (M+4H)⁴⁺: 653,4; (M+5H)⁵⁺: 523,0

[00474] Чистота на основе UPLC (214 нм): 100%

Пример 12. HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-12)

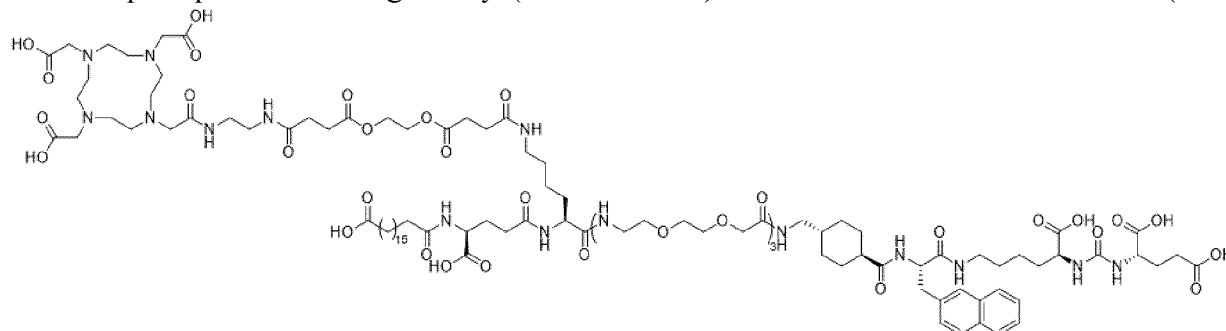


[00475] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2172,50 г/моль

[00476] Определяют посредством LC-MS: (M+3H)³⁺: 724,9; (M+4H)⁴⁺: 544,0

[00477] Чистота на основе UPLC (214 нм): 95,3%

Пример 13. HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-13)

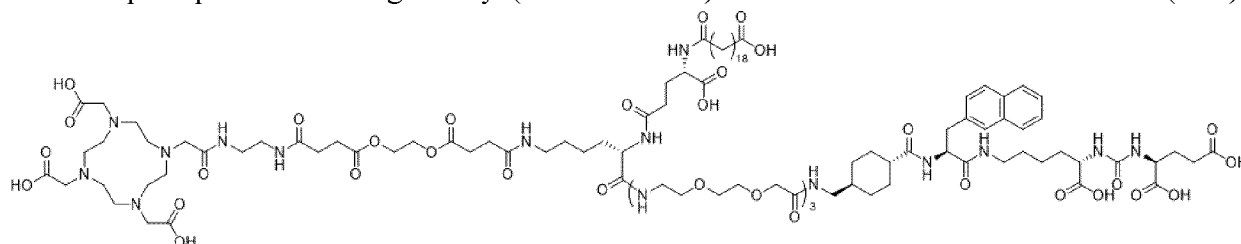


[00478] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2317,55 г/моль

[00479] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1159,3; (M+3H)³⁺: 773,3; (M+4H)⁴⁺: 580,4

[00480] Чистота на основе UPLC (214 нм): 96,6%

Пример 14. HO-C20-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-14)

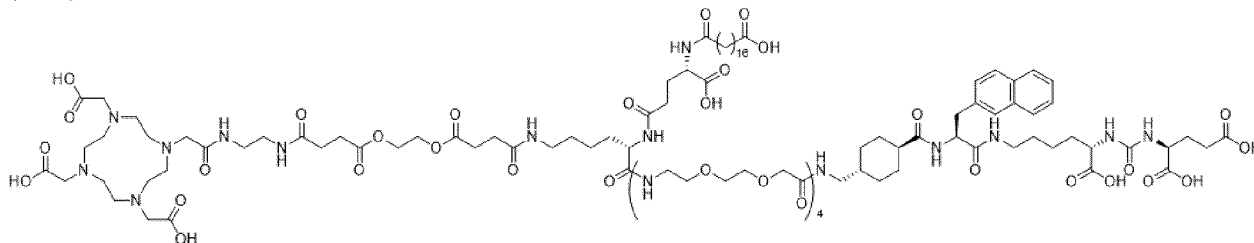


[00481] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2345,71 г/моль

[00482] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1173,6; (M+3H)³⁺: 782,6;
(M+4H)⁴⁺: 587,3

[00483] Чистота на основе UPLC (214 нм): 99,2%

Пример 15. HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-15)

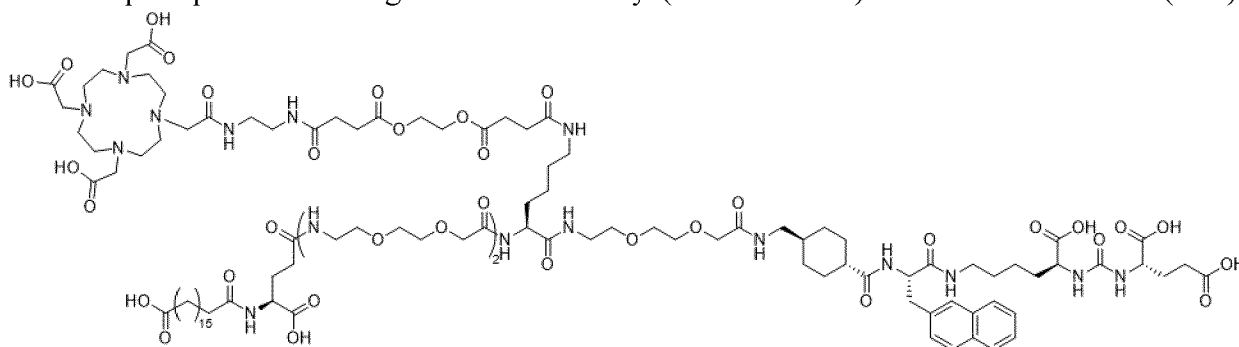


[00484] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2462,81 г/моль

[00485] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1232,0; (M+3H)³⁺: 821,7;
(M+4H)⁴⁺: 616,6

[00486] Чистота на основе UPLC (214 нм): 99,6%

Пример 16. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-16)

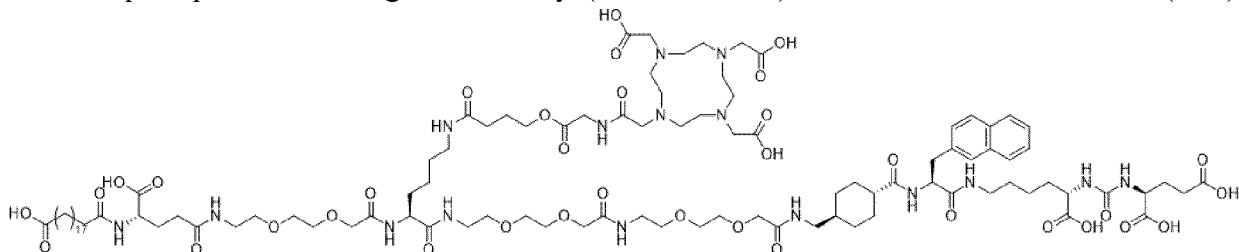


[00487] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2317,65 г/моль

[00488] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1159,3; (M+3H)³⁺: 773,3;
(M+4H)⁴⁺: 580,4

[00489] Чистота на основе UPLC (214 нм): 96,6%

Пример 17. HO-C20-gGlu-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-17)

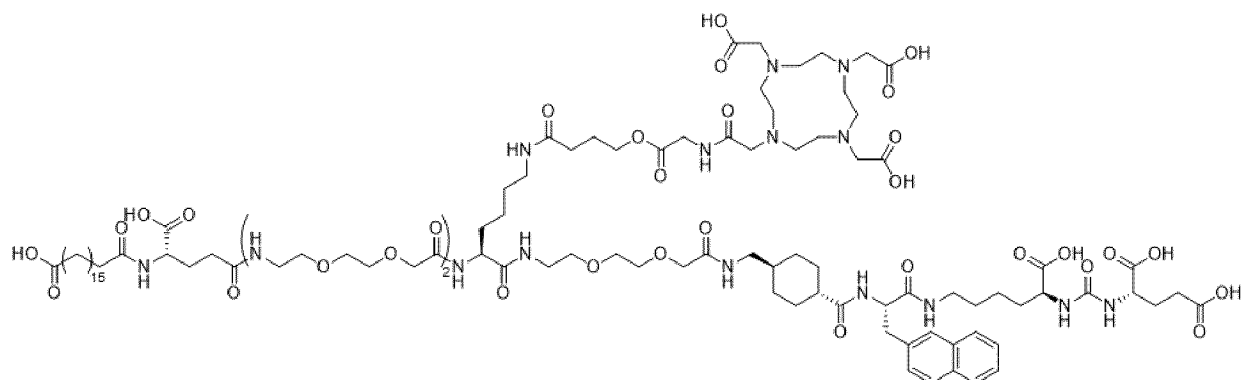


[00490] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2202,57 г/моль

[00491] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1101,8; (M+3H)³⁺: 735,0;
(M+4H)⁴⁺: 551,7

[00492] Чистота на основе UPLC (214 нм):

Пример 18. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-18)

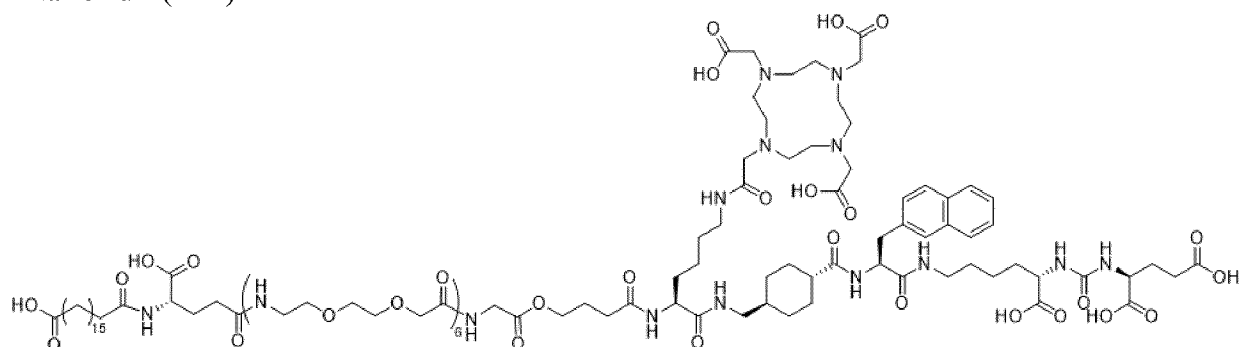


[00493] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2173,51 г/моль

[00494] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1087,8; (M+3H)³⁺: 725,7;
(M+4H)⁴⁺: 544,6

[00495] Чистота на основе UPLC (214 нм): 96,6%

Пример 19. HO-C18-glu-OEG-OEG-OEG-OEG-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (I-19)

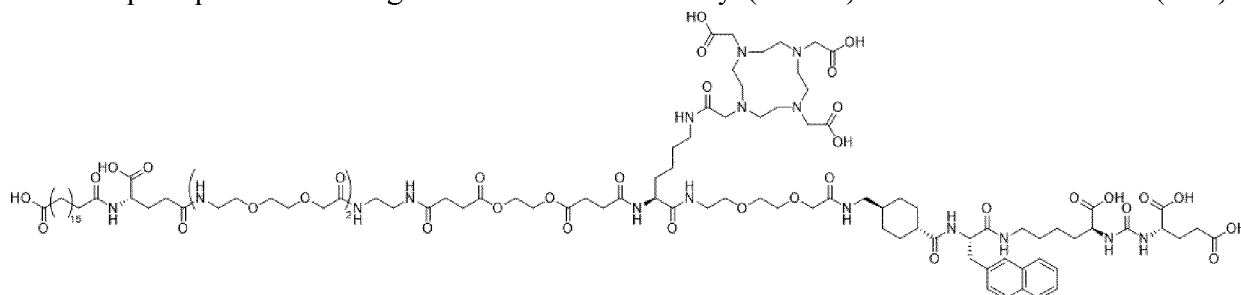


[00496] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2610,00 г/моль

[00497] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1306,0; (M+3H)³⁺: 870,7;
(M+4H)⁴⁺: 653,3

[00498] Чистота на основе UPLC (214 нм): 99,3%

Пример 20. HO-C18-glu-OEG-OEG-ESL2-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-20)

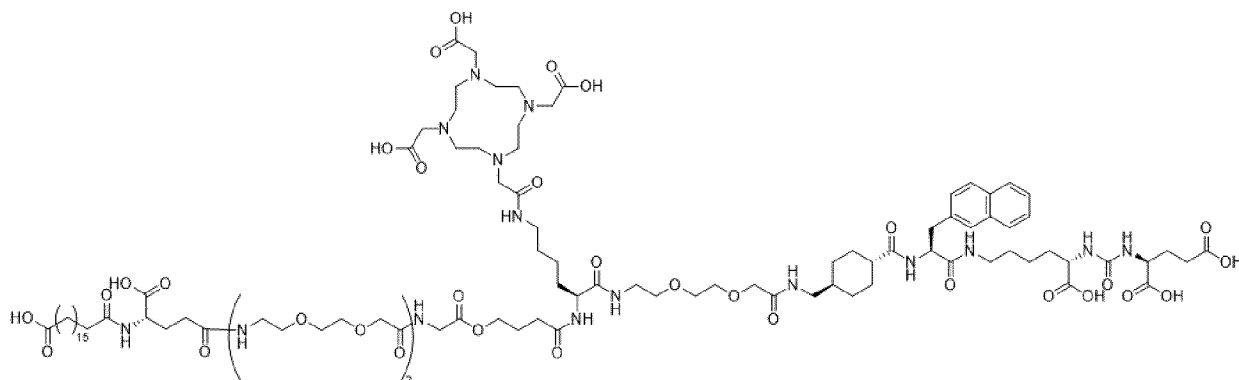


[00499] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2317,65 г/моль

[00500] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1159,4; (M+3H)³⁺: 773,4

[00501] Чистота на основе UPLC (214 нм): 97,1%

Пример 21. HO-C18-glu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-21)

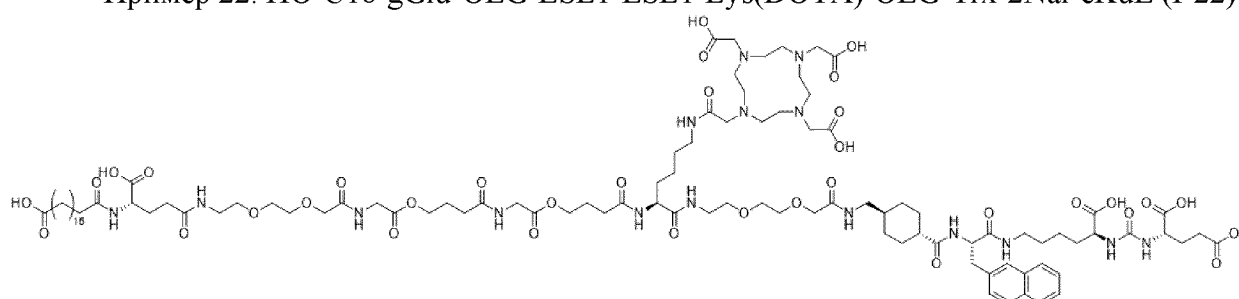


[00502] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2174,51 г/моль

[00503] Определяют посредством LC-MS: $(M+2H)^{2+}$: 1087,8; $(M+3H)^{3+}$: 725,7

[00504] Чистота на основе UPLC (214 нм): 98,4%

Пример 22. HO-C18-glu-OEG-ESL1-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-22)

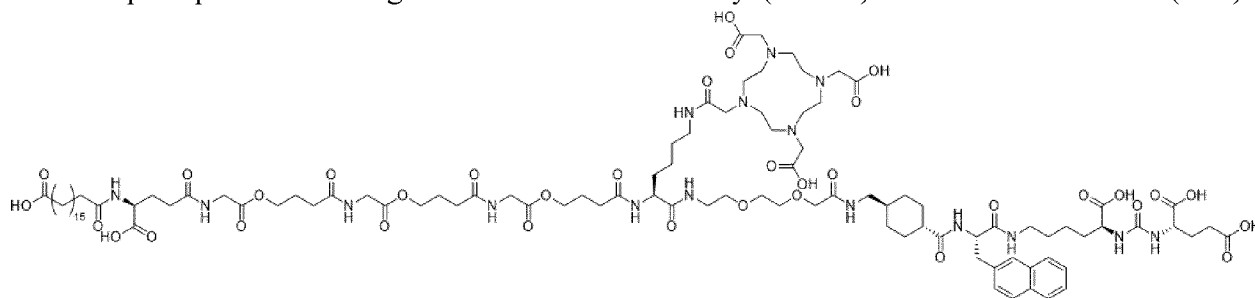


[00505] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2172,50 г/моль

[00506] Определяют посредством LC-MS: $(M+2H)^{2+}$: 1087,1; $(M+3H)^{3+}$: 725,0

[00507] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 23. HO-C18-glu-ESL1-ESL1-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-23)

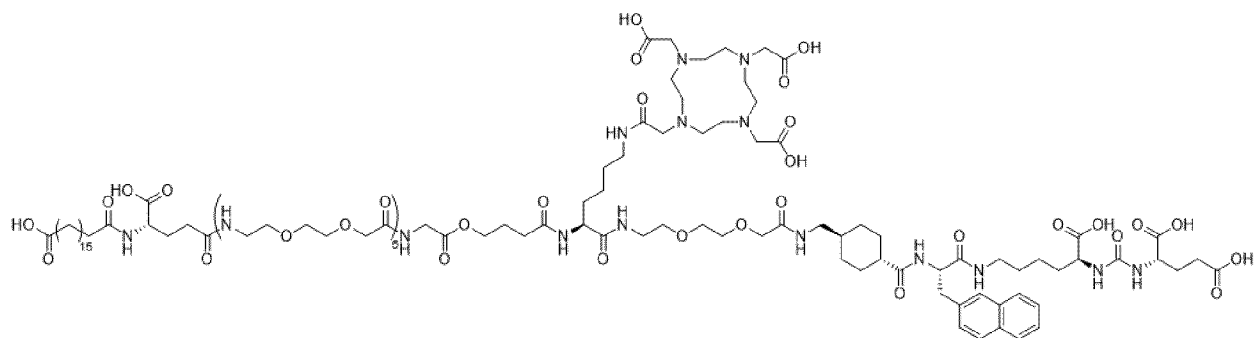


[00508] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2170,48 г/моль

[00509] Определяют посредством LC-MS: $(M+2H)^{2+}$: 1086,0; $(M+3H)^{3+}$: 724,4

[00510] Чистота на основе UPLC (214 нм): 97,7%

Пример 24. HO-C18-glu-OEG-OEG-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-24)

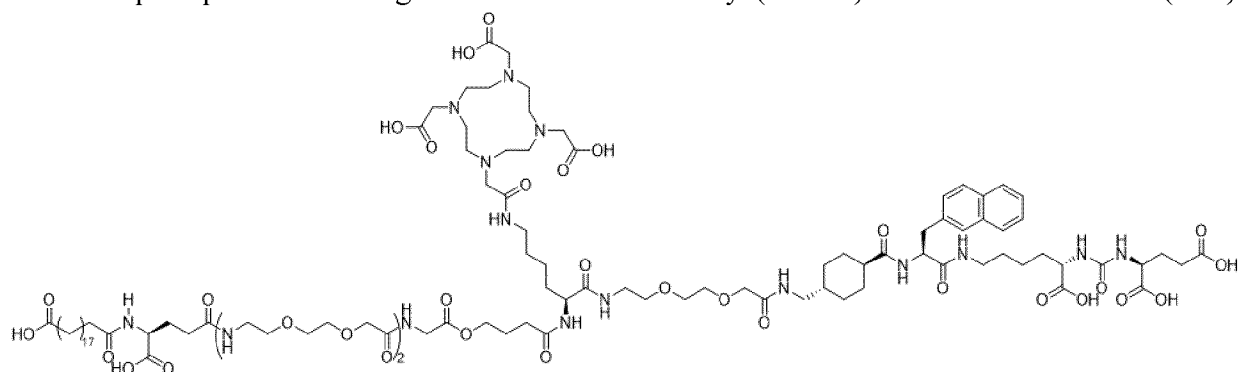


[00511] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2609,99 г/моль

[00512] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1305,3; (M+3H)³⁺: 870,8;
(M+4H)⁴⁺: 653,4

[00513] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 25. HO-C20-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-25)

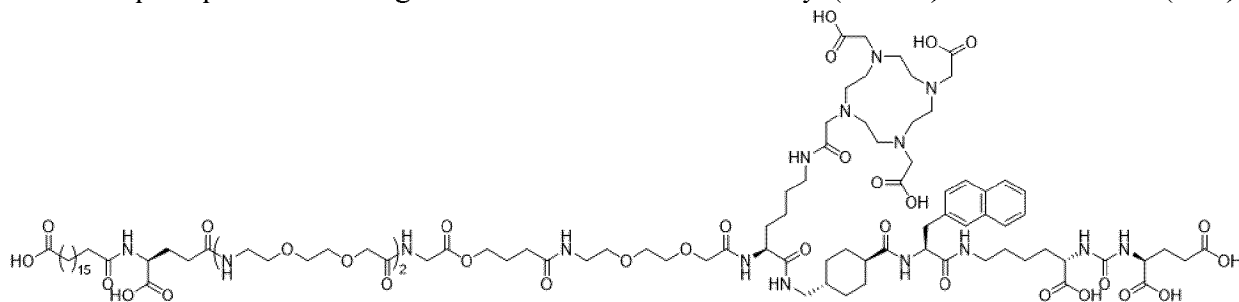


[00514] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2202,57 г/моль

[00515] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1101,8; (M+3H)³⁺: 735,0

[00516] Чистота на основе UPLC (214 нм): 98,8%

Пример 26. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (I-26)

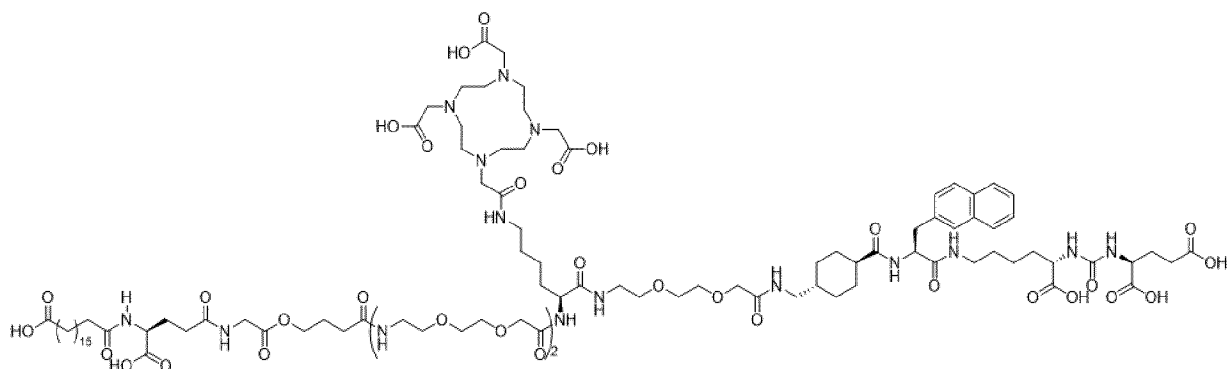


[00517] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2174,51 г/моль

[00518] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1087,8; (M+3H)³⁺: 725,6

[00519] Чистота на основе UPLC (214 нм): 94,0%

Пример 27. HO-C18-gGlu-ESL1-OEG-OEG-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-27)

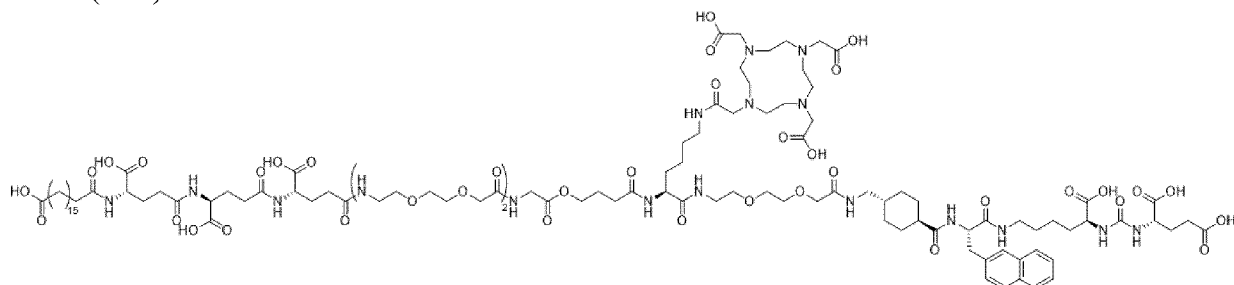


[00520] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2174,51 г/моль

[00521] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1087,6; (M+3H)³⁺: 725,7

[00522] Чистота на основе UPLC (214 нм): 95,6%

Пример 28. HO-C18-gGlu-gGlu-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-28)

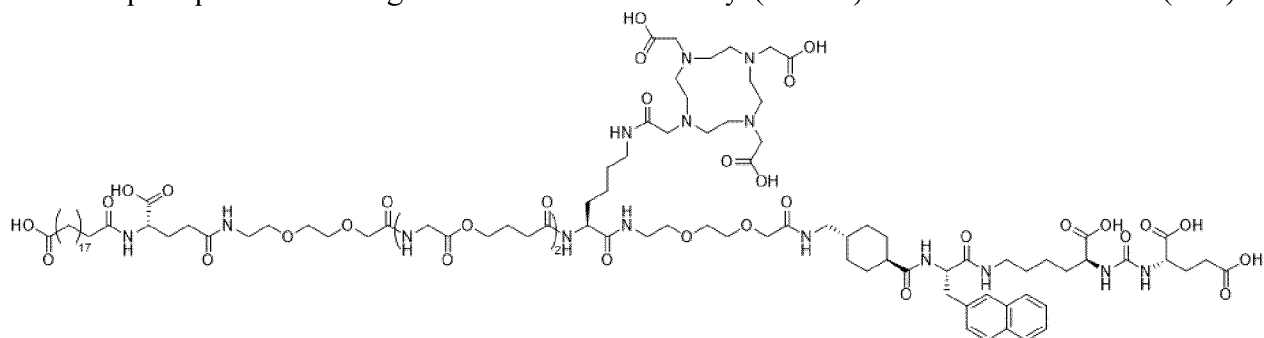


[00523] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2432,74 г/моль

[00524] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1217,2; (M+3H)³⁺: 811,8

[00525] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 29. HO-C20-gGlu-OEG-ESL1-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-29)

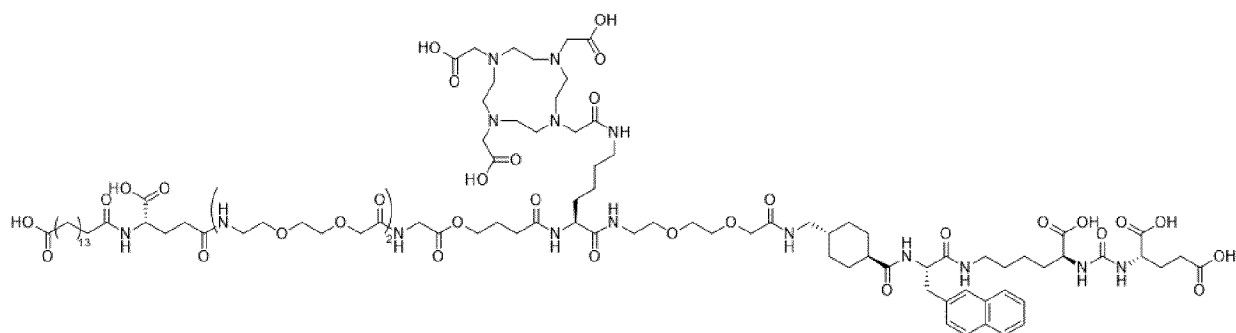


[00526] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2200,55 г/моль

[00527] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1101,0; (M+3H)³⁺: 734,3

[00528] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 30. HO-C16-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-30)

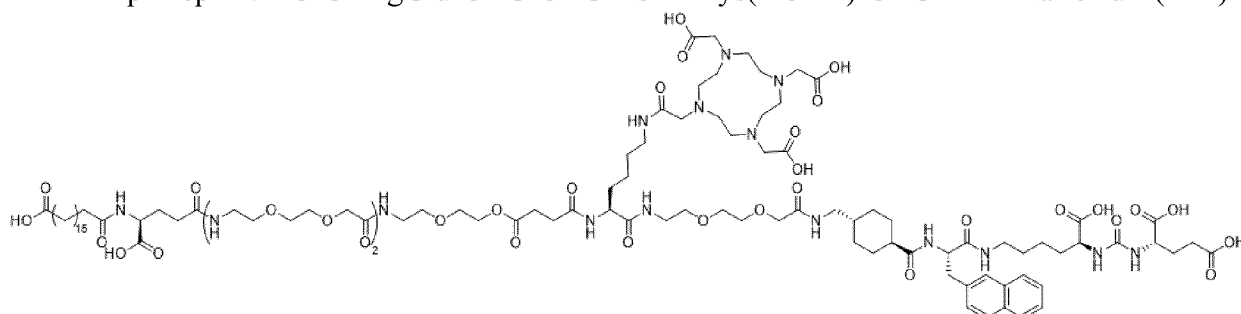


[00529] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2146,46 г/моль

[00530] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1074,0; (M+3H)³⁺: 716,6

[00531] Чистота на основе UPLC (214 нм): 95,4%

Пример 31. HO-C18-glu-OEG-OEG-ESL3-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-31)

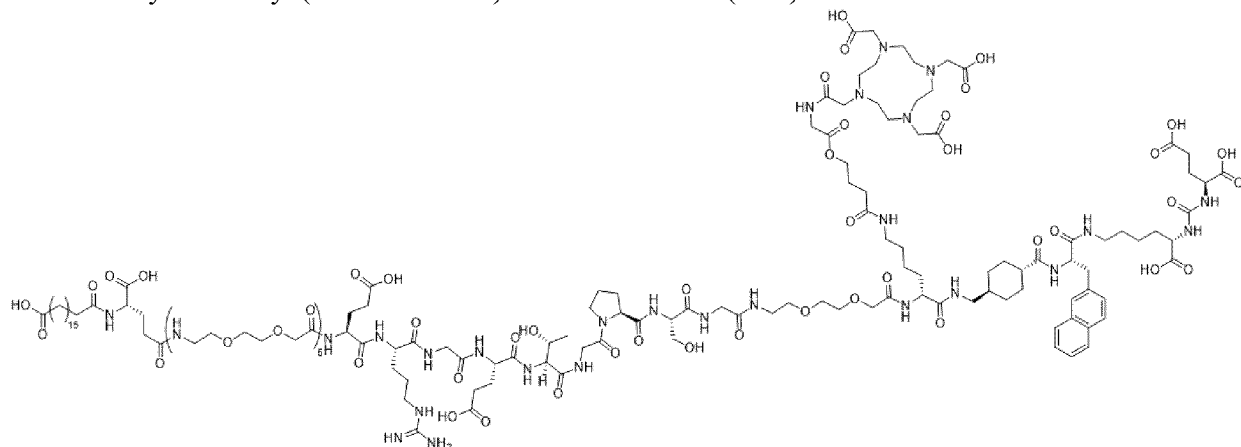


[00532] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2218,56 г/моль

[00533] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1109,8; (M+3H)³⁺: 740,3

[00534] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 32. (HO-C18)-glu-OEG-OEG-OEG-OEG-OEG-Glu-Arg-Gly-Glu-Thr-Gly-Pro-Ser-Gly-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (I-32)

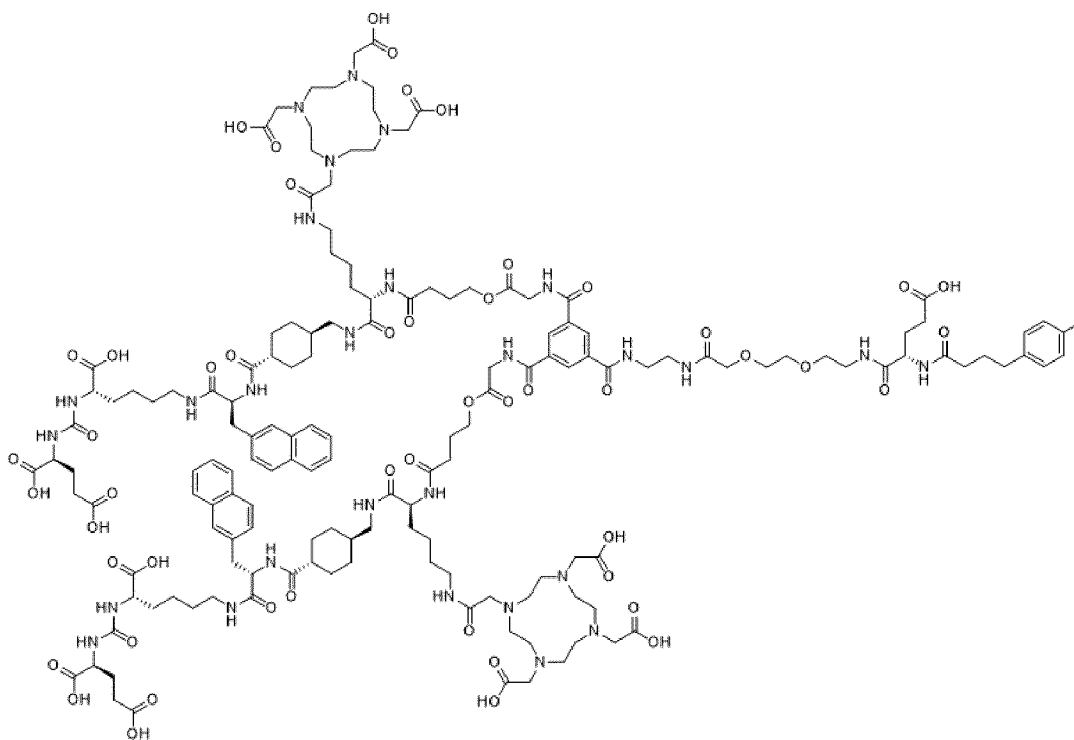


[00535] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 3480,86 г/моль

[00536] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1741,2; (M+3H)³⁺: 1160,8;
(M+4H)⁴⁺: 871,0

[00537] Чистота на основе UPLC (214 нм): 99,7%

Пример 33. 4pIBA-Glu-OEG-NH₂CH₂CH₂NH-TMA[-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE]₂ (I-33)

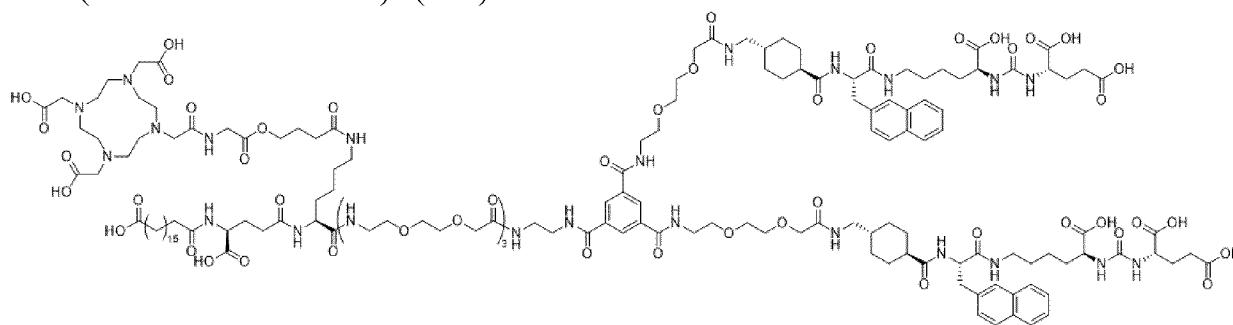


[00538] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 3389,50 г/моль

[00539] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1694,9; (M+3H)³⁺: 1130,3;
(M+4H)⁴⁺: 848,0

[00540] Чистота на основе UPLC (214 нм): 99,2%

Пример 34. HO-C18-gGlu-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-NH₂CH₂CH₂NH-TMA(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)₂ (I-34)

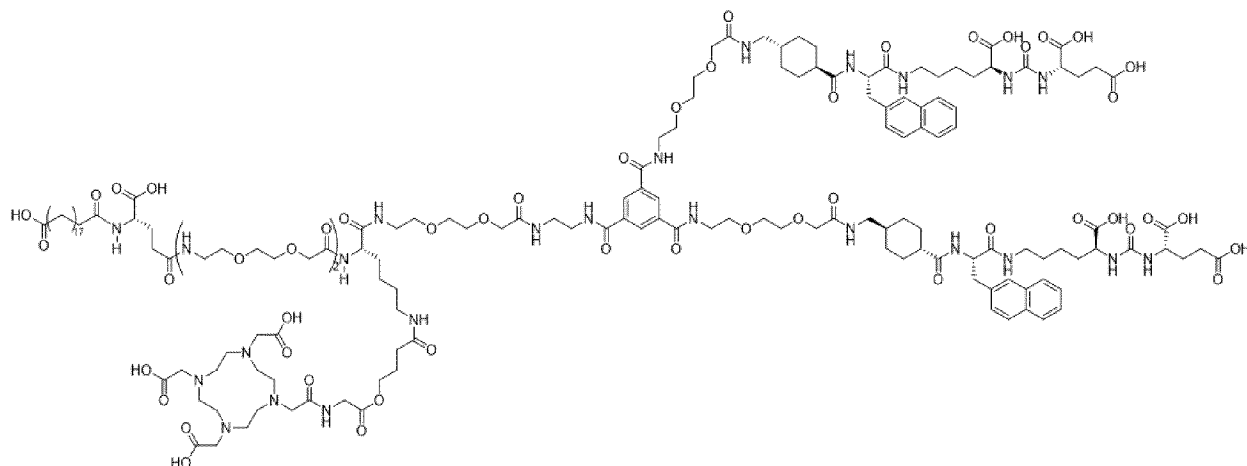


[00541] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 3336,77 г/моль

[00542] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1670,4; (M+3H)³⁺: 1114,0;
835,7

[00543] Чистота на основе UPLC (214 нм): 97,1%

Пример 35. HO-C20-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-NH₂CH₂CH₂NH-TMA(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)₂ (I-35)

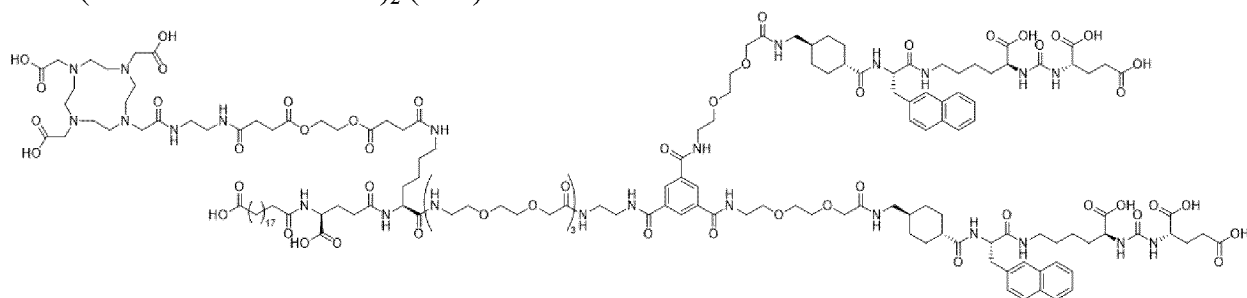


[00544] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 3364,83 г/моль

[00545] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1682,6; (M+3H)³⁺: 1122,3;
(M+4H)⁴⁺: 842,0; (M+5H)⁵⁺: 673,9

[00546] Чистота на основе UPLC (214 нм): 99,6%

Пример 36. HO-C20-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-NH₂CH₂CH₂NH-TMA(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)₂ (I-36)

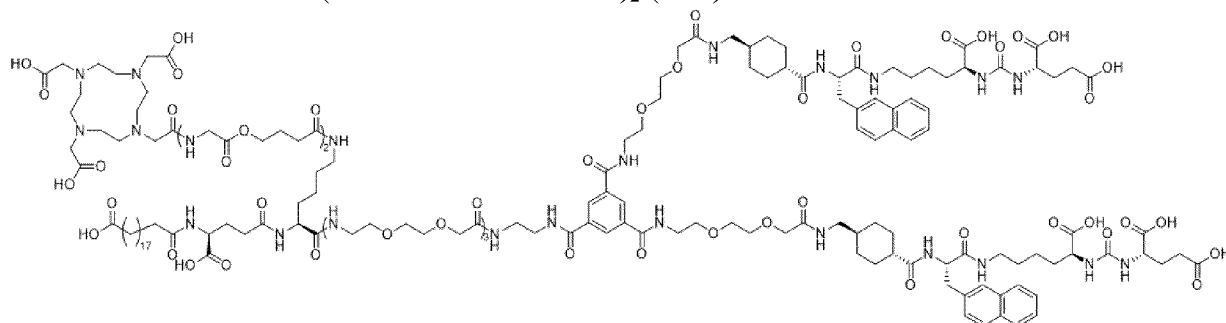


[00547] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 3507,97 г/моль

[00548] Определяют посредством LC-MS: (M+3H)³⁺: 1169,9; (M+4H)⁴⁺: 877,8;
(M+5H)⁵⁺: 702,5

[00549] Чистота на основе UPLC (214 нм): 99,6%

Пример 37. HO-C20-gGlu-Lys(-ESL1-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-NH₂CH₂CH₂NH-TMA(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)₂ (I-37)

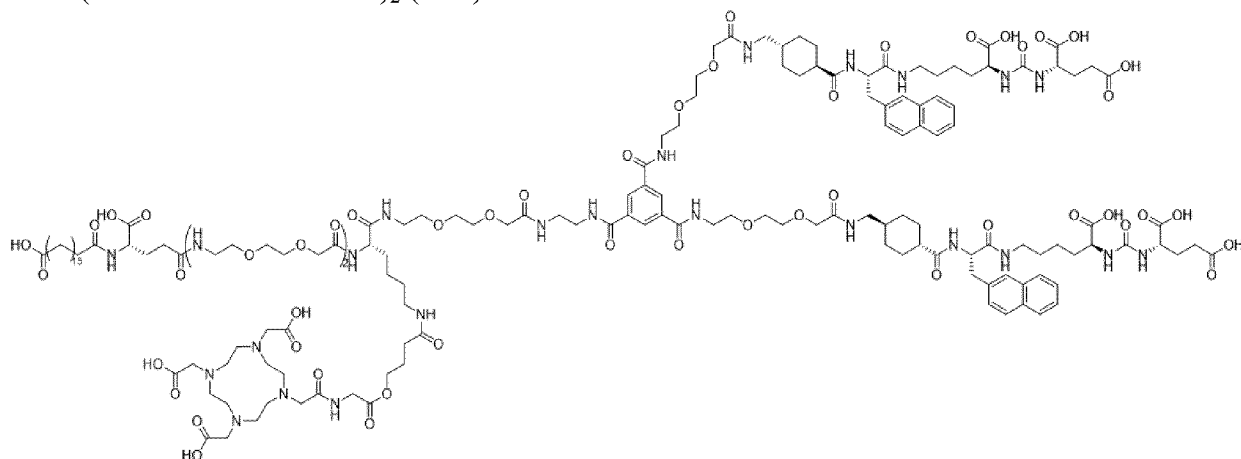


[00550] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 3507,97 г/моль

[00551] Определяют посредством LC-MS: (M+3H)³⁺: 1169,9; (M+4H)⁴⁺: 877,8;
(M+5H)⁵⁺: 702,4

[00552] Чистота на основе UPLC (214 нм): 99,6%

Пример 38. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-NH₂CH₂CH₂NH-TMA(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)₂ (I-38)

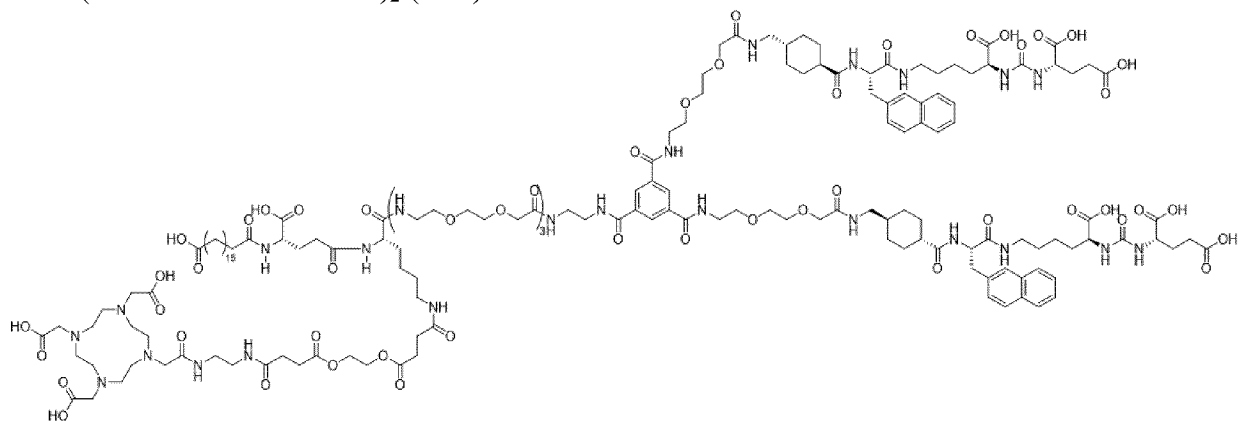


[00553] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 3336,77 г/моль

[00554] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1668,6; (M+3H)³⁺: 1112,9; (M+4H)⁴⁺: 835,0; (M+5H)⁵⁺: 668,4

[00555] Чистота на основе UPLC (214 нм): 98,9%

Пример 39. HO-C18-gGlu-Lys(-ESL2-DOTA)-OEG-OEG-OEG-NH₂CH₂CH₂NH-TMA(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)₂ (I-39)

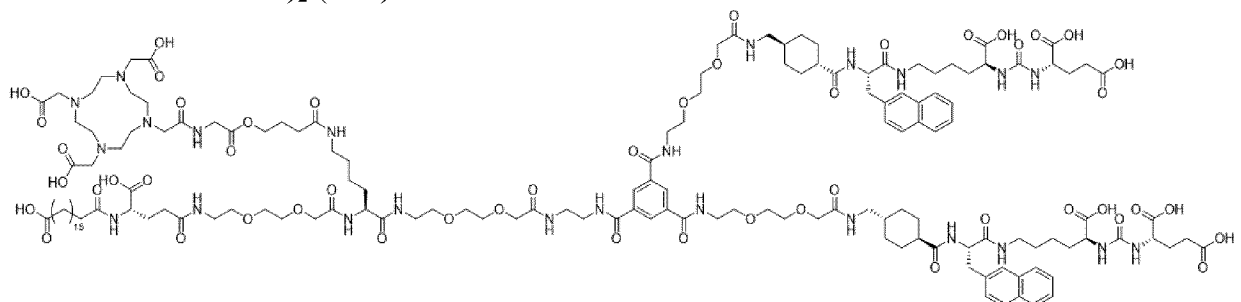


[00556] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 3479,91 г/моль

[00557] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: (M+3H)³⁺: 1160,6; (M+4H)⁴⁺: 870,8; (M+5H)⁵⁺: 696,8

[00558] Чистота на основе UPLC (214 нм): 96,8%

Пример 40. HO-C18-gGlu-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-NH₂CH₂CH₂NH-TMA(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)₂ (I-40)

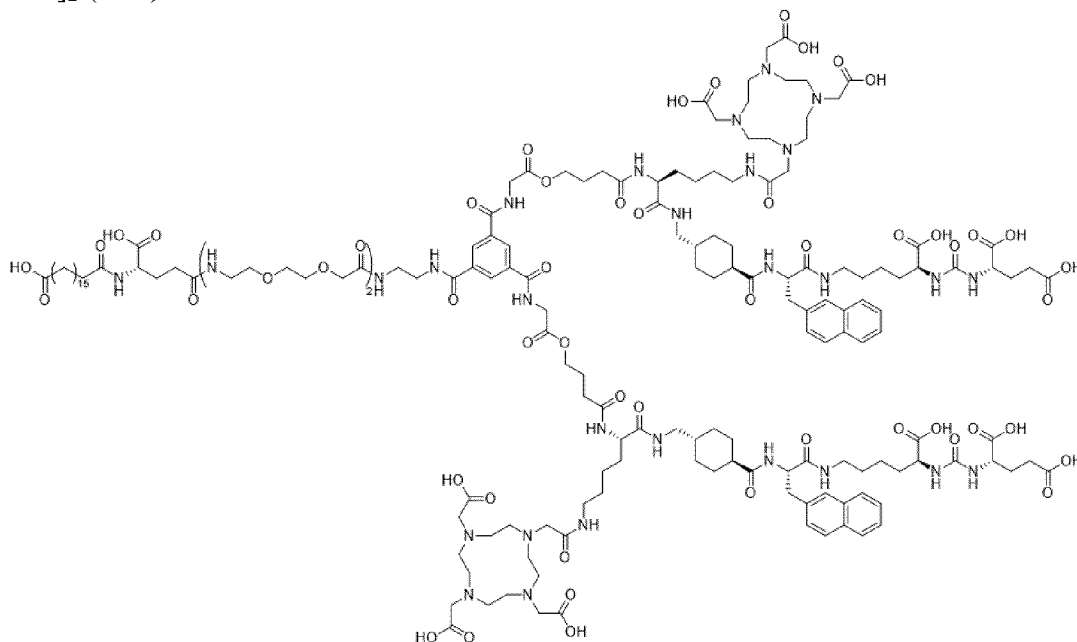


[00559] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 3191,61 г/моль

[00560] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1596,5; (M+3H)³⁺: 1064,6;
(M+4H)⁴⁺: 798,8

[00561] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 41. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-NH₂CH₂CH₂NH-TMA[-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE]₂ (I-41)

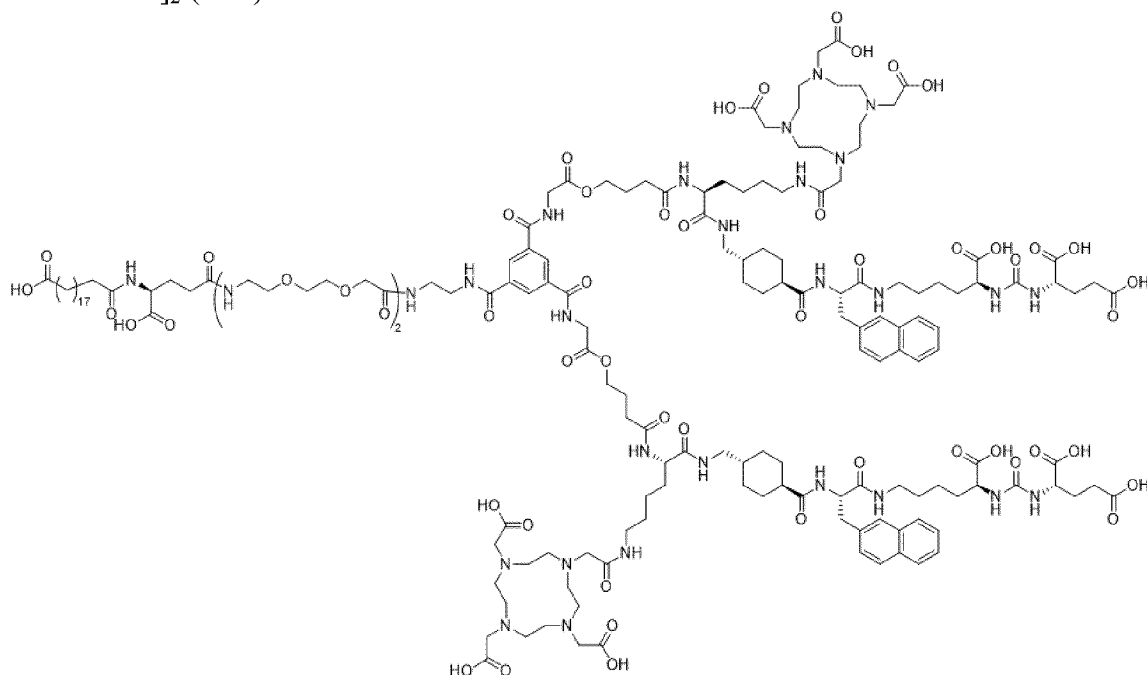


[00562] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 3559,02 г/моль

[00563] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: (M+3H)³⁺: 1186,9; (M+4H)⁴⁺:
890,4; (M+5H)⁵⁺: 712,7

[00564] Чистота на основе UPLC (214 нм): 98,2%

Пример 42. HO-C20-gGlu-OEG-OEG-NH₂CH₂CH₂NH-TMA[-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE]₂ (I-42)

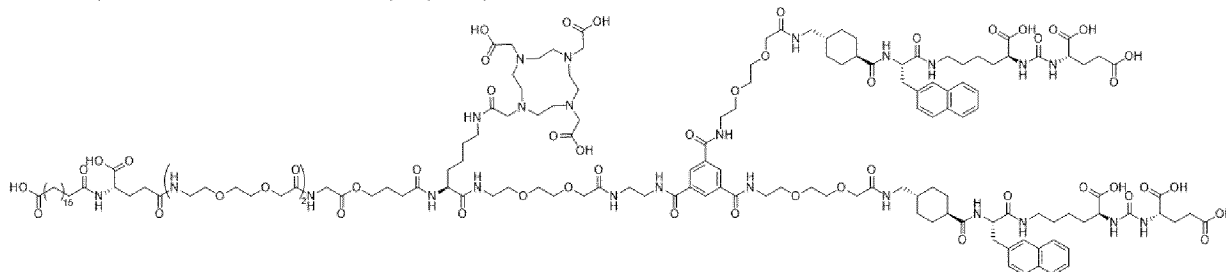


[00565] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 3587,07 г/моль

[00566] Определяют посредством LC-MS: (M+3H)³⁺: 1196,4; (M+4H)⁴⁺: 897,5;
(M+5H)⁵⁺: 718,4

[00567] Чистота на основе UPLC (214 нм): 99,2%

Пример 43. [HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-NH₂CH₂CH₂NH-]-TMA-(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)₂ (I-43)

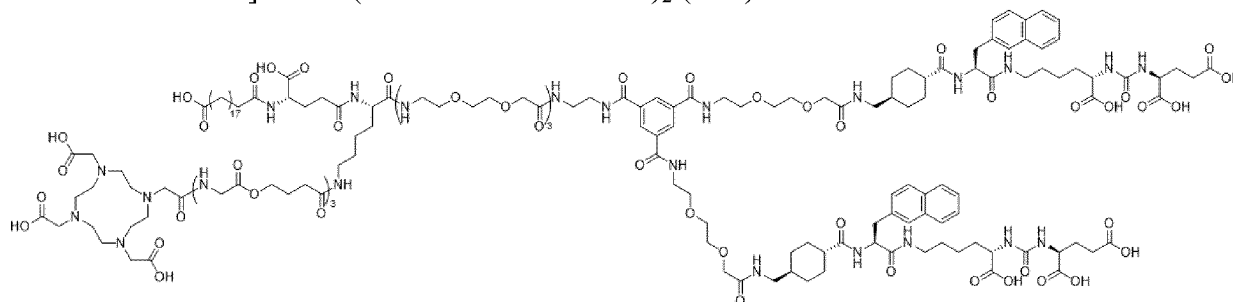


[00568] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 3336,77 г/моль

[00569] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1669,0; (M+3H)³⁺: 1112,9;
(M+4H)⁴⁺: 835.

[00570] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 44. [HO-C20-gGlu-Lys(-ESL1-ESL1-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-NH₂CH₂CH₂NH-]-TMA-(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)₂ (I-44)

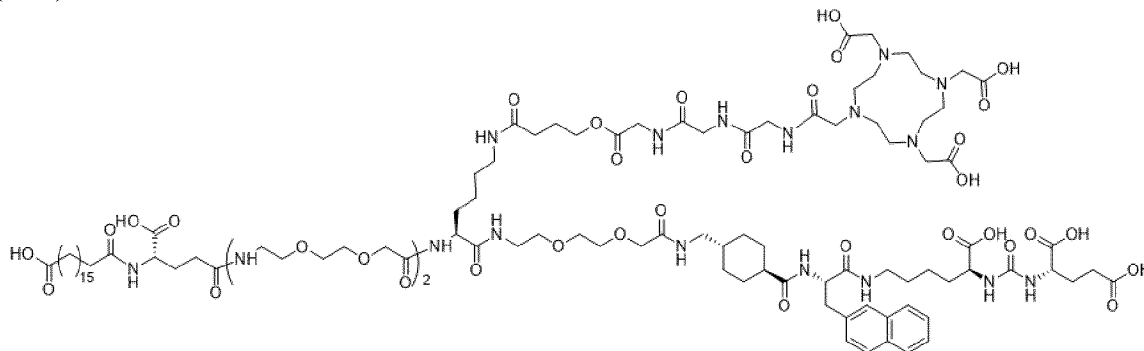


[00571] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 3651,11 г/моль

[00572] Определяют посредством LC-MS: (M+3H)³⁺: 1217,7; (M+4H)⁴⁺: 913,5;
(M+5H)⁵⁺: 731,2

[00573] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 45. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-Gly-Gly-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-45)



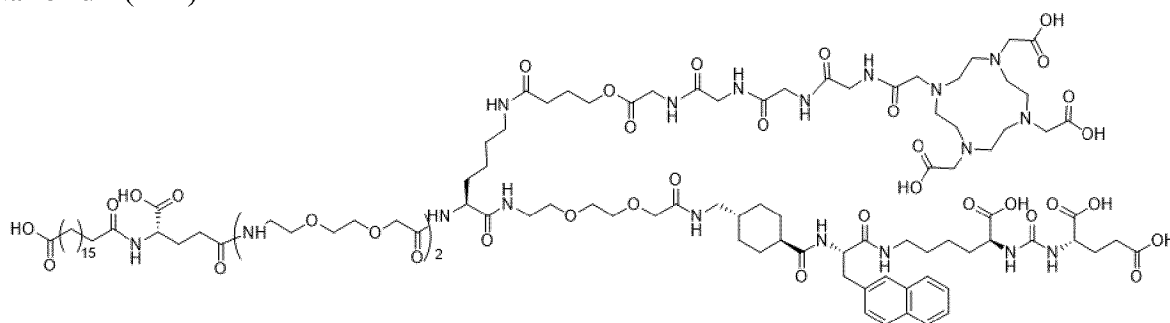
[00574] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2288,6 г/моль

[00575] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1145,0; (M+3H)³⁺: 763,6;

(M+4H)⁴⁺: 573,0

[00576] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 46. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-Gly-Gly-Gly-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-46)

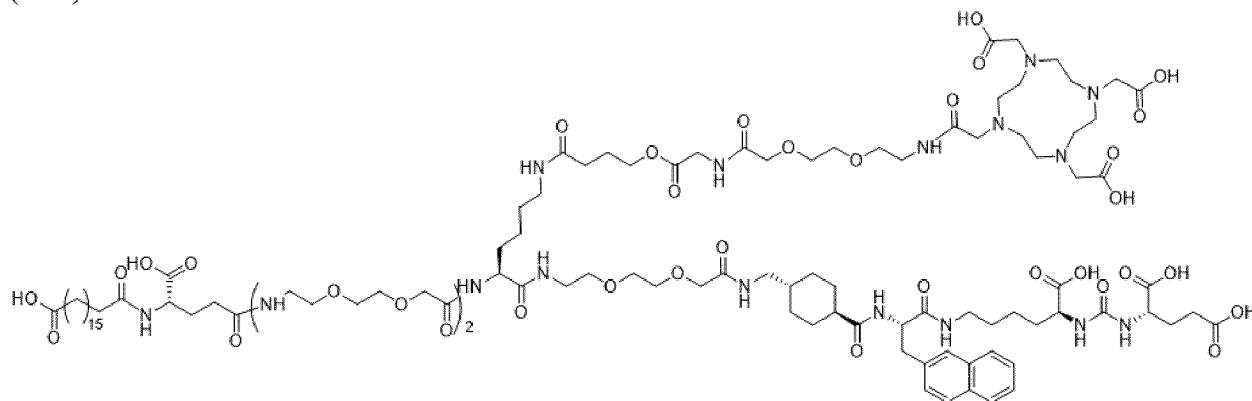


[00577] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2345,7 г/моль

[00578] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1173,4; (M+3H)³⁺: 782,6;
(M+4H)⁴⁺: 587,3

[00579] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 47. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-OEG-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-47)

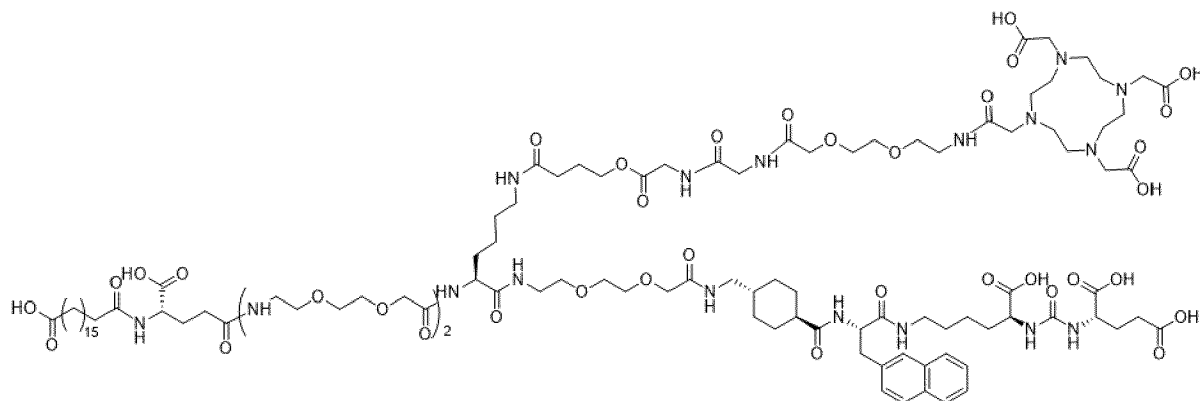


[00580] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2319,7 г/моль

[00581] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1160,5; (M+3H)³⁺: 774,0;
(M+4H)⁴⁺: 580,8

[00582] Чистота на основе UPLC (214 нм): 95,4%

Пример 48. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-Gly-OEG-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE

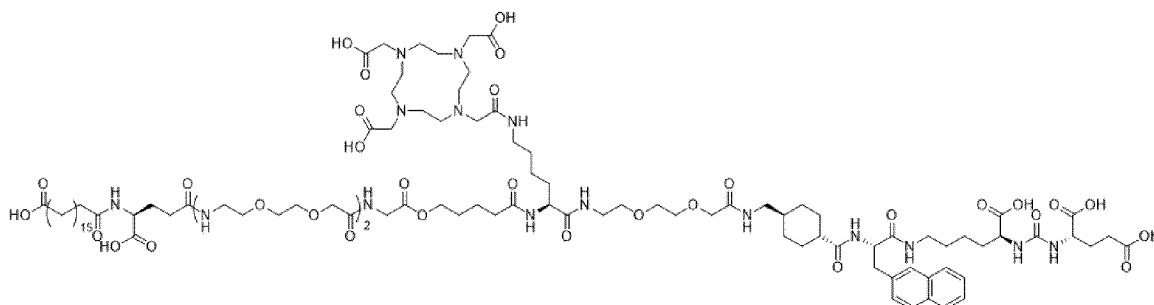


[00583] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2376,7 г/моль

[00584] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1188,9; (M+3H)³⁺: 793,1;
(M+4H)⁴⁺: 595,2

[00585] Чистота на основе UPLC (214 нм): 98,1%

Пример 49. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-5hPA-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-49)

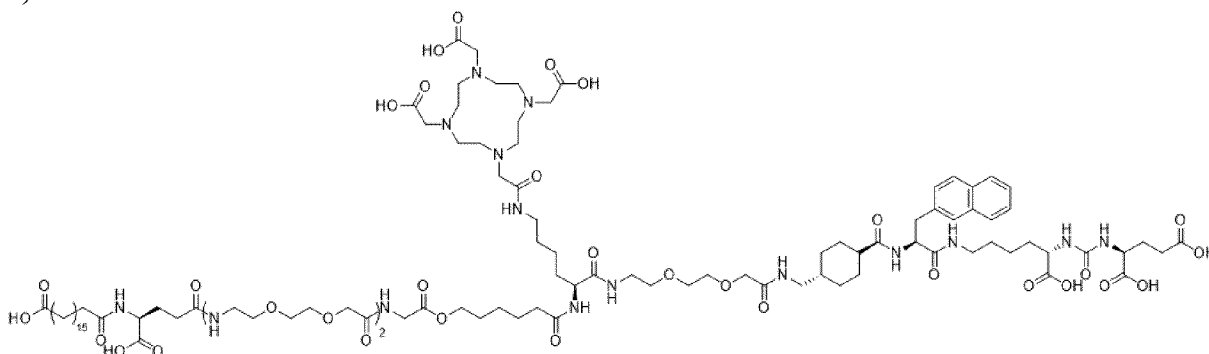


[00586] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2188,5 г/моль

[00587] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1094,8; (M+3H)³⁺: 730,3

[00588] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 94,8%

Пример 50. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-6hNA-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-50)

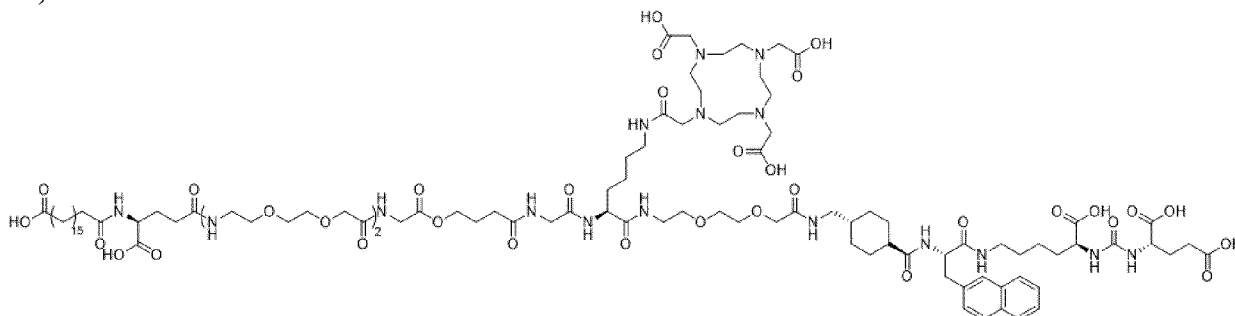


[00589] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2202,6 г/моль

[00590] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1101,8; (M+3H)³⁺: 735,0

[00591] Чистота на основе UPLC (214 нм): 95,3%

Пример 51. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-51)

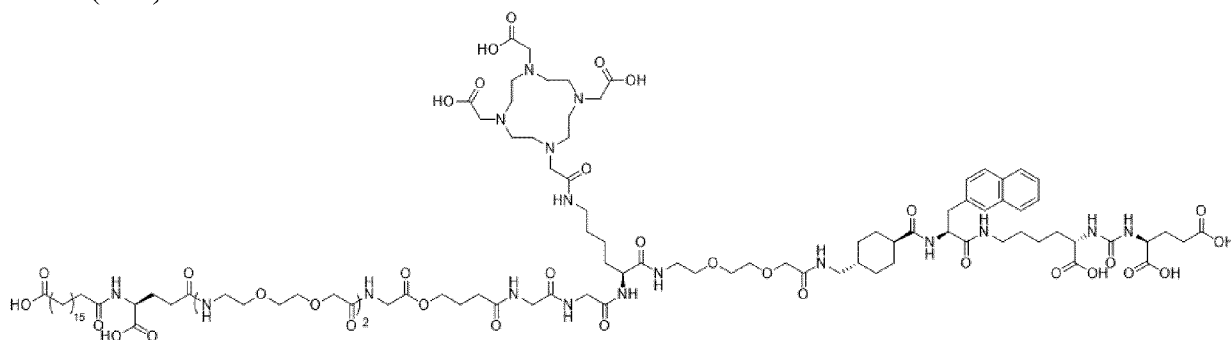


[00592] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2231,6 г/моль

[00593] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1116,3; (M+3H)³⁺: 744,7

[00594] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 52. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-52)

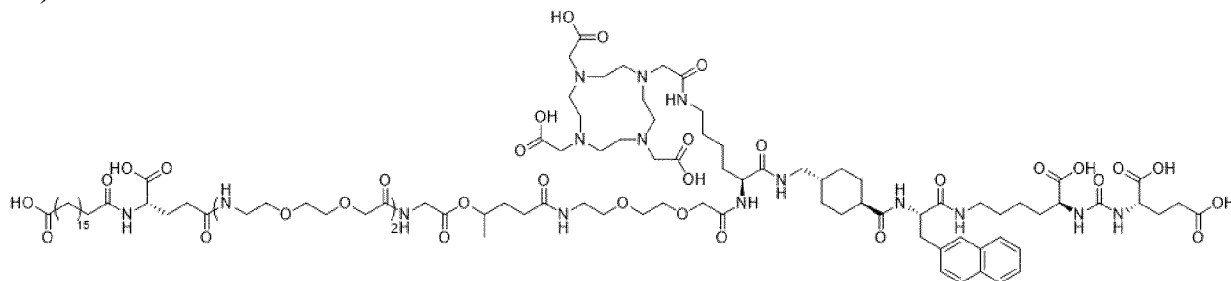


[00595] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2288,6 г/моль

[00596] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1144,7; (M+3H)³⁺: 763,7

[00597] Чистота на основе UPLC (214 нм): 96,7%

Пример 53. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (I-53)

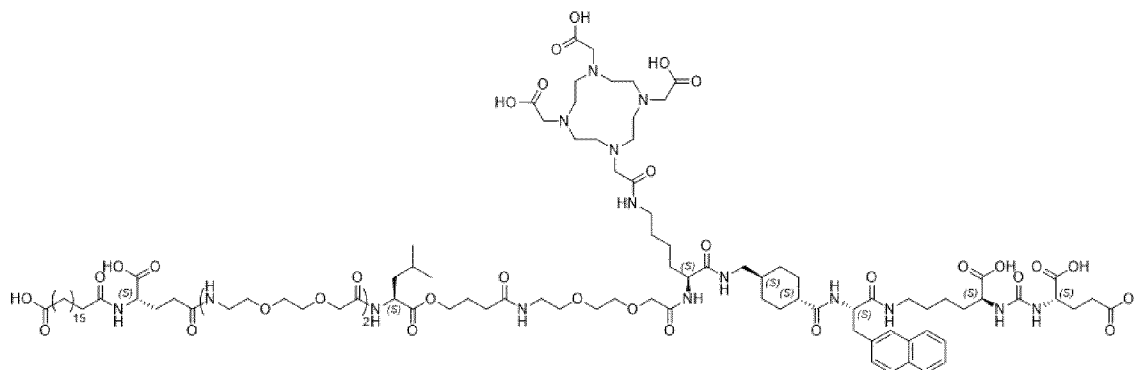


[00598] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2188,5 г/моль

[00599] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1095,1; (M+3H)³⁺: 730,3

[00600] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 54. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hBA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (I-54)

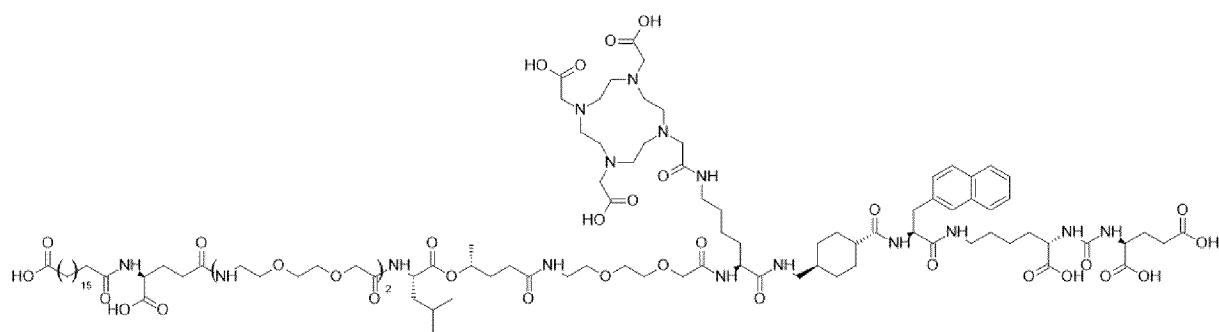


[00601] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2230,6 г/моль

[00602] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1115,9; (M+3H)³⁺: 744,3

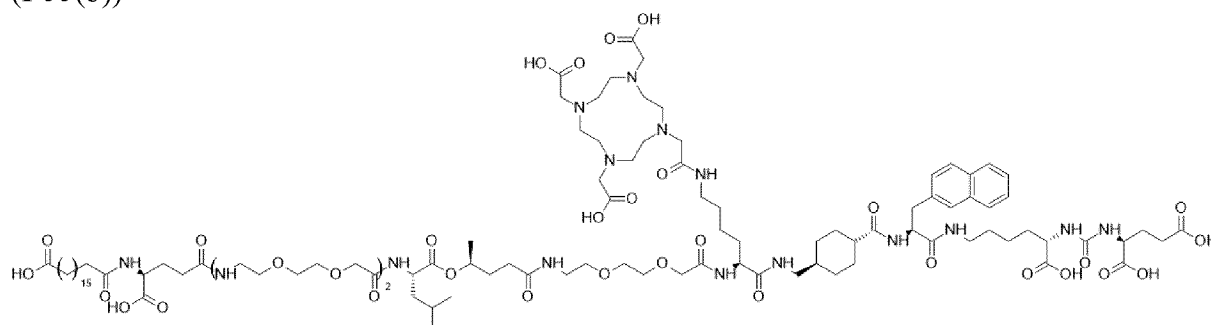
[00603] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 55(a). HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (I-55(a))



и

Пример 55(b). HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (I-55(b))



[00604] I-55 получали в виде смеси двух диастереомеров с использованием рацемического 4hPA. Каждый диастереомер отделяли и выделяли посредством HPLC. Характеристика каждого изомера посредством HPLC представлена ниже. Не было определено, какое из двух соединений имело конфигурацию (R) при 4hPA и какое имело конфигурацию (S) при 4hPA. Данные в (i) относятся к одному из I-55(a) и I-55(b), а данные в (ii) относятся к другому из I-55(a) или I-55(b).

[00605] (i) Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2244,7 г/моль

[00606] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1122,9; (M+3H)³⁺: 749,0

[00607] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

[00608] Время удерживания: 7,58 мин.; и

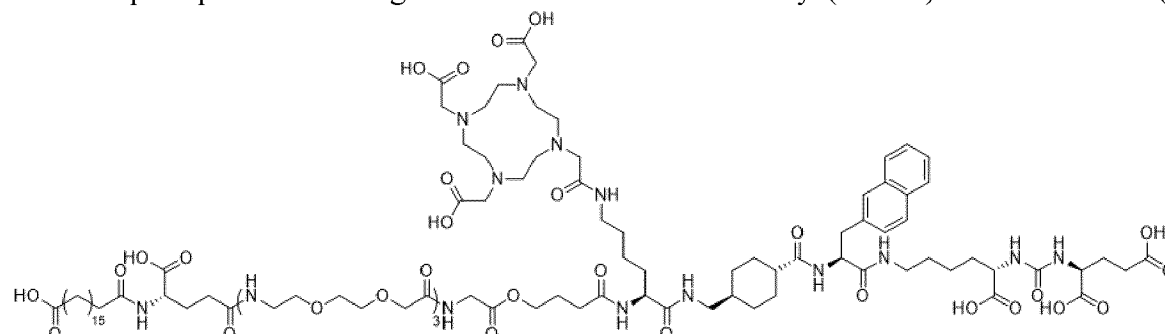
[00609] (ii) Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2244,7 г/моль

[00610] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1122,8; (M+3H)³⁺: 749,0

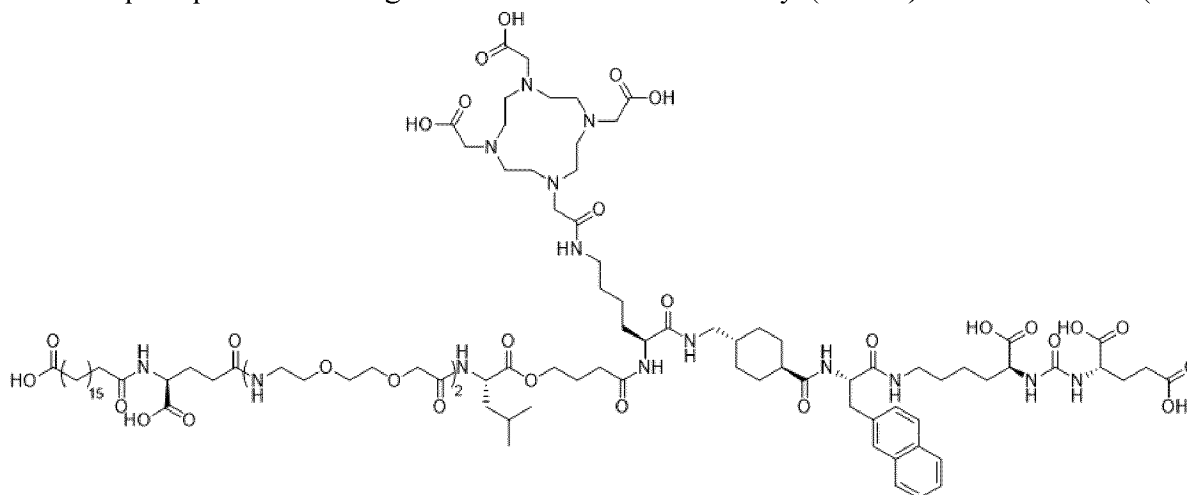
[00611] Чистота на основе UPLC (214 нм): 97,6%

[00612] Время удерживания: 7,66 мин.

Пример 56. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (I-56)



Пример 60. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hBA-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (I-60)

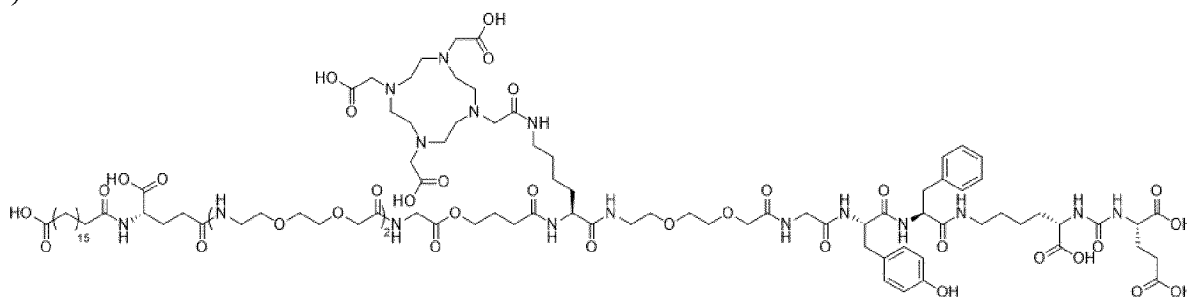


[00625] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2085,5 г/моль

[00626] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1043,5; (M+3H)³⁺: 696,0

[00627] Чистота на основе UPLC (214 нм): 94,1%

Пример 61. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-eKuE (I-61)

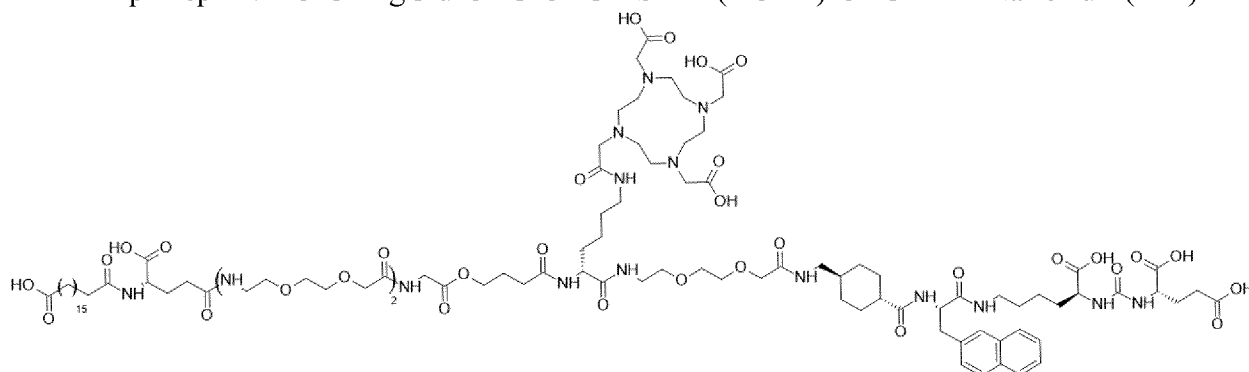


[00628] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2205,5 г/моль

[00629] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1103,5; (M+3H)³⁺: 736,0

[00630] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 62. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-k(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-62)

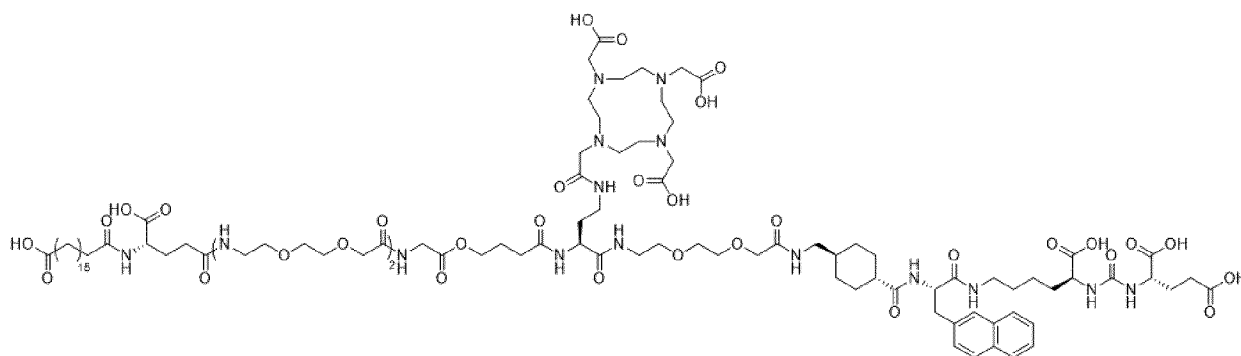


[00631] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2174,5 г/моль

[00632] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1087,8; (M+3H)³⁺: 725,6

[00633] Чистота на основе UPLC (214 нм): 95,8%

Пример 63. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Dab(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-63)

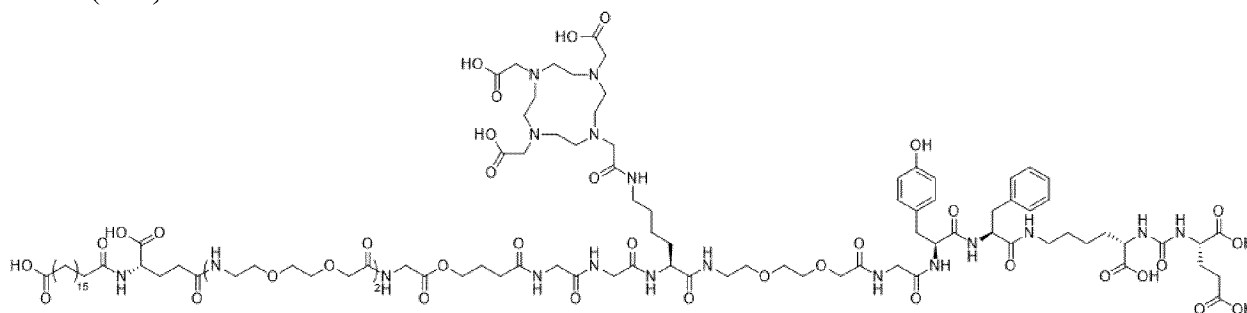


[00634] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2146,5 г/моль

[00635] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1074,1; (M+3H)³⁺: 716,4

[00636] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 64. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-eKuE (I-64)

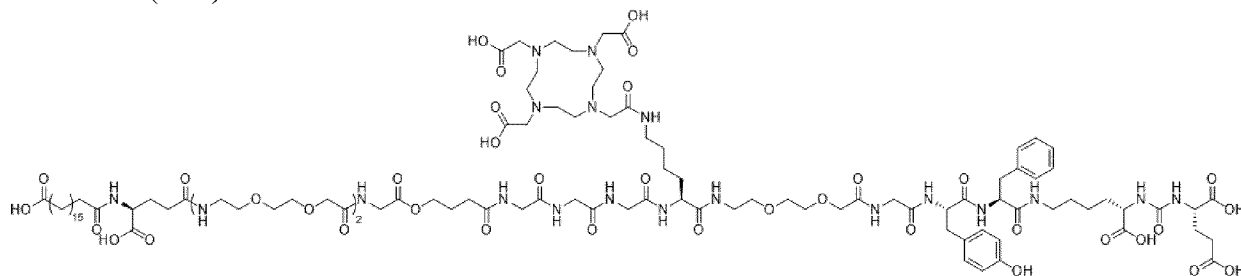


[00637] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2319,6 г/моль

[00638] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1160,4; (M+3H)³⁺: 774,0

[00639] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 65. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-eKuE (I-65)

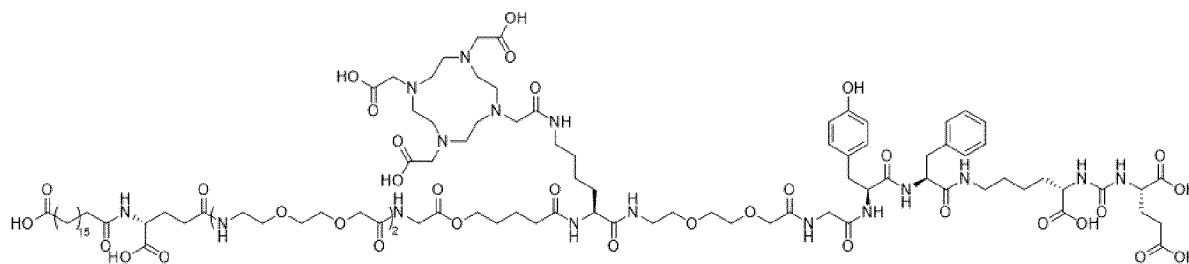


[00640] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2376,6 г/моль

[00641] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1189,0; (M+3H)³⁺: 793,0

[00642] Чистота на основе UPLC (214 нм): 97,9%

Пример 66. HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-5hPA-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-eKuE (I-66)

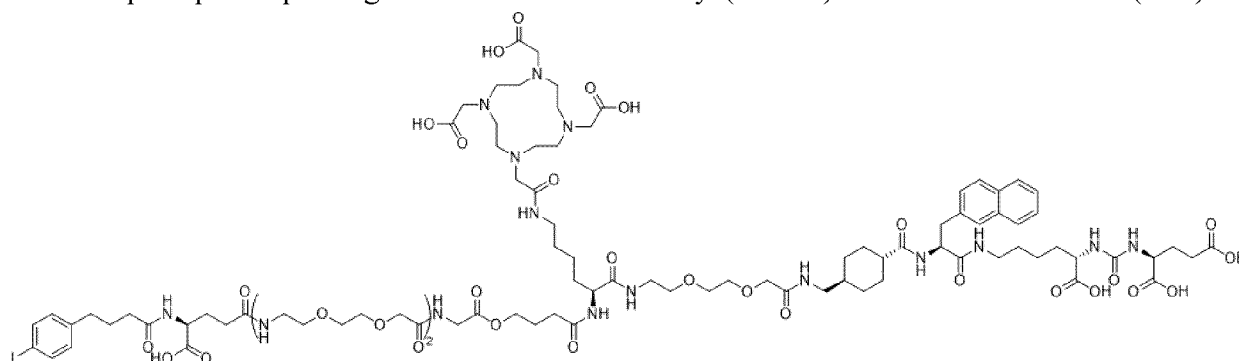


[00643] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2219,5 г/моль

[00644] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1110,3; (M+3H)³⁺: 740,7

[00645] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Пример 67. 4pIBA-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-67)

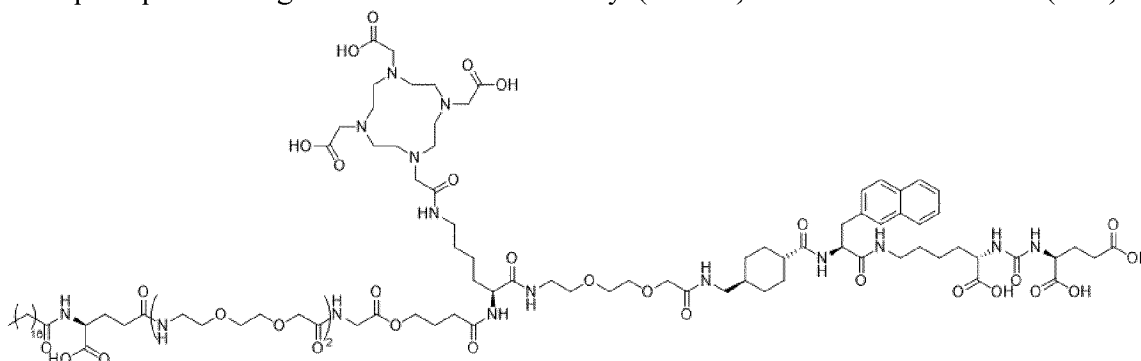


[00646] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2150,2 г/моль

[00647] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1075,7; (M+3H)³⁺: 717,5

[00648] Чистота на основе UPLC (214 нм): 94,9%

Пример 68. C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-68)

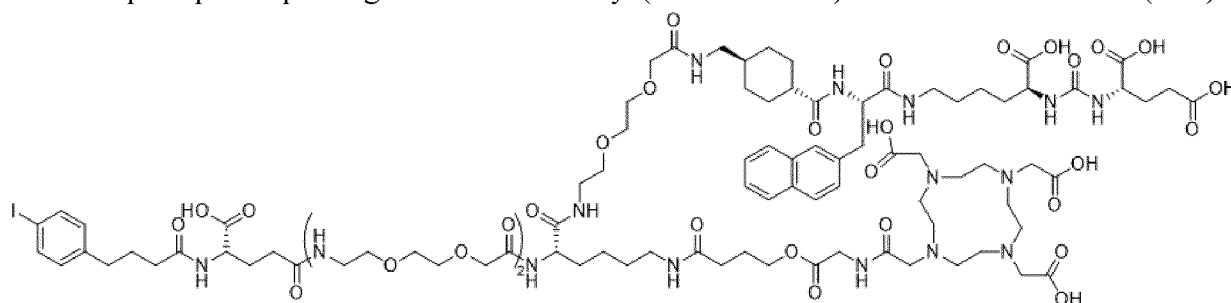


[00649] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2144,5 г/моль

[00650] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1072,7; (M+3H)³⁺: 715,7

[00651] Чистота на основе UPLC (214 нм): 97,8%

Пример 69. 4pIBA-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (I-69)



[00652] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2150,2 г/моль

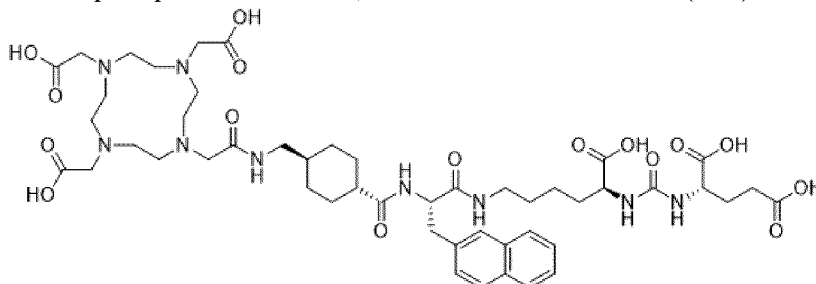
[00653] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1075,6; (M+3H)³⁺: 717,4

[00654] Чистота на основе UPLC (214 нм): 97,8%

Синтез соединений-компараторов

[00655] Следующие сравнительные соединения синтезировали с использованием вышеуказанных способов.

Компаратор 1: PSMA-617, DOTA-Trx-2Nal-eKuE (C-1)

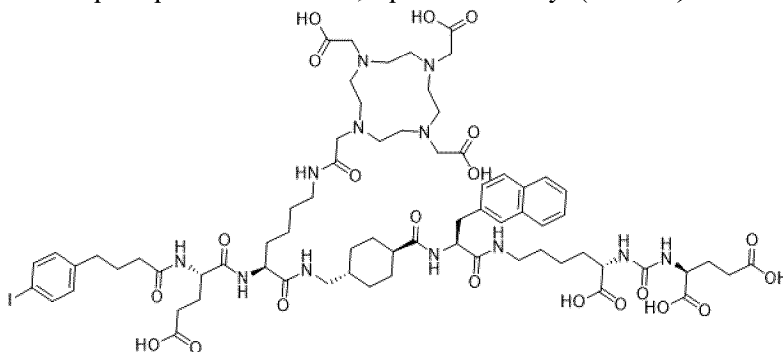


[00656] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 1042,14 г/моль

[00657] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 521,8

[00658] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Компаратор 2: НТК01169, 4pIBA-Glu-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (C-2)

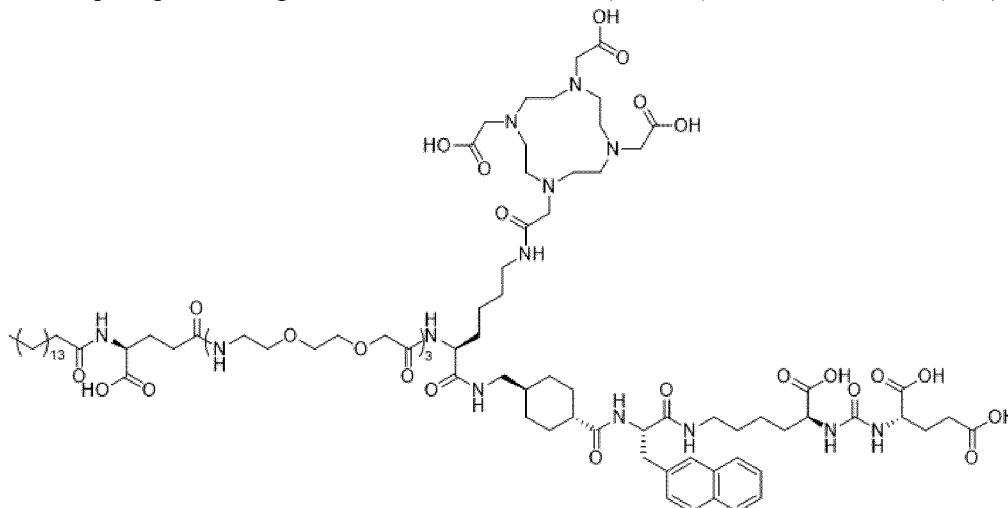


[00659] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 1571,53 г/моль

[00660] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 786,4; (M+3H)³⁺: 524,7

[00661] Чистота на основе UPLC (214 нм): 96,8%

Компаратор 3: C16-gGlu-OEG-OEG-OEG-K(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (C-3)

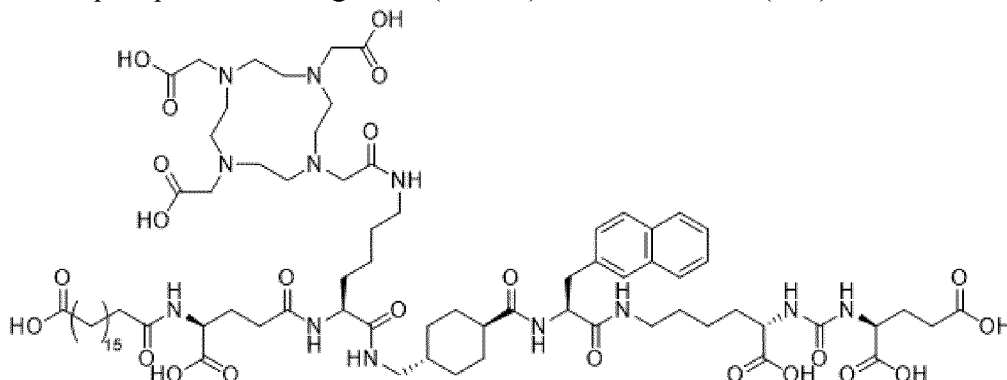


[00662] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 1973,33 г/моль

[00663] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 987,5; (M+3H)³⁺: 658,7

[00664] Чистота на основе UPLC (214 нм): 99,8%

Компаратор 4: HO-C18-gGlu-K(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (C-4)

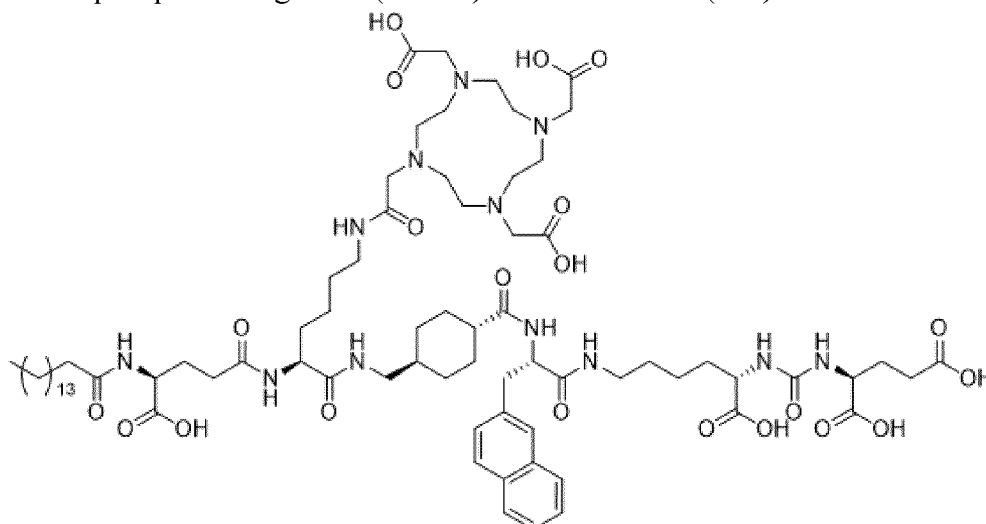


[00665] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 1595,50 г/моль

[00666] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 799,0; (M+3H)³⁺: 532,9

[00667] Чистота на основе UPLC (214 нм): 97,0%

Компаратор 5: C16-gGlu-K(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE (C-5)

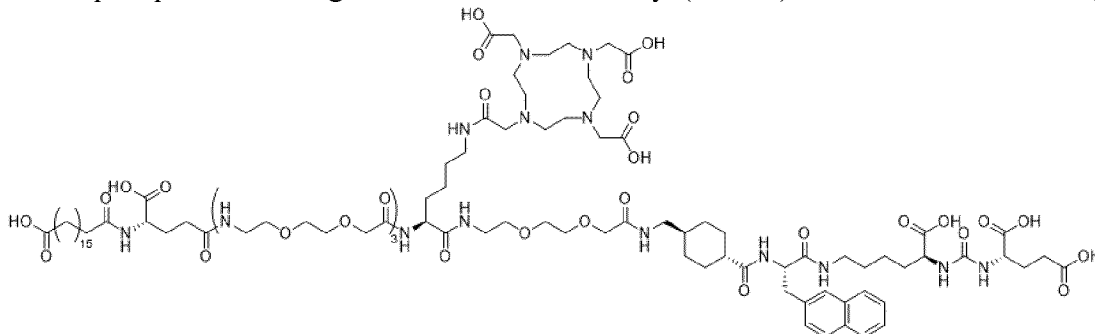


[00668] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 1537,86 г/моль

[00669] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 770,0; (M+3H)³⁺: 513,4

[00670] Чистота на основе UPLC (214 нм): 98,6%

Компаратор 6: HO-C18-gGlu-OEG-OEG-OEG-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE (C-6)

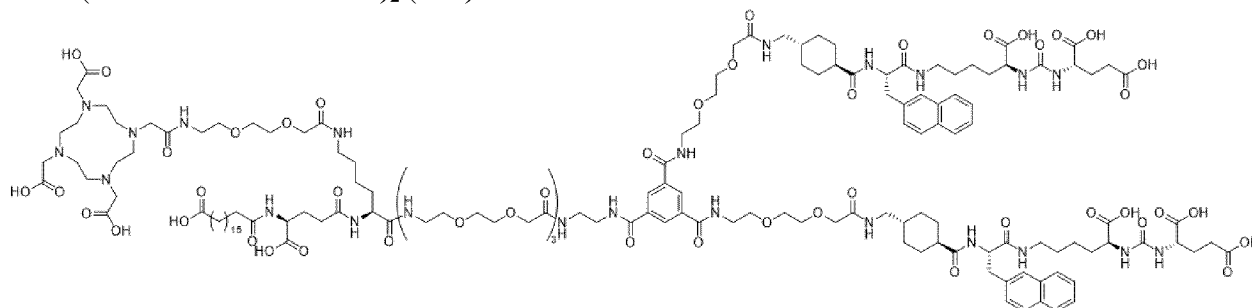


[00671] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 2176,53 г/моль

[00672] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1089,2; (M+3H)³⁺: 726,3

[00673] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

Компаратор 7: (HO-C18-gGlu-Lys(-OEG-DOXA)-OEG-OEG-OEG-NH₂CH₂CH₂NH-TMA(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)₂ (C-7)

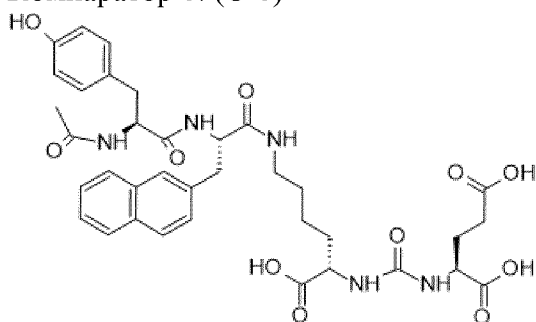


[00674] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 3338,79 г/моль

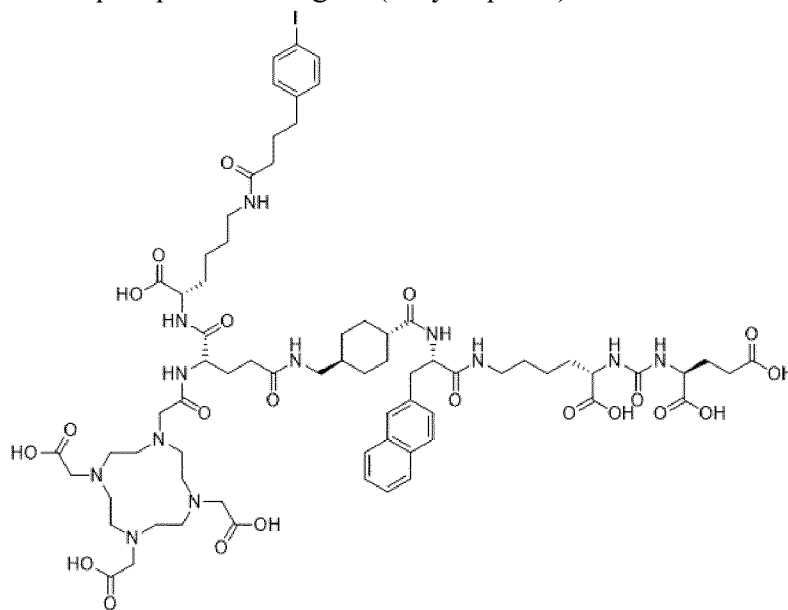
[00675] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 1669,6; (M+3H)³⁺: 1113,5;
(M+4H)⁴⁺: 835,5; (M+5H)⁵⁺: 668,7

[00676] Чистота на основе UPLC (214 нм): 97,5%

Компаратор 8: (C-8)



Компаратор 9: DOTA-gGlu(-eLys-4pIBA)-Trx-2Nal-eKuE (C-9)



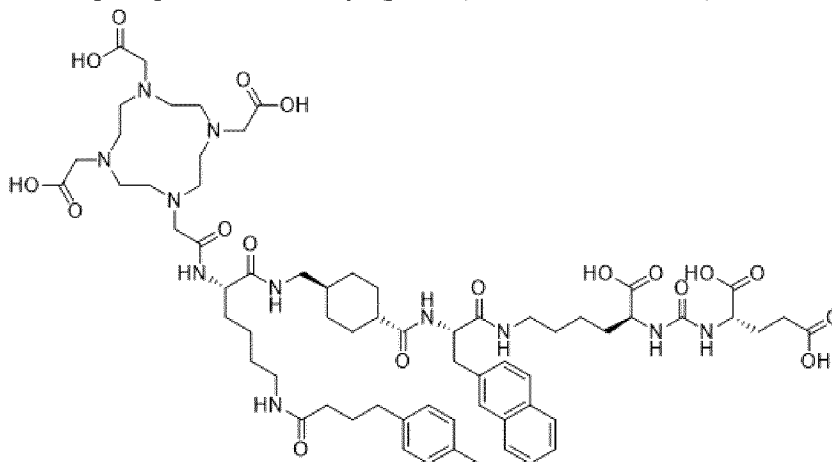
[00677] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 1571,5 г/моль

[00678] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 786,4; (M+3H)³⁺: 524,8

[00679] Чистота на основе UPLC (214 нм): 99,3%

[00680] Компаратор 9 (DOTA-gGlu(-eLys-4pIBA)-Trx-2Nal-eKuE) раскрыт в US11147889

Компаратор 10: DOTA-Lys(pTBA)-Trx-2Nal-eKuE (PSMA-ALB-56) (C-10)



[00681] Рассчитанная молекулярная масса (средняя): 1330,6 г/моль

[00682] Определяют посредством LC-MS: (M+2H)²⁺: 666,1

[00683] Чистота на основе UPLC (214 нм): > 99,0%

[00684] Компаратор 9: (DOTA-Lys(pTBA)-Trx-2Nal-eKuE) также известен как PSMA-ALB-56 (Muller et al Mol. Pharmaceutics, 2018, 15, 2297-2306).

В: Биологические данные

Клеточный анализ связывания

Культура клеток

[00685] Клетки LNCaP (ATCC) поддерживали в среде RPMI-1640 (Gibco) с добавлением 15% фетальной бычьей сыворотки (Gibco) и 1% пенициллин-стрептомицина (BI) при 37 °C в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂. Культуральную среду заменяли свежей средой каждые 2-3 дня. Эксперименты проводили с клетками при конfluентности 70-80%.

Протокол анализа связывания

[00686] Аффинности связывания тестируемых соединений определяли посредством конкурентного анализа клеточного связывания с использованием ¹²⁵I-C8 в качестве радиолиганда. Суспендированные клетки LNCaP с плотностью 1 ~ 3 × 10⁶ клеток/мл в связывающем буфере (среда RPMI-1640 с добавлением 0,25% бычьего сывороточного альбумина) переносили в фильтровальный планшет MultiScreen-DV (Millipore) со 100 мкл на лунку, за исключением группы с холостой пробой, где вместо этого использовали связывающий буфер. Затем клетки инкубировали с ¹²⁵I-C-8 (0,02 мкКи/лунка) в присутствии возрастающих концентраций (0-10000 нМ) тестируемых соединений при 37 °C в течение 1 ч (n=3). Конечный объем в каждой лунке поддерживали на уровне 200 мкл, а недостаточный объем регулировали с помощью связывающего буфера. После 1 ч инкубации несвязанный ¹²⁵I-C-8 удаляли фильтрованием с использованием вакуумного коллектора Multiscreen (Millipore) с последующим ополаскиванием связывающим буфером (3 раза). Фильтры собирали, и их радиоактивность индивидуально измеряли с помощью γ-счетчика (2480 WIZARD2, PerkinElmer). Наиболее подходящее значение IC₅₀

(ингибирующая концентрация, когда 50% связанного ^{125}I -С-8 на клетках были смещены) тестируемых соединений рассчитывали путем подгонки данных с помощью нелинейной регрессии с использованием GraphPad Prism 8.0.1.

Исследования стабильности

Исследование стабильности в плазме крови (на мышях и людях)

[00687] Кровь мыши собирали с помощью сердечной пункции левого желудочка. Кровь помещали в микропробирки с гепариновым покрытием, а затем центрифугировали при 3500 об/мин. в течение 10 мин. для отделения плазмы крови для исследований стабильности. Плазму крови человека закупали напрямую.

[00688] 2,0 мКи меченого ^{177}Lu пептида в 50 мкл меченого буфера смешивали 0,20 мл сыворотки крови мыши и 50 мкл 0,8 М натрий-фосфатного буфера (рН 7,4) и инкубировали при 37 °С. В каждой временной точке (0, 1, 2, 4, 24, 48, 72 ч) отбирали аликвоту 25 мкл образца и смешивали со 100 мкл метанола, содержащего 1% муравьиной кислоты, встряхивали в вортексе в течение 30-60 с, затем центрифугировали при 20000 об/мин. в течение 10 мин. 100 мкл супернатанта собирали и разбавляли 40 мкл H_2O . 100 мкл полученной смеси вводили для радио-HPLC для оценки стабильности, как показано на примерах на фиг. 2 и фиг. 3. Подобранное наилучшим образом значение $T_{1/2}$ тестируемых соединений рассчитывали путем подгонки данных с помощью линейной или нелинейной регрессии с использованием GraphPad Prism 8.0.1.

Исследование стабильности буфера (рН 4,5 и рН 7,4)

[00689] Меченый ^{177}Lu пептид разбавляли 25 мМ буфером NaOAc (рН 4,5), 25 мМ буфером NaOAc и 3 мг/мл аскорбиновой кислоты, PBS, PBS с 3 мг/мл аскорбиновой кислоты до ~ 1,5 мКи/0,30 мл. Образцы инкубировали при комнатной температуре. В каждой временной точке 0, 1, 4, 24, 48, 72 ч, отбирали аликвоту 25 мкл и вводили в радио-HPLC для оценки стабильности. Наиболее подходящее значение $T_{1/2}$ тестируемых соединений рассчитывали путем подгонки данных с помощью линейной или нелинейной регрессии с использованием GraphPad Prism 8.0.1.

Исследование биораспределения

Исследование биораспределения у мышей с SCID, несущих опухоль PC3-PIP

[00690] Для данных исследований использовали мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ICR-SCID) из Института исследований рака (Taconic Farms, Джермантаун, Нью-Йорк). Мышей содержали по четыре на клетку в стерильных клетках с микроизоляцияй в условиях, контролируемых температурой и влажностью, с графиком 12 ч свет/12 ч темноты и кормили автоклавированным кормом для грызунов (Ralston Purina 300 Company, Сент-Луис, Миссури) и подкисленной водой *ad libitum*. При подготовке к инокуляции опухолевых клеток мышей с SCID анестезировали изофлураном (Baxter Healthcare Corp., Дирфилд, Иллинойс) со скоростью индукции 4% и поддерживали со скоростью 2,5% с 0,4 л кислорода, доставляемого с помощью прецизионного испарителя и недыхательного аппарата. Эти мыши получали двусторонние подкожные инъекции в задний бок приблизительно по 10×10^6 клеток PC-3 PIP (клетка рака

предстательной железы РС-3, стабильно экспрессирующая PSMA человека), суспендированных в 100 мкл 0,9% NaCl. Ксенотрансплантированным опухолям давали расти в течение ~3–5 недель после инокуляции и варьировали по массе от 0,05 до 2,26 г (средний размер опухоли, 0,39 г). Исследования биораспределения у мышей SCID (средняя масса, 28,4 г) проводили путем инъекции в хвостовую вену каждого иллюстративного тестируемого соединения, ~5,0–30 мкКи (~0,185–1,11 МБк) с удельной активностью 83–300 мкКи/нмоль, доставляемого в 100 мкл 0,9% NaCl. Мышей умерщвляли, и ткани и органы удаляли у животных через 1, 4, 24, 48, 72, 96, 120 и 168 ч после инъекции. Ткани и органы взвешивали, подсчитывали в автоматическом счетчике γ PerkinElmer Wizard 3 и рассчитывали процент введенной дозы (% ID) и % ID/г каждого органа или ткани, как показано в таблицах 5-24 и на фиг. 1 и фиг. 2. % ID в цельной крови оценивали, предполагая, что объем цельной крови составляет 6,5% от общей массы тела.

Исследование биораспределения у мышей с CB-17 SCID, несущих опухоль LNCap [00691] Все процедуры по уходу за животными и экспериментальные процедуры проводили в соответствии с протоколами на животных, утвержденными комитетом по этике Китайского института радиационной защиты. Для этих исследований использовали мышей CB-17 SCID (Charles River, Пекин). Мышей содержали по менее 5 на клетку в стерильных клетках с микроизолятором в условиях, контролируемых температурой и влажностью, с графиком 12 ч света/12 ч темноты и кормили облученным кормом для грызунов и стерильной водой для обратного осмоса (RO) ad libitum. При подготовке к инокуляциям опухолевыми клетками мышей анестезировали изофлураном (RWD Life Science Inc.) со скоростью индукции 4% и поддерживали со скоростью 2,5% с 0,4 л кислорода, доставляемого с помощью прецизионного испарителя и недыхательного аппарата. Эти мыши получали подкожные инъекции по примерно 4×10^6 клеток LNCap, суспендированных в 200 мкл забуференного фосфатом солевого раствора (PBS) и матригеля (Corning) (1/1). Ксенотрансплантированным опухолям давали расти в течение ~2–4 недель после инокуляции и варьировали по массе от 0,05 до 0,50 г (средний размер опухоли, 0,20 г). Исследования биораспределения у бестимусных мышей проводили путем инъекции в хвостовую вену каждого иллюстративного тестируемого соединения, ~10–50 мкКи (~0,37–1,85 МБк) с удельной активностью 50–250 мкКи/нмоль, доставляемого в 100 мкл 0,9% NaCl. Мышей умерщвляли, и ткани и органы удаляли у животных через 1, 4, 24, 48, 72, 96, 120 и 168 ч после инъекции. Ткани и органы взвешивали, подсчитывали на счетчике PerkinElmer 2480 WIZARD2 γ и рассчитывали процент введенной дозы (% ID) и % ID/г каждого органа или ткани, как показано в таблицах 25–33.

Данные визуализации у человека

[00692] Получение PET/CT всего тела проводили с помощью сканера United Imaging, uMI780 через ~60 мин. после введения дозы 0,05 мКи на килограмм массы тела ^{68}Ga -PSMA11 (гозетотид). Сцинтиграфию всего тела и визуализацию на основе СПЕКТ/CT проводили с помощью сканера Siemens Symbia T16 через 4, 24, 48 и 96 часов после введения иллюстративного соединения ^{111}In -FXN001 (3,3–4,4 мКи на пациента).

Результаты и обсуждение

Анализ связывания радиолиганда

[00693] IC₅₀ выбранных иллюстративных соединений по настоящей заявке в анализе конкурентного связывания с радиолигандом определяли, как описано выше. Результаты приведены в табл. 1. Относительная аффинность связывания выбранных иллюстративных соединений по настоящей заявке на основе среднего значения числа IC₅₀ показана в табл. 2.

[00694] Все соединения по настоящей заявке демонстрировали способность связывания с PSMA со значением IC₅₀ в диапазоне от около 1 нМ до около 1 мкМ в описанном выше анализе конкурентного связывания с радиолигандом. Было отмечено, что модификация групп на радиолиганде, таких как PSMA-связывающий мотив, например, в виде длинноцепочечной жирной кислоты (например, пальмитиновой кислоты) и длинноцепочечной жирной дикислоты (например, октадекандиовой кислоты), может оказывать влияние на аффинность связывания.

Таблица 1. IC₅₀ выбранных соединений в анализе конкурентного связывания радиолигандов.

Нелинейная подгонка	Log IC ₅₀			IC ₅₀		
	Среднее	+Ошибка	- Ошибка	Среднее	+Ошибка	-Ошибка
Сводная таблица						
C-1	-8,544	0,138	0,138	2,86E-09	1,07E-09	7,80E-10
C-7	-7,766	0,152	0,150	1,716E-08	7,213E-09	5,009E-09
I-12	-6,906	0,156	0,157	1,24E-07	5,38E-08	3,77E-08
I-13	-6,647	0,302	0,299	2,25E-07	2,26E-07	1,12E-07
I-15	-6,502	0,205	0,201	3,15E-07	1,90E-07	1,17E-07
I-16	-6,579	0,222	0,213	2,637E-07	1,755E-07	1,023E-07
I-17	-6,274	0,218	0,211	5,32E-07	3,47E-07	2,05E-07
I-21	-7,202	0,164	0,161	6,279E-08	2,883E-08	1,949E-08
I-34	-7,361	0,301	0,283	4,360E-08	4,367E-08	2,089E-08
I-35	-7,233	0,165	0,161	5,84E-08	2,70E-08	1,81E-08
I-36	-6,965	0,213	0,203	1,083E-07	6,851E-08	4,049E-08
I-38	-7,627	0,084	0,083	2,36E-08	5,01E-09	4,13E-09
I-39	-7,064	0,262	0,246	8,63E-08	7,16E-08	3,74E-08
I-40	-7,677	0,198	0,190	2,104E-08	1,213E-08	7,461E-09
I-41	-7,437	0,313	0,291	3,652E-08	3,852E-08	1,785E-08
I-42	-7,757	0,138	0,137	1,749E-08	6,543E-09	4,739E-09

Таблица 2. Относительная аффинность связывания выбранных соединений на

основе среднего значения числа IC₅₀

Соединение	Относительная аффинность связывания
C-1	1,00
C-2	1,78
C-3	0,02
C-4	0,03
C-5	0,04
C-6	0,05
C-7	0,14
C-9	0,92
I-1	1,84
I-2	1,59
I-3	1,30
I-4	0,95
I-5	1,08
I-6	0,62
I-7	0,56
I-8	0,58
I-9	1,80
I-10	0,11
I-11	0,04
I-12	0,02
I-13	0,01
I-14	0,03
I-15	0,01
I-16	0,01
I-17	0,01
I-18	0,07
I-19	0,07
I-20	0,09
I-21	0,09
I-22	0,03
I-23	0,04
I-24	0,12

I-25	0,20
I-26	0,06
I-27	0,09
I-28	0,23
I-29	0,07
I-30	0,26
I-31	0,13
I-32	0,04
I-33	0,81
I-34	0,12
I-35	0,05
I-36	0,02
I-37	0,29
I-38	0,12
I-39	0,03
I-40	0,11
I-41	0,06
I-42	0,13
I-43	0,28
I-44	0,13
I-49	0,09
I-51	0,08
I-52	0,05
I-56	0,02
I-61	0,01
I-65	0,06
I-67	0,33
I-68	0,08

Исследования стабильности

[00695] Исследования стабильности проводили, как описано выше.

[00696] Иллюстративные соединения с расщепляемыми линкерами, тестируемые в исследовании стабильности в плазме крови мыши, продемонстрировали значимое расщепление с течением времени с $T_{1/2}$ в диапазоне от около нескольких часов до около 100 часов, как показано на фиг. 3. Для сравнения, нерасщепляемые соединения, такие как $^{177}\text{Lu-C-2}$, $^{177}\text{Lu-C-7}$ и $^{177}\text{Lu-C-6}$, были полностью стабильными в

исследовании, отсутствие расщепления наблюдали в течение 72 часов, как показано на фиг. 4. Отдельно, расщепляемые соединения, такие как иллюстративное соединение ^{177}Lu -I-21, были полностью стабильными в тестируемых буферных условиях.

Таблица 3. Сводные данные исследования стабильности меченых ^{177}Lu соединений в плазме крови мыши *ex vivo* (* значение, полученное с использованием нелинейной регрессии)

% остатка	0 мин.	30 мин.	1 ч	2 ч	4 ч	24 ч	48 ч	72 ч	T1/2 (ч)
C-1	100	-	100	-	100	100	100	100	Стабильное
C-2	100	-	100	-	100	100	100	100	Стабильное
C-6	100	-	100	-	100	100	100	100	Стабильное
C-7	100	-	100	-	100	100	100	100	Стабильное
I-2	100	-	95,6	-	93,2	76,5	67,5	57,3	80,4
I-3	100	-	88,6	-	54,8	13,0	9,30	3,99	4,9*
I-11	100	-	100	-	100	76,64	69,48	56,04	56,0*
I-18	100	-	100	-	89,5	79,5	59,8	51,8	78,8*
I-20	89,9 0	-	88,5 2	-	-	34,55	15,66	0	11,0*
I-21	100	100	100	100	89,7	81,1	65,1	-	70,5
I-22	100	-	82,3	-	48,9	17,1	7,2	0	4,1*
I-23	100	-	65,5	-	18,2	12,1	-	2,41	1,5*
I-24	100	-	100	-	100	95,92	83,83	75,28	139,3*
I-26	100	-	56,7 8	-	7,97	0	0	0	1,2*
I-27	100	-	76,4 1	-	67,5 7	7,59	0	0	5,3*
I-30	100	-	100	-	90,2 2	82,22	68,73	62,49	143*
I-31	100	-	100	-	93,0 2	83,94	63,55	52,78	78,5*
I-35	100	-	100	-	100	83,05	71,49	54,27	84,8*
I-38	100	100	100	100	100	85,3	72,6	-	83,7
I-37	100	-	95,7 3	-	90,7	75,7	57,9	46,3	62,9
I-39	92,5	-	87,5	-	79,3	35,3	20,3	2,96	12,3*

I-41	100	-	100	-	100	100	88,8	87,1	234*
I-43	100	-	100	-	100	89,04	84,93	79,08	320*
I-46	100	-	95,1	-	93,5	81,9	70,6	55,9	102*
I-47	100	-	100	-	94,7	81,5	76,1	59,6	121*
I-49	100	-	100	-	83,1	54,2	46,5	32,4	33,0*
I-50	100	-	100	-	58,4	13,7	8,87	0	5,7*
I-51	100	-	100	-	87,5	70,7	59,2	37,6	55,0*
I-52	100	-	94,7	-	91,8	69,1	56,4	45,4	61,4*
I-53	100	-	82,1	-	53,0	25,2	17,4	0	5,2*
I-54	100	-	90,7	-	11,2	0	0	0	2,1*
**I-55(a) или (b)	100	-	100	-	81,4	47,9	29,8	20,4	20,7*
**I-55 (a) или (b)	100	-	88,1	-	73,8	23,6	10,3	0	8,5*
I-58	100	-	100	-	87,4	-	52,2	37,2	45,8

**I-55 получали в виде смеси двух диастереомеров, и каждый диастереомер отделяли и выделяли с использованием HPLC. Стереохимию каждого соединения не назначали. Стабильность каждого из двух изомеров измеряли и данные вводили выше.

Таблица 4. Сводные данные исследования стабильности ¹⁷⁷Lu-I-21 в различных буферных условиях

% остатка	0 ч	1 ч	4 ч	24 ч	48 ч	72 ч
pH 4,5, 25 мМ NaOAc	100	100	100	100	100	100
pH 4,5, 25 мМ NaOAc + 3 мг/мл аскорбата	100	100	100	100	100	100
pH 7,4, PBS	100	100	100	100	100	100
pH 7,4, PBS + 3 мг/мл аскорбата	100	100	100	100	100	100

Исследования биораспределения

[00697] Исследования биораспределения выбранных соединений проводили, как описано выше.

[00698] Все тестируемые иллюстративные соединения продемонстрировали хорошее или отличное поглощение радионуклида опухолью независимо от их аффинности связывания с PSMA. Было обнаружено, что поглощение радионуклидов в нормальных органах, включая кровь, почки и печень, зависит от модифицированных групп, введенных для увеличения времени циркуляции в крови, и расщепляемых и нерасщепляемых линкеров, расположенных между хелатором, альбуминсвязывающим

доменом и PSMA-связывающим доменом. Кроме того, было также обнаружено, что эти модификации и линкеры играют роль в определении времени пребывания радионуклида в опухоли и кинетики вымывания радионуклида в нормальных органах, таких как кровь, почки, печень и т.д.

[00699] В табл. 5-24 показано биораспределение различных соединений у мышей, несущих опухоль PC3-PIP, в табл. 25-33 показано биораспределение различных соединений у мышей, несущих опухоль LNCap. В табл. 34 приведено сравнение поглощения опухолью и почками выбранных меченых ^{177}Lu соединений у мышей, несущих опухоль PC3-PIP или LNCap.

Таблица 5. Биораспределение ^{177}Lu -С-1 у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	1 ч	4 ч	24 ч	48 ч	96 ч	1 ч STDEV	4 ч STDEV	24 ч STDEV	48 ч STDEV	96 ч STDEV
Опухоль	14,01	12,78	10,43	8,39	7,25	6,03	5,64	2,85	1,65	0,97
Кровь	0,38	0,02	0,00	0,00	0,00	0,18	0,01	0,00	0,00	0,00
Сердце	0,18	0,01	0,00	0,00	0,00	0,08	0,01	0,00	0,00	0,00
Печень	0,23	0,06	0,02	0,02	0,01	0,10	0,02	0,00	0,00	0,00
Селезенка	1,12	0,14	0,01	0,01	0,01	0,35	0,03	0,01	0,00	0,01
Почки	10,89	1,82	0,18	0,10	0,04	3,67	1,00	0,05	0,03	0,01
Мышцы	0,11	0,01	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00
Слюнные железы	0,23	0,04	0,01	0,01	0,00	0,08	0,01	0,01	0,00	0,00
Слезные железы	0,36	0,03	0,00	0,01	0,00	0,09	0,03	0,00	0,01	0,01
Туша	0,72	0,07	0,03	0,09	0,02	0,57	0,03	0,02	0,10	0,01
Кость	0,11	0,01	0,12	0,00	0,00	0,04	0,01	0,22	0,00	0,01

Таблица 6. Биораспределение ^{177}Lu -С-2 у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	1 ч	4 ч	24 ч	48 ч	96 ч	1 ч STDEV	4 ч STDEV	24 ч STDEV	48 ч STDEV	96 ч STDEV
Опухоль	н/д	29,98	41,11	30,71	19,78	н/д	6,01	8,30	0,89	7,46
Кровь	н/д	7,07	0,53	0,09	0,02	н/д	0,65	0,12	0,03	0,01
Сердце	н/д	2,09	0,31	0,18	0,12	н/д	0,32	0,05	0,03	0,01
Печень	н/д	1,45	0,49	0,36	0,18	н/д	0,20	0,07	0,08	0,02
Селезенка	н/д	6,36	2,21	0,73	0,40	н/д	2,04	0,54	0,13	0,09
Почки	н/д	85,51	42,16	10,67	5,32	н/д	25,98	16,39	1,56	1,78
Мышцы	н/д	0,52	0,08	0,05	0,03	н/д	0,06	0,02	0,01	0,00
Слюнные	н/д	1,85	0,56	0,33	0,19	н/д	0,18	0,14	0,04	0,01

железы										
Слезные железы	н/д	3,17	0,98	0,33	0,24	н/д	0,62	0,47	0,05	0,05
Туша	н/д	1,23	0,30	0,16	0,12	н/д	0,11	0,02	0,01	0,05
Кость	н/д	0,54	0,11	0,07	0,04	н/д	0,12	0,04	0,02	0,01

Таблица 7. Биораспределение $^{177}\text{Lu-I-2}$ у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	1 ч	4 ч	24 ч	48 ч	96 ч	1 ч ST DEV	4 ч ST DEV	24 ч ST DEV	48 ч ST DEV	96 ч ST DEV
Опухоль	н/д	15,15	32,41	19,55	9,76	н/д	4,38	9,87	3,13	3,11
Кровь	н/д	6,87	0,65	0,10	0,01	н/д	0,96	0,19	0,03	0,01
Сердце	н/д	1,78	0,28	0,09	0,06	н/д	0,26	0,07	0,02	0,03
Печень	н/д	1,61	0,36	0,27	0,15	н/д	0,32	0,11	0,07	0,09
Селезенка	н/д	2,97	0,60	0,36	0,14	н/д	1,07	0,29	0,19	0,08
Почки	н/д	27,61	6,39	3,04	0,96	н/д	10,75	3,20	1,59	0,89
Мышцы	н/д	0,45	0,07	0,02	0,01	н/д	0,04	0,01	0,01	0,01
Слюнные железы	н/д	1,59	0,36	0,16	0,10	н/д	0,18	0,09	0,03	0,03
Слезные железы	н/д	1,41	0,28	0,13	0,08	н/д	0,23	0,04	0,04	0,05
Туша	н/д	1,19	0,28	0,12	0,07	н/д	0,12	0,12	0,03	0,03
Кость	н/д	0,56	0,23	0,18	0,05	н/д	0,03	0,18	0,06	0,01

Таблица 8. Биораспределение $^{177}\text{Lu-I-3}$ у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	1 ч	4 ч	24 ч	48 ч	96 ч	1 ч ST DEV	4 ч ST DEV	24 ч ST DEV	48 ч ST DEV	96 ч ST DEV
Опухоль	н/д	21,64	13,88	14,31	6,29	н/д	2,48	3,36	3,70	1,34
Кровь	н/д	5,70	0,18	0,03	0,00	н/д	1,52	0,08	0,01	0,00
Сердце	н/д	1,55	0,17	0,09	0,07	н/д	0,39	0,03	0,01	0,02
Печень	н/д	1,45	0,28	0,33	0,09	н/д	0,36	0,09	0,07	0,02
Селезенка	н/д	4,44	0,83	0,43	0,23	н/д	1,27	0,46	0,05	0,10
Почки	н/д	66,57	18,02	6,36	1,58	н/д	14,24	12,66	1,97	0,64
Мышцы	н/д	0,39	0,05	0,03	0,02	н/д	0,10	0,02	0,01	0,01
Слюнные железы	н/д	1,78	0,34	0,22	0,13	н/д	0,41	0,07	0,04	0,03

Слезные железы	н/д	2,35	0,38	0,19	0,13	н/д	0,52	0,14	0,04	0,04
Туша	н/д	1,17	0,17	0,20	0,08	н/д	0,34	0,03	0,12	0,04
Кость	н/д	0,50	0,08	0,24	0,05	н/д	0,09	0,01	0,04	0,01

Таблица 9. Биораспределение ^{177}Lu -I-4 у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	1 ч	4 ч	24 ч	48 ч	96 ч	1 ч ST DEV	4 ч ST DEV	24 ч ST DEV	48 ч ST DEV	96 ч ST DEV
Опухоль	н/д	1,97	0,79	0,56	0,31	н/д	0,36	0,07	0,10	0,10
Кровь	н/д	0,33	0,02	0,01	0,01	н/д	0,07	0,00	0,00	0,01
Сердце	н/д	0,14	0,04	0,02	0,01	н/д	0,02	0,01	0,00	0,00
Печень	н/д	0,33	0,16	0,12	0,06	н/д	0,04	0,02	0,03	0,01
Селезенка	н/д	0,56	0,16	0,12	0,06	н/д	0,19	0,03	0,04	0,02
Почки	н/д	19,91	4,05	1,37	0,26	н/д	5,91	1,10	0,33	0,10
Мышцы	н/д	0,05	0,02	0,01	0,00	н/д	0,01	0,02	0,01	0,00
Слюнные железы	н/д	0,19	0,08	0,06	0,02	н/д	0,04	0,01	0,02	0,00
Слезные железы	н/д	0,25	0,06	0,03	-0,01	н/д	0,06	0,03	0,01	0,00
Туша	н/д	0,22	0,10	0,06	0,03	н/д	0,06	0,10	0,03	0,01
Кость	н/д	0,09	0,04	0,03	0,00	н/д	0,01	0,01	0,01	0,01

Таблица 10. Биораспределение ^{177}Lu -I-11 у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	1 ч	4 ч	24 ч	48 ч	72 ч	1 ч ST DEV	4 ч ST DEV	24 ч ST DEV	48 ч ST DEV	72 ч ST DEV
Опухоль	8,11	16,03	36,26	31,62	18,93	0,59	2,68	1,83	11,43	8,27
Кровь	23,54	17,47	4,27	1,29	0,21	2,81	2,33	0,94	0,68	0,10
Сердце	6,08	4,91	1,72	0,90	0,49	0,47	0,58	0,15	0,34	0,08
Печень	4,61	3,74	1,74	1,13	0,54	0,29	0,72	0,32	0,44	0,10
Селезенка	4,45	3,62	2,69	1,81	0,94	1,33	0,94	0,88	0,63	0,33
Почки	14,54	11,82	7,82	5,23	2,07	3,69	2,86	2,06	2,64	0,82
Мышцы	1,16	1,25	0,43	0,25	0,17	0,09	0,13	0,06	0,07	0,03
Слюнные железы	5,18	3,79	2,13	1,52	0,94	0,82	0,57	0,30	0,49	0,20

Слезные железы	3,79	2,68	1,37	0,87	0,65	0,72	0,39	0,07	0,21	0,06
Туша	2,63	2,71	0,95	0,59	0,33	0,20	0,27	0,16	0,16	0,06
Кость	1,36	1,43	0,48	0,34	0,19	0,39	0,43	0,29	0,17	0,06

Таблица 11. Биораспределение $^{177}\text{Lu-I-7}$ у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	1 ч	4 ч	24 ч	48 ч	96 ч	1 ч	4 ч	24 ч ST	48 ч ST	96 ч ST
						ST DEV	ST DEV	DEV	DEV	DEV
Опухоль	8,61	17,21	16,70	8,13	2,61	1,59	8,61	5,75	1,46	2,61
Кровь	17,77	10,37	0,86	0,07	0,01	1,41	17,77	0,38	0,03	0,01
Сердце	4,22	3,12	0,48	0,21	0,15	0,43	4,22	0,13	0,05	0,15
Печень	3,51	2,48	0,62	0,27	0,19	0,30	3,51	0,15	0,05	0,19
Селезенка	3,89	2,45	1,13	0,56	0,38	0,43	3,89	0,45	0,07	0,38
Почки	32,70	24,75	18,01	4,45	1,92	4,79	32,70	9,09	1,06	1,92
Мышцы	1,11	0,77	0,11	0,06	0,03	0,13	1,11	0,03	0,00	0,03
Слюнные железы	3,91	2,51	0,71	0,40	0,27	0,32	3,91	0,18	0,07	0,27
Слезные железы	2,93	2,36	0,41	0,25	0,17	0,31	2,93	0,08	0,07	0,17
Туша	2,58	1,88	0,33	0,17	0,11	0,28	2,58	0,08	0,04	0,11
Кость	1,34	0,59	0,18	0,10	0,07	0,39	1,34	0,08	0,02	0,07

Таблица 12. Биораспределение $^{177}\text{Lu-I-34}$ и $^{177}\text{Lu-I-41}$ у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	$^{177}\text{Lu-I-34}$				$^{177}\text{Lu-I-41}$			
	24 ч	24 ч STDEV	96 ч	96 ч STDEV	24 ч	24 ч STDEV	96 ч	96 ч STDEV
Опухоль	30,69	5,03	30,41	8,40	37,99	5,31	48,84	8,77
Кровь	8,28	1,33	0,59	0,07	9,56	2,08	0,65	0,14
Сердце	2,99	0,37	1,15	0,16	2,68	0,55	0,52	0,07
Печень	3,99	0,67	2,55	0,33	3,28	0,76	1,27	0,50
Селезенка	4,79	0,98	4,32	1,42	5,12	1,85	1,56	0,34
Почки	16,99	2,87	5,34	1,03	39,21	5,16	16,07	4,16
Мышцы	0,84	0,13	0,36	0,04	0,73	0,05	0,14	0,04
Слюнные	3,53	0,54	2,69	0,34	6,67	6,74	0,92	0,21

железы								
Слезные железы	2,70	1,69	1,19	0,23	2,10	1,55	0,74	0,32
Туша	1,85	0,34	0,79	0,10	1,97	0,41	0,42	0,10
Кость	1,10	0,15	0,70	0,20	0,91	0,23	0,49	0,06

Таблица 13. Биораспределение $^{177}\text{Lu-I-35}$, $^{177}\text{Lu-I-36}$, $^{177}\text{Lu-I-39}$, $^{177}\text{Lu-I-42}$ и $^{177}\text{Lu-I-21}$ у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	$^{177}\text{Lu-I-35}$		$^{177}\text{Lu-I-36}$		$^{177}\text{Lu-I-39}$		$^{177}\text{Lu-I-42}$		$^{177}\text{Lu-I-21}$	
	24 ч	24 ч STDEV	24 ч	24 ч STDEV	24 ч	24 ч STDEV	24 ч	24 ч STDEV	24 ч	24 ч STDEV
Опухоль	21,63	1,60	2,84	0,32	5,41	0,66	28,67	5,66	44,94	4,98
Кровь	11,10	2,14	0,50	0,07	0,31	0,16	13,76	1,69	6,55	0,45
Сердце	3,43	0,34	0,37	0,02	0,37	0,10	3,92	0,26	2,01	0,31
Печень	4,83	0,69	0,90	0,07	0,91	0,18	4,74	0,58	2,15	0,12
Селезенка	5,24	1,39	1,31	0,22	1,23	0,22	6,18	0,85	2,64	0,33
Почки	6,23	0,98	1,88	0,26	4,18	1,71	11,60	1,92	8,10	1,48
Мышцы	0,91	0,08	0,12	0,04	0,09	0,02	0,95	0,16	0,49	0,04
Слюнные железы	4,00	0,91	0,64	0,10	0,64	0,16	3,77	0,49	2,26	0,24
Слезные железы	3,05	0,47	0,45	0,11	0,42	0,07	3,09	1,00	1,34	0,26
Туша	2,15	0,43	0,26	0,03	0,33	0,14	2,29	0,23	1,32	0,15

Таблица 14. Биораспределение $^{177}\text{Lu-I-21}$ у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	1 ч	4 ч	24 ч	48 ч	72 ч	120 ч	168 ч	1 ч ST DE V	4 ч ST DE V	24 ч ST DEV	48 ч ST DEV	72 ч ST DE V	120 ч ST DE V	168 ч ST DE V
	Опухоль	8,00	15,15	30,21	32,65	25,97	26,46	18,00	1,41	1,12	5,34	5,56	2,87	6,60
Кровь	20,63	12,77	3,84	1,75	0,51	0,11	0,05	1,15	2,22	0,94	0,24	0,01	0,04	0,02
Сердце	4,64	3,18	1,28	0,81	0,46	0,34	0,20	0,53	0,92	0,22	0,08	0,03	0,06	0,02
Печень	4,25	2,95	1,31	1,07	0,80	0,55	0,49	0,63	0,48	0,36	0,15	0,11	0,18	0,08
Селезенка	3,98	2,40	1,66	1,27	0,84	0,72	0,76	1,09	1,05	0,79	0,34	0,20	0,23	0,21

Почки	21,14	9,33	6,36	3,32	2,12	0,78	0,76	9,51	2,51	4,02	0,10	0,13	0,26	0,25
Мышцы	0,83	0,74	0,33	0,22	0,10	0,06	0,05	0,04	0,05	0,02	0,02	0,03	0,00	0,02
Слюнные железы	3,85	2,33	1,33	1,07	0,57	0,56	0,36	0,12	0,26	0,33	0,15	0,17	0,17	0,10
Слезные железы	2,31	1,30	0,88	0,86	0,44	0,29	0,22	0,31	0,14	0,14	0,07	0,16	0,12	0,08
Туша	2,42	1,94	0,91	0,72	0,45	0,28	0,35	0,32	0,27	0,11	0,15	0,04	0,11	0,05
Кость	1,33	1,37	0,80	1,28	0,84	0,06	1,08	0,24	0,22	0,08	0,17	0,11	0,01	0,22
Жировая ткань	2,89	2,11	1,25	0,72	0,37	0,44	0,22	0,43	0,82	0,58	0,08	0,08	0,19	0,02
Семенники	1,31	1,71	1,03	0,92	0,63	0,75	0,49	0,28	0,37	0,23	0,11	0,04	0,11	0,10
Желудок	1,13	1,21	0,51	0,74	0,43	0,20	0,27	0,22	0,36	0,31	0,31	0,33	0,16	0,32
Тонкий кишечник	1,65	1,62	0,56	0,63	0,45	0,19	0,24	0,18	0,51	0,27	0,10	0,35	0,08	0,26
Толстый кишечник	0,98	1,58	0,91	1,29	0,96	0,77	0,59	0,21	0,78	0,66	0,63	0,59	0,62	0,74
Поджелудочная железа	2,58	1,62	0,95	0,56	0,24	0,07	0,12	0,23	0,52	0,28	0,17	0,05	0,08	0,02
Надпочечники	4,58	1,75	1,87	1,40	0,83	0,83	0,41	1,12	0,55	0,72	0,22	0,09	0,63	0,08
Легкие	9,00	5,51	2,56	1,50	0,70	0,36	0,29	1,30	0,78	1,05	0,25	0,10	0,07	0,06
Головной мозг	0,45	0,25	0,12	0,07	0,03	0,02	0,02	0,08	0,08	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00
Предстательная железа	6,02	3,87	1,26	1,04	0,41	0,33	0,25	2,16	2,06	0,19	0,34	0,06	0,05	0,06

Таблица 15. Биораспределение ^{177}Lu -I-35 у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	1 ч	4 ч	24 ч	48 ч	72 ч	120 ч	168 ч	1 ч ST DEV	4 ч ST DEV	24 ч ST DEV	48 ч ST DEV	72 ч ST DEV	120 ч ST DEV	168 ч ST DEV
Опухоль	3,06	7,00	23,26	25,79	29,25	21,16	11,67	0,92	1,62	3,88	5,24	6,26	2,45	1,81
Кровь	36,3	25,5	10,1	6,02	2,68	0,58	0,14	3,47	0,99	2,30	1,26	0,75	0,12	0,05

	1	3	8											
Сердце	8,81	6,29	3,40	2,79	2,15	1,12	0,78	0,79	0,65	0,46	0,23	0,46	0,20	0,14
Печень	6,98	6,31	3,95	3,86	3,16	1,92	1,31	1,04	0,94	1,30	0,70	0,54	0,67	0,33
Селезенка	6,70	4,32	4,66	5,78	4,54	3,68	2,74	2,85	0,42	1,04	1,34	1,62	1,14	1,16
Почки	9,12	8,09	5,40	4,49	3,21	1,61	0,88	1,95	0,35	0,73	0,67	0,93	0,29	0,14
Мышцы	0,66	0,76	0,84	0,71	0,54	0,27	0,14	0,14	0,08	0,08	0,07	0,10	0,07	0,05
Слюнные железы	4,85	4,50	4,03	3,58	3,54	1,95	1,43	0,74	0,23	0,42	0,21	1,26	0,42	0,27
Слезные железы	1,83	2,26	2,62	2,47	1,78	0,89	0,81	0,42	0,37	0,56	0,71	0,69	0,15	0,19
Туша	2,28	2,40	1,97	1,76	1,31	0,65	0,37	0,41	0,15	0,27	0,23	0,41	0,05	0,06
Кость	1,73	1,53	0,97	1,13	0,75	0,56	0,33	0,38	0,45	0,11	0,29	0,15	0,14	0,05
Жировая ткань	3,00	3,13	2,46	2,78	1,79	1,15	0,72	1,30	0,60	1,55	0,97	0,59	0,39	0,23
Семенники	1,88	3,22	2,60	2,79	2,66	1,88	2,14	0,52	0,14	0,40	0,27	0,75	0,44	1,72
Желудок	1,82	2,13	0,81	0,91	0,55	0,32	0,16	0,29	0,78	0,36	0,39	0,14	0,13	0,11
Тонкий кишечник	2,48	2,70	1,10	1,22	0,77	0,45	0,23	0,35	0,30	0,38	0,46	0,10	0,20	0,12
Толстый кишечник	1,35	1,76	1,47	1,31	1,48	1,07	0,60	0,24	0,14	1,12	0,27	1,14	0,51	0,32
Поджелудочная железа	4,35	3,18	2,16	1,77	1,39	0,68	0,34	1,32	0,36	0,14	0,28	0,31	0,12	0,07
Надпочечники	6,52	4,66	4,20	5,37	4,22	1,82	1,41	3,87	0,68	1,35	2,00	0,58	0,73	0,86
Легкие	14,30	10,24	6,29	5,76	3,17	1,32	0,62	3,95	1,09	1,58	3,17	1,25	0,22	0,12
Головной мозг	0,73	0,59	0,25	0,20	0,12	0,05	0,03	0,07	0,05	0,03	0,03	0,03	0,00	0,00
Предстательная железа	2,39	3,07	2,65	2,52	2,27	1,30	0,83	0,36	0,66	0,22	0,19	0,64	0,31	0,13

Таблица 16. Биораспределение ^{177}Lu -С-6 у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	24 ч	96 ч	24 ч STDEV	96 ч STDEV
--------	------	------	------------	------------

Опухоль	49,74	42,79	5,58	4,02
Кровь	8,57	0,73	1,01	0,10
Сердце	3,26	0,88	0,43	0,09
Печень	3,41	1,41	0,71	0,19
Селезенка	4,89	4,10	0,21	0,50
Почки	19,55	6,58	1,54	0,17
Мышцы	0,70	0,22	0,09	0,04
Слюнные железы	2,67	1,36	0,38	0,29
Слезные железы	1,30	0,88	0,64	0,32
Туша	1,95	0,82	0,15	0,18
Кость	0,74	0,26	0,13	0,07

Таблица 17. Биораспределение ^{177}Lu - С-7 у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	24 ч	96 ч	24 ч STDEV	96 ч STDEV
Опухоль	31,41	48,72	6,36	5,13
Кровь	9,82	1,23	2,63	0,39
Сердце	4,07	1,93	1,20	0,29
Печень	4,46	3,72	1,04	0,69
Селезенка	6,91	8,26	1,01	2,65
Почки	27,59	16,32	3,53	5,86
Мышцы	0,83	0,45	0,08	0,11
Слюнные железы	3,33	3,38	0,85	0,55
Слезные железы	2,59	2,50	1,44	0,68
Туша	2,53	1,34	0,27	0,16
Кость	0,95	0,84	0,24	0,08

Таблица 18. Биораспределение ^{177}Lu I-18 у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	24 ч	96 ч	24 ч STDEV	96 ч STDEV
Опухоль	27,55	15,98	1,25	0,71
Кровь	5,16	0,22	0,49	0,02
Сердце	1,92	0,58	0,15	0,08
Печень	2,32	0,87	0,60	0,08
Селезенка	2,47	2,59	0,87	0,70
Почки	17,29	4,91	1,44	0,46
Мышцы	0,35	0,11	0,07	0,02
Слюнные железы	1,87	0,88	0,30	0,20

Слезные железы	0,88	0,58	0,07	0,20
Туша	1,34	0,42	0,04	0,06
Кость	0,42	0,34	0,16	0,03

Таблица 19. Биораспределение $^{177}\text{Lu-I-26}$ у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	24 ч	96 ч	24 ч STDEV	96 ч STDEV
Опухоль	16,38	9,80	2,01	1,12
Кровь	0,18	0,05	0,03	0,01
Сердце	0,09	0,06	0,01	0,01
Печень	0,26	0,20	0,05	0,04
Селезенка	0,24	0,22	0,10	0,11
Почки	1,82	1,15	0,48	0,71
Мышцы	0,02	0,03	0,01	0,03
Слюнные железы	0,11	0,10	0,02	0,02
Слезные железы	0,05	0,04	0,03	0,04
Туша	0,12	0,07	0,02	0,01
Кость	0,03	0,02	0,07	0,03

Таблица 20. Биораспределение $^{177}\text{Lu-I-43}$ у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	24 ч	96 ч	24 ч STDEV	96 ч STDEV
Опухоль	35,66	44,73	6,52	3,17
Кровь	8,56	0,67	2,37	0,10
Сердце	3,09	1,20	0,75	0,17
Печень	4,83	2,73	0,75	0,32
Селезенка	4,34	3,75	0,47	1,31
Почки	20,77	8,72	4,71	1,53
Мышцы	0,74	0,22	0,24	0,04
Слюнные железы	3,06	1,60	0,83	0,43
Слезные железы	2,39	0,94	1,01	0,14
Туша	2,02	0,90	0,43	0,12
Кость	1,32	0,59	0,41	0,16

Таблица 21. Биораспределение $^{177}\text{Lu-I-30}$ у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	24 ч	96 ч	24 ч STDEV	96 ч STDEV
Опухоль	24,14	19,07	3,51	2,82
Кровь	0,21	0,02	0,04	0,01
Сердце	0,15	0,07	0,03	0,01

Печень	0,32	0,21	0,05	0,06
Селезенка	0,30	0,25	0,10	0,11
Почки	7,51	1,99	0,69	0,55
Мышцы	0,04	0,01	0,01	0,00
Слюнные железы	0,19	0,12	0,03	0,04
Слезные железы	0,18	0,06	0,12	0,01
Туша	0,22	0,12	0,14	0,05
Кость	0,07	0,20	0,04	0,06

Таблица 22. Биораспределение ^{177}Lu -I-49 у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	24 ч	96 ч	24 ч STDEV	96 ч STDEV
Опухоль	35,08	26,00	3,07	4,59
Кровь	2,74	0,09	0,19	0,02
Сердце	1,09	0,30	0,13	0,02
Печень	1,45	0,67	0,07	0,18
Селезенка	1,19	0,99	0,43	0,14
Почки	10,05	1,94	1,73	0,23
Мышцы	0,23	0,06	0,04	0,01
Слюнные железы	1,05	0,56	0,18	0,08
Слезные железы	0,57	0,36	0,21	0,11
Туша	0,78	0,24	0,05	0,04
Кость	0,23	0,14	0,03	0,03

Таблица 23. Биораспределение ^{177}Lu -I-52 у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	24 ч	96 ч	24 ч STDEV	96 ч STDEV
Опухоль	38,45	35,33	10,45	2,22
Кровь	3,82	0,17	0,98	0,03
Сердце	1,44	0,52	0,43	0,09
Печень	2,06	1,02	0,44	0,31
Селезенка	2,70	1,73	0,87	0,59
Почки	11,98	3,67	2,50	0,97
Мышцы	0,30	0,11	0,07	0,05
Слюнные железы	1,60	1,03	0,56	0,25
Слезные железы	0,93	0,44	0,54	0,10
Туша	1,12	0,41	0,14	0,09
Кость	0,32	0,32	0,15	0,11

Таблица 24. Биораспределение $^{177}\text{Lu-I-56}$ у мышей, несущих опухоль PC-3 PIP (n=4)

% ID/г	24 ч	96 ч	24 ч STDEV	96 ч STDEV
Опухоль	30,33	22,89	7,75	1,85
Кровь	2,24	1,87	0,34	3,27
Сердце	0,95	0,17	0,14	0,03
Печень	1,15	0,47	0,10	0,03
Селезенка	1,55	1,00	0,41	0,25
Почки	9,53	2,03	2,20	0,44
Мышцы	0,19	0,04	0,05	0,00
Слюнные железы	0,67	0,31	0,19	0,07
Слезные железы	1,08	0,29	0,11	0,09
Туша	0,70	0,20	0,03	0,04
Кость	0,26	0,07	0,05	0,03

Таблица 25. Биораспределение $^{177}\text{Lu-C-1}$ у мышей, несущих опухоль LNCap (n=3)

% ID/г	1 ч	4 ч	24 ч	72 ч	168 ч	1 ч ST DEV	4 ч ST DEV	24 ч ST DEV	72 ч ST DEV	168 ч ST DEV
Почки	14,54	7,76	1,42	0,65	0,13	9,76	3,77	0,67	0,41	0,11
Кровь	0,41	0,06	0,01	0,03	0,01	0,22	0,01	0,00	0,04	0,01
Опухоль	30,19	19,59	10,00	10,09	5,67	9,08	9,07	2,73	5,93	4,57
Кишечник	0,63	0,66	0,08	0,12	0,05	0,32	0,47	0,04	0,10	0,02
Сердце	0,28	0,33	0,20	0,07	0,04	0,11	0,20	0,22	0,05	0,04
Печень	0,26	0,09	0,09	0,02	0,02	0,17	0,01	0,07	0,01	0,00
Селезенка	3,08	1,99	0,41	0,19	0,38	0,28	1,06	0,19	0,06	0,47
Легкие	0,29	0,08	0,10	0,03	0,01	0,15	0,01	0,13	0,01	0,00
Желудок	0,75	0,25	0,09	0,06	0,06	0,23	0,15	0,03	0,02	0,02
Бедренная кость	0,28	0,06	0,05	0,04	0,02	0,22	0,01	0,04	0,04	0,01
Мышцы	0,58	0,14	0,04	0,02	0,02	0,61	0,11	0,04	0,00	0,01
Поджелудочная железа	0,36	0,12	0,02	0,02	0,00	0,43	0,12	0,01	0,02	0,00

Таблица 26. Биораспределение $^{177}\text{Lu-C-9}$ у мышей, несущих опухоль LNCap PIP (n=3)

% ID/г	24 ч	96 ч	24 ч STDEV	96 ч STDEV
Почки	35,98	58,68	4,98	19,14

Кровь	19,26	9,41	3,89	1,63
Опухоль	45,66	52,50	15,69	19,24
Кишечник	2,31	1,03	0,76	0,18
Сердце	7,55	4,34	1,96	0,84
Печень	1,21	0,97	0,07	0,26
Селезенка	12,17	14,68	10,38	3,48
Легкие	5,84	5,93	3,96	2,33
Желудок	1,51	1,58	0,43	0,79
Бедренная кость	2,65	2,44	0,34	0,57
Мышцы	1,25	0,67	0,29	0,25
Поджелудочная железа	1,02	1,59	0,36	1,02

Таблица 27. Биораспределение ^{177}Lu -С-10 у мышей, несущих опухоль LNCap PIP (n=3)

% ID/г	24 ч	96 ч	24 ч STDEV	96 ч STDEV
Почки	52,18	11,03	11,67	3,97
Кровь	5,08	0,42	1,31	0,14
Опухоль	46,51	34,92	7,10	7,30
Кишечник	0,53	0,10	0,38	0,08
Сердце	1,31	0,12	0,67	0,07
Печень	0,83	0,17	0,70	0,09
Селезенка	3,23	0,60	2,12	0,85
Легкие	1,87	0,55	0,56	0,15
Желудок	1,25	0,07	1,00	0,05
Бедренная кость	1,04	0,07	0,81	0,01
Мышцы	0,39	0,00	0,24	0,00
Поджелудочная железа	0,42	0,04	0,10	0,03

Таблица 28. Биораспределение ^{177}Lu -I-21 у мышей, несущих опухоль LNCap PIP (n=3)

% ID/г	1 ч	4 ч	24 ч	72 ч	96 ч	168 ч	1 ч	4 ч	24 ч	72 ч	96 ч	168 ч
	ST	ST	ST	ST	ST	ST	ST	ST	ST	ST	ST	ST
	DEV	DEV	DEV	DEV	DEV	DEV	DEV	DEV	DEV	DEV	DEV	DEV
Почки	19,37	19,94	18,76	3,58	2,54	1,59	16,16	6,25	6,43	1,38	1,15	0,29
Кровь	31,0	17,21	7,72	1,60	0,49	0,05	2,66	0,83	0,70	0,31	0,14	0,01

	8											
Опухоль	6,61	44,23	73,78	51,37	47,95	40,08	1,24	24,13	5,39	25,44	15,38	20,18
Кишечник	1,37	1,28	1,98	0,36	0,28	0,09	0,57	0,13	0,06	0,07	0,08	0,03
Сердце	6,90	4,61	2,86	1,35	0,67	0,31	4,05	1,89	1,16	0,18	0,24	0,08
Печень	2,70	1,57	1,97	1,03	1,05	1,40	2,54	0,28	1,21	0,05	0,39	0,22
Селезенка	19,5		5,42									
	8	15,72		3,54	1,31	1,17	11,00	5,90	2,74	1,78	0,49	0,37
Легкие	5,56	2,98	2,66	1,11	0,56	0,16	2,03	1,32	0,78	0,18	0,05	0,05
Желудок	1,95	1,61	0,96	0,49	0,36	0,17	0,92	0,80	0,24	0,19	0,05	0,01
Бедренная кость	3,03	1,93	0,98	0,41	0,31	0,17	1,43	0,75	0,30	0,24	0,17	0,08
Мышцы	1,67	1,62	0,73	0,20	0,29	0,15	0,42	0,72	0,30	0,07	0,25	0,15
Поджелудочная железа	2,58	1,53	1,10	0,53	0,33	0,11	0,91	1,40	0,40	0,34	0,06	0,03

Таблица 29. Биораспределение ^{177}Lu -I-52 у мышей, несущих опухоль LNCap PIP (n=3)

% ID/г	4 ч	24 ч	72 ч	24 ч STDEV	48 ч STDEV	72 ч STDEV
Почки	8,30	8,79	6,94	0,93	6,33	1,64
Кровь	18,49	5,05	0,83	4,16	1,22	0,50
Опухоль	28,18	48,30	38,54	9,09	26,64	27,21
Кишечник	1,11	0,93	0,35	0,39	0,41	0,10
Сердце	5,35	2,78	1,24	1,11	0,37	1,23
Печень	1,63	1,80	0,66	0,52	0,98	0,22
Селезенка	11,06	6,89	5,47	4,84	5,65	3,16
Легкие	3,77	2,86	0,88	2,54	1,58	0,24
Желудок	1,12	0,90	0,36	0,39	0,56	0,14
Бедренная кость	1,92	1,30	0,73	0,81	0,45	0,49
Мышцы	0,69	0,69	0,32	0,40	0,51	0,09
Поджелудочная железа	1,25	0,80	0,48	0,56	0,30	0,21

Таблица 30. Биораспределение ^{177}Lu -I-61 у мышей, несущих опухоль LNCap PIP (n=3)

% ID/г	24 ч	96 ч	24 ч STDEV	96 ч STDEV
Почки	7,31	8,58	2,14	1,95

Кровь	11,38	-	1,06	-
Опухоль	55,64	32,10	34,38	6,49
Кишечник	1,22	1,82	0,35	0,43
Сердце	4,35	1,15	0,14	0,36
Печень	2,17	2,01	0,86	0,48
Селезенка	3,36	2,01	0,32	0,52
Легкие	4,93	1,82	2,60	0,76
Желудок	1,20	0,38	1,13	0,04
Бедренная кость	0,88	0,51	0,35	0,10
Мышцы	0,56	0,25	0,14	0,05
Поджелудочная железа	0,717	0,35	0,32	0,08

Таблица 31. Биораспределение $^{177}\text{Lu-I-18}$ у мышей, несущих опухоль LNCap PIP (n=3)

% ID/г	24 ч	96 ч	24 ч STDEV	96 ч STDEV
Почки	27,75	13,98	15,82	1,90
Кровь	10,51	0,40	2,88	0,11
Опухоль	54,68	32,93	32,71	9,32
Кишечник	1,19	0,35	0,06	0,10
Сердце	5,16	0,73	1,27	0,23
Печень	1,53	0,99	0,22	0,23
Селезенка	7,42	11,53	4,00	1,19
Легкие	4,41	0,82	1,23	0,66
Желудок	1,90	0,52	0,18	0,07
Бедренная кость	2,60	0,60	0,48	0,11
Мышцы	1,47	0,32	0,52	0,11
Поджелудочная железа	1,12	0,41	0,35	0,38

Таблица 32. Биораспределение $^{177}\text{Lu-I-67}$ у мышей, несущих опухоль LNCap PIP (n=3)

% ID/г	4 ч	24 ч	96 ч	24 ч STDEV	48 ч STDEV	96 ч STDEV
Почки	33,10	9,49	0,90	16,79	3,14	0,29
Кровь	11,80	1,54	0,04	1,94	0,30	0,02
Опухоль	47,99	33,87	11,49	4,37	9,80	6,22
Кишечник	1,58	0,25	0,10	0,41	0,02	0,06

Сердце	3,76	0,81	0,19	0,76	0,14	0,03
Печень	1,37	0,26	0,15	0,33	0,05	0,04
Селезенка	10,96	1,73	0,73	6,04	0,59	1,00
Легкие	3,55	1,16	0,62	1,93	0,37	0,65
Желудок	1,85	0,48	0,12	0,40	0,13	0,04
Бедренная кость	2,14	0,38	0,13	0,68	0,23	0,04
Мышцы	1,12	0,39	0,14	0,59	0,15	0,03
Поджелудочная железа	1,09	0,26	0,15	0,30	0,08	0,02

Таблица 33. Биораспределение ^{177}Lu -I-69 у мышей, несущих опухоль LNCaP PIP (n=3)

% ID/г	24 ч	96 ч	24 ч STDEV	96 ч STDEV
Почки	20,58	11,36	5,19	0,11
Кровь	1,20	0,00	0,14	0,00
Опухоль	37,85	26,67	5,92	2,87
Кишечник	0,29	0,16	0,02	0,10
Сердце	0,55	0,19	0,20	0,01
Печень	0,29	0,37	0,09	0,00
Селезенка	2,84	1,41	1,24	0,83
Легкие	0,82	0,42	0,39	0,04
Желудок	0,20	0,17	0,04	0,07
Бедренная кость	0,29	0,07	0,22	0,06
Мышцы	0,19	0,11	0,10	0,14
Поджелудочная железа	0,16	0,10	0,08	0,01

Таблица 34. Сравнение поглощения опухолью и почками выбранных меченых ^{177}Lu соединений у мышей с опухолью PC3-PIP или LNCaP.

Соединение	Относительная аффинность связывания	T/K	T/K	T/K	T	T	AUC T (0-96 ч)	AUC K (0-96 ч)	AUC T/AUC K (0-96 ч)
		через 4 ч	через 24 ч	через 96 ч	через 24 ч	через 96 ч			
C-1 (PC3 PIP)	1,00	7,0	57	182	10,4	7,3	880	51	17,3
C-2 (PC3 PIP)	1,78	0,3	1,0	3,7	41,1	20,0	2844	2465	1,2
C-6	0,05	-	2,54	6,50	49,7	42,3	-	-	-

(PC3 PIP)									
C-7 (PC3 PIP)	0,14	-	1,14	3,00	31,4	48,7	-	-	-
I-2 (PC3 PIP)	0,75	0,6	5,0	10,1	32,4	9,8	1833	604	3,0
I-3 (PC3 PIP)	1,30	0,3	0,8	4,0	13,9	6,3	1231	1462	0,8
I-4 (PC3 PIP)	0,95	0,1	0,2	1,2	0,79	0,3	69	383	0,2
I-7 (PC3 PIP)	0,54	0,7	0,9	1,4	16,7	2,6	938	952	0,99
I-11 (PC3 PIP)	0,04	1,4	4,6	9,2*	36,3	19,0*	1985*	487*	4,1*
I-21 (PC3 PIP)	0,09	1,62	4,74	12,2*	30,2	26,5#	3208#	464#	6,9#
I-34 (PC3 PIP)	0,12	-	1,81	5,69	30,7	30,4	-	-	-
I-35 (PC3 PIP)	0,05	0,87	4,31	9,11*	23,3	21,2#	2778#	492#	5,7#
I-36 (PC3 PIP)	0,02	-	1,51	-	2,84	-	-	-	-
I-39 (PC3 PIP)	0,03	-	1,30	-	5,41	-	-	-	-
I-41 (PC3 PIP)	0,06	-	0,97	3,04	38,0	48,8	-	-	-
I-42 (PC3 PIP)	0,13	-	2,47	-	28,7	-	-	-	-
I-18 (PC3-PIP)	0,07	-	1,59	3,26	27,6	16,0	-	-	-
I-43 (PC3-PIP)	0,28	-	1,71	5,12	35,7	44,7	-	-	-
I-49 (PC3-PIP)	0,09	-	3,49	13,4	35,1	26,0	-	-	-
I-52 (PC3-PIP)	0,05	-	3,21	9,62	38,5	35,3	-	-	-
C-1 (LNCap)	1,00	2,52	7,04	15,5*	10,0	10,1	1625^	220^	7,4^
C-9 (LNCap)	-	-	1,27	0,89	45,7	52,5	-	-	-
C-10 (LNCap)	0,92	-	0,89	3,17	46,5	34,9	-	-	-
I-21 (LNCap)	0,09	2,22	3,93	18,9	73,8	48,0	8624^	1214^	7,1^
I-67 (LNCap)	0,33	1,45	3,57	12,8	33,9	11,5	-	-	-
I-18 (LNCap)	0,04	-	1,97	2,36	54,7	32,9	-	-	-
I-69 (LNCap)	-	-	1,84	2,35	37,9	26,7	-	-	-

Сокращения: Т/К: поглощение опухолью/поглощение почками; Т: поглощение опухолью; AUC Т: площадь под кривой поглощения опухолью; AUC К: площадь под кривой поглощения почками; AUC Т/К: площадь под кривой для опухоли/площадь под кривой для почек (* значение через 72 ч; # значение через 120 ч; ^: 0-168 ч)

Данные визуализации у человека

[00700] На фиг. 5 (А, В, С и D) показана визуализация на основе PET/CT с использованием ⁶⁸Ga-PSMA11 (гозетотида) (левая панель) и визуализация на основе SPECT/CT с использованием иллюстративного комплекса ¹¹¹In-I-21 (через 48 часов после введения дозы) (средняя панель: передний вид; правая панель: задний вид) у 4 пациентов с

метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (mCRPC). На фиг. 5 панели A-D показано, что у одного и того же пациента по сравнению с поглощением в опухоли и других органах поглощение в слюнных железах иллюстративного комплекса ^{111}In -I-21 меньше по сравнению с одобренным диагностическим средством ^{68}Ga -PSMA11, которое продемонстрировало высокое поглощение.

[00701] Хотя настоящая заявка была описана со ссылкой на примеры, следует понимать, что объем формулы изобретения не должен ограничиваться вариантами осуществления, изложенными в примерах, а должен иметь самое широкое толкование, соответствующее описанию в целом.

[00702] Все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в данном документе, включены в него посредством ссылки во всей своей полноте. Раскрытие этих публикаций в полном объеме включено в настоящую заявку посредством ссылки для более полного описания уровня техники, известного специалистам в данной области техники на дату заявки, описанной и заявленной в данном документе.

ПОЛНЫЕ ССЫЛКИ ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ, УКАЗАННЫХ В ОПИСАНИИ

[00703] В данном документе цитируется ряд публикаций. Полные ссылки на эти литературные источники приведены ниже. Каждая из этих ссылок включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте в настоящем изобретении в той же степени, как если бы каждая отдельная ссылка была конкретно и индивидуально указана для включения посредством ссылки.

[00704] Arano Y, Wakisaka K, Ohmono Y, et al. "Assessment of radiochemical design of antibodies using an ester bond as the metabolizable linkage: evaluation of maleimidoethyl 3-(tri-n-butylstannyl)hippurate as a radioiodination reagent of antibodies for diagnostic and therapeutic applications". *Bioconjug Chem.* 1996 Nov-Dec;7(6):628-37.

[00705] Choy CJ, Ling X, Geruntho JJ, et al. " ^{177}Lu -labeled phosphoramidate-based PSMA inhibitors: The effect of an albumin binder on biodistribution and therapeutic efficacy in prostate tumor-bearing mice". *Theranostics.* 2017 Apr 27;7(7):1928-39.

[00706] Däpp S, García Garayoa E, Maes V, et al. "PEGylation of (99m)Tc-labeled bombesin analogues improves their pharmacokinetic properties". *Nucl Med Biol.* 2011 Oct;38(7):997-1009.

[00707] Deberle LM, Benešová M, Umbricht CA, et al. "Development of a new class of PSMA radioligands comprising ibuprofen as an albumin-binding entity". *Theranostics.* 2020 Jan 1;10(4):1678-93.

[00708] Dorff TB, Fanti S, Farolfi A, et al. "The evolving role of prostate-specific membrane antigen-based diagnostics and therapeutics in prostate cancer". *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019 Jan;39:321-30.

[00709] Kalli KR, Oberg AL, Keeney GL, et al. "Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer". *Gynecol Oncol.* 2008 Mar;108(3):619-26.

[00710] Körner M, Christ E, Wild D, et al. "Glucagon-like peptide-1 receptor overexpression in cancer and its impact on clinical applications". *Front Endocrinol (Lausanne).*

2012 Dec 6;3:158. doi:10.3389/fendo.2012.00158.

[00711] Kramer V, Fernández R, Lehnert W, et al. “Biodistribution and dosimetry of a single dose of albumin-binding ligand [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-ALB-56 in patients with mCRPC”. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Mar;48(3):893-903.

[00712] Kuo HT, Merkens H, Zhang Z, et al. “Enhancing treatment efficacy of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 with the conjugation of an albumin-binding motif: preclinical dosimetry and endoradiotherapy studies”. *Mol Pharm*. 2018 Nov 5;15(11):5183-91.

[00713] Qian ZR, Li T, Ter-Minassian M, et al. “Association between somatostatin receptor expression and clinical outcomes in neuroendocrine tumors”. *Pancreas*. 2016 Nov;45(10):1386-93.

[00714] Sgouros G, Bodei Lisa, McDevitt MR, et al. “Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges”. *Nat Rev Drug Discov*. 2020 Sep;19(9):589-608.

[00715] Wang Z, Tian R, Niu G, et al., “Single low-dose injection of Evans blue modified PSMA-617 radioligand therapy eliminates prostate-specific membrane antigen positive tumors”. *Bioconjug Chem*. 2018 Sep 19;29(9):3213-21.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, содержащие одну или более групп, усиливающих циркуляцию, одну или более мишень-связывающих групп, одну или более хелатирующих групп и по меньшей мере одну разветвляющуюся группу, которая является по меньшей мере трехвалентной,

где разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, соединена с по меньшей мере одной мишень-связывающей группой напрямую или посредством первого нерасщепляемого линкера, с по меньшей мере одной группой, усиливающей циркуляцию, напрямую, посредством второго нерасщепляемого линкера или посредством первого расщепляемого линкера, и с по меньшей мере одной хелатирующей группой напрямую, посредством третьего нерасщепляемого линкера или посредством второго расщепляемого линкера,

при условии, что разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, соединена с по меньшей мере одной группой, усиливающей циркуляцию, посредством первого расщепляемого линкера, или

разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, соединена с по меньшей мере одной хелатирующей группой посредством второго расщепляемого линкера.

2. Соединение по п. 1, причем соединение имеет период полувыведения *ex vivo* в плазме крови мыши при около 37°C от около 4 часов до около 360 часов, от около 6 часов до около 144 часов, от около 12 часов до около 120 часов, от около 18 часов до около 108 часов или от около 24 часов до 96 часов.

3. Соединение по п. 1, где первый, второй и третий нерасщепляемые линкеры противостоят расщеплению, и первый, второй и третий нерасщепляемые линкеры менее чем на 5%, менее чем на 4%, менее чем на 3% или менее чем на 2% расщепляются в плазме крови мыши *ex vivo* через по меньшей мере около 4 часа, по меньшей мере около 8 часов, по меньшей мере около 12 часов, по меньшей мере около 16 часов, по меньшей мере около 32 часа или по меньшей мере около 48 часов после введения соединения в плазму крови мыши.

4. Соединение по п. 1, где первый, второй и третий нерасщепляемые линкеры противостоят расщеплению в течение от по меньшей мере около 2 до около 8 часов, от по меньшей мере около 4 часов до около 16 часов, от по меньшей мере около 12 часов до около 24 часов, от по меньшей мере около 1 дня до около 5 дней или от по меньшей мере около 5 дней до около 10 дней в физиологических условиях.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где каждый из первого, второго и третьего нерасщепляемых линкеров содержит один или более нерасщепляемых фрагментов, которые противостоят расщеплению одной или более кислотами, основаниями, восстанавливающими средствами, окислителями и ферментами.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где каждый из первого, второго и третьего нерасщепляемых линкеров содержит один или более нерасщепляемых фрагментов,

которые противостоят расщеплению в плазме крови *ex vivo* при около 37°C в течение от по меньшей мере около 2 до около 8 часов, от по меньшей мере около 4 часов до около 16 часов, от по меньшей мере около 12 часов до около 24 часов, от по меньшей мере около 1 дня до около 5 дней, от по меньшей мере около 5 дней до около 10 дней или по меньшей мере около 24 часов после введения соединения, содержащего группу, в плазму крови.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где каждый из первого, второго и третьего нерасщепляемых линкеров содержит один или более нерасщепляемых фрагментов, которые противостоят расщеплению, которые выбраны из аминовых связей, эфирных связей, тиоэфирных связей, амидных связей, мочевиновых групп, тиомочевиновых групп, тиамидных групп или триазольных групп.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где первый и второй расщепляемые линкеры расщепляются *ex vivo* в плазме крови мыши и имеют период полувыведения *ex vivo* в плазме крови мыши от около 4 часов до около 360 часов, от около 6 часов до около 144 часов, от около 12 часов до около 120 часов, от около 18 часов до около 108 часов или от около 24 часов до 96 при около 37°C в плазме крови мыши.

9. Соединение по любому из пп. 1-7, где первый и второй расщепляемые линкеры расщепляются *ex vivo* в плазме крови мыши и более чем около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9% или около 10% расщепляемого линкера расщепляется через от около 48 до около 96 часов или от около 60 до 96 часов при около 37°C в плазме крови мыши.

10. Соединение по п. 8 или п. 9, где первый и второй расщепляемые линкеры содержат один или более расщепляемых фрагментов, которые расщепляются одной или более кислотами, основаниями, восстанавливающими средствами, окислителями и ферментами.

11. Соединение по п. 10, где один или более расщепляемых фрагментов выбраны из сложноэфирной группы, дисульфидной связи, тиоэфирной группы, карбаматной группы, карбонатной группы, гидразоновой связи, оксимной связи и ферментативно расщепляемых пептидных последовательностей.

12. Соединение по п. 10 или п. 11, где первый и второй расщепляемые линкеры независимо содержат от одного до четырех расщепляемых фрагментов.

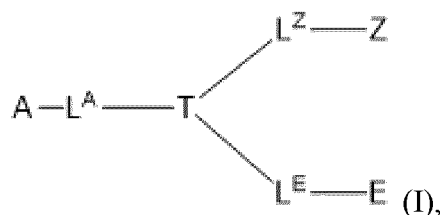
13. Соединение по любому из пп. 1-12, где разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, соединена с по меньшей мере одной мишень-связывающей группой напрямую или посредством первого нерасщепляемого линкера, с по меньшей мере одной группой, усиливающей циркуляцию, посредством первого расщепляемого линкера и с по меньшей мере одной хелатирующей группой напрямую или посредством третьего нерасщепляемого линкера.

14. Соединение по п. 13, где разветвляющаяся группа, которая является по меньшей мере трехвалентной, напрямую соединена по меньшей мере с одной хелатирующей группой.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где группы, усиливающие циркуляцию, представляют собой альбуминсвязывающую группу, а мишень-связывающая группа

представляет собой группу связывания простат-специфического мембранного антигена (PSMA).

16. Соединение по п. 1 или п. 2, причем соединение представляет собой соединение по формуле I или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват



где

A представляет собой группу, усиливающую циркуляцию;

Z представляет собой мишень-связывающую группу;

E представляет собой хелатирующую группу;

T представляет собой разветвляющуюся группу, которая является по меньшей мере трехвалентной;

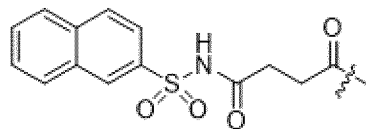
каждый из L^A и L^E независимо представляет собой прямую связь, расщепляемый линкер или нерасщепляемый линкер; и

L^Z представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер;

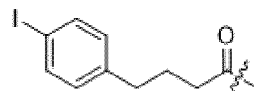
при условии, что по меньшей мере один из L^A и L^E представляет собой расщепляемый линкер.

17. Соединение по п. 16, где A представляет собой альбуминсвязывающую группу.

18. Соединение по п. 17, где альбуминсвязывающая группа выбрана из



(2-Naph-SO₂NH-Suc),



(4-pIBA),

незамещенного или замещенного C(O)C₁₋₂₆алкилен-CO₂H, незамещенного или замещенного C(O)C₂₋₂₆алкенилен-CO₂H, незамещенного или замещенного C(O)C₁₋₂₆алкила и незамещенного или замещенного C(O)C₂₋₂₆алкенила.

19. Соединение по п. 18, где альбуминсвязывающая группа выбрана из 2-Naph-SO₂NH-Suc, 4-pIBA, незамещенного или замещенного C(O)C₁₄₋₁₈алкилен-CO₂H и незамещенного или замещенного C(O)C₁₄₋₁₉алкила.

20. Соединение по п. 19, где альбуминсвязывающая группа выбрана из 4-pIBA, C(O)C₁₅алкила, C(O)C₁₇алкила, C(O)C₁₆алкилен-CO₂H и C(O)C₁₈алкилен-CO₂H.

21. Соединение по п. 20, где альбуминсвязывающая группа представляет собой C(O)C₁₆алкилен-CO₂H.

22. Соединение по любому из пп. 16-21, где E представляет собой хелатирующую группу, полученную из хелатирующего средства, а хелатирующее средство выбрано из циклического бифункционального хелатирующего средства и ациклического бифункционального хелатирующего средства, способного образовывать комплексы с

одним или более радионуклидами.

23. Соединение по п. 22, где хелатирующее средство выбрано из 1,4,7-триазациклононана (TACN); 1,4,7-триазациклононан-триуксусной кислоты (НОТА); 1,4,7-триазациклононан-N-янтарная кислота-N',N"-диуксусной кислоты (NOTASA); 1,4,7-триазациклононан-N-глутаминовая кислота-N',N"-диуксусной кислоты (NODAGA); 1,4,7-триазациклононан-N, N',N"-трис(метиленфосфоновой) кислоты (NOTP); 1,4,7,10-тетраазациклододекан([12]анN4) (циклена); 1,4,7,10-тетраазациклододекан([13]анN4); 1,4,7,11-тетраазациклотетрадекана (изоциклама); 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислоты (DOTA); 2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)ацетата (DO1A); 2,2'-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диуксусной кислоты (DO2A); 2,2',2"-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триуксусной кислоты (DO3A); 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетра(метанпносфоновой кислоты) (DOTP); 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-ди(метанфосфорной кислоты) (DO2P); 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-три(метанфосфоновой кислоты) (DO3P); 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-глутаминовая кислота-4,7,10-триуксусной кислоты (DOTAGA); 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-янтарная кислота-4,7,10-триуксусной кислоты (DOTASA); 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана([14]анN4) (циклама); 1,4,8,12-тетраазациклопентадекана ([15]анN4); 1,5,9,13-тетраазациклогексадекана ([16]анN4); 1,4-этан-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана (эт-циклама); 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана-1,4,8,11-тетрауксусной кислоты (ТЕТА); 2-(1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана-1-ил)уксусной кислоты (TE1A); 2,2'-(1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана-1,8-диил)диуксусной кислоты (TE2A); 4,11-бис(карбоксиметил)-1,4,8,11-тетраазабицикло[6.6.2]гексадекана (СВ-ТЕ2А); 3,6,10,13,16,19-гексаазабицикло[6.6.6]икозана (Sar); 1,4,7,10-тетра-(2-карбамоилметил)циклододекана (ТСМС); N, N'-бис[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-4,13-диаза-18-краун-6 (макропы), фталоцианинов и их производных; и порфиринов и их производных.

24. Соединение по п. 23, где хелатирующее средство выбрано из DOTA и DOTAGA.

25. Соединение по любому из пп. 16-24, где Z представляет собой опухолесвязывающую группу, и опухолесвязывающая группа выбрана из группы связывания простат-специфического мембранного антигена (PSMA), группы связывания глюкогоноподобного рецептора пептида-1 (GLP-1R), группы связывания глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (желудочного ингибирующего полипептида; рецептора GIP) (GIP-R), группы связывания рецептора фолиевой кислоты (FR), группы связывания рецептора холецистокинина-2 (ССК2R), группы связывания рецептора гастрин-релизинг-пептида (GRPR), группы связывания рецептора соматостатина 2 (SSTR2) и группы связывания рецептора нейротензина 1 (NTR1), группы связывания рецептора нейропептида Y типа 1 (Y1R), группы связывания нектин-4, группы связывания дельта-подобного лиганда 3 (DLL3), группы связывания молекулы адгезии эпителиальных клеток (EPCAM), группы связывания трансдуктора кальциевого сигнала 2 (Тгор-2), группы связывания инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и группы связывания рецептора

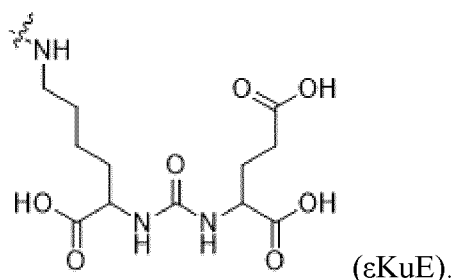
эпидермального фактора роста 2 (HER2) человека.

26. Соединение по п. 25, где опухолесвязывающая группа представляет собой PSMA-связывающую группу.

27. Соединение по п. 26, где PSMA-связывающая группа представляет собой пептидный аналог, выбранный из квискваловой кислоты, аспартат-глутамата (Asp-Glu), Glu-Glu, глицин-глутамата (Gly-Glu), γ -глутамат-глутамата (γ -Glu-Glu) и бета-N-ацетил-L-аспартат-L-глутамата (β -NAAG).

28. Соединение по п. 26, где PSMA-связывающая группа содержит производное фосфора, тиола или мочевины, присоединенное к глутаматному фрагменту.

29. Соединение по п. 28, где PSMA-связывающая группа представляет собой



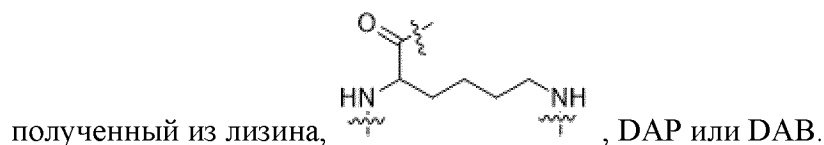
30. Соединение по любому из пп. 18-24 и 29, где PSMA-связывающая группа представляет собой εKuE, а альбумин-связывающая группа представляет собой C(O)C₁₂₋₁₈алкилен-CO₂H.

31. Соединение по любому из пп. 16-30, где Т представляет собой разветвляющуюся группу, которая является по меньшей мере трехвалентной, содержащую по меньшей мере первую концевую функциональную группу, вторую концевую функциональную группу и третью концевую функциональную группу, которые являются одинаковыми или разными и связываются с L^A (или в качестве альтернативы А), L^Z (или в качестве альтернативы Z) и L^E (или в качестве альтернативы E) соответственно с независимым образованием амидной группы, мочевиной группы, тиомочевинной группы или тиамидной группы.

32. Соединение по любому из пп. 16-30, где Т связывается с L^A (или в качестве альтернативы А) и/или L^E (или в качестве альтернативы E) с дополнительным образованием сложноэфирной группы, тиоэфирной группы, карбонатной группы, карбаматной группы, дисульфидной связи, гидразоновой группы или оксимной группы.

33. Соединение по п. 31 и п. 32, где Т выбран из аминокислотного остатка, полученного из лизина, орнитина, гомолизина, 2,3-диаминопропионовой кислоты (DAP), 2,4-диаминомасляной кислоты (DAB), цистеина, гомоцистеина или глутамина.

34. Соединение по п. 33, где Т представляет собой аминокислотный остаток,



35. Соединение по любому из пп. 18-24 и 29-34, где Т представляет собой аминокислотный остаток, полученный из лизина, DAP или DAB, альбуминсвязывающая

группа представляет собой $C(O)C_{16}$ алкилен- CO_2H и PSMA-связывающая группа представляет собой ϵKuE .

36. Соединение по любому из пп. 16-35, где один из L^A и L^E представляет собой расщепляемый линкер, а другой представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер.

37. Соединение по любому из пп. 16-35, где L^A представляет собой расщепляемый линкер, а L^E представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер.

38. Соединение по любому из пп. 16-35, где L^E представляет собой прямую связь, а L^A представляет собой расщепляемый линкер.

39. Соединение по любому из пп. 16-38, где L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер.

40. Соединение по любому из пп. 16-38, где L^Z представляет собой прямую связь.

41. Соединение по любому из пп. 16-35, когда L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер и/или когда один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит один или более нерасщепляемых фрагментов, которые противостоят расщеплению,

где один или более нерасщепляемых фрагментов, которые противостоят расщеплению, выбраны из аминовых связей, эфирных связей, тиоэфирных связей, амидных связей, тиоамидных, мочевиновых и тиомочевиновых связей.

42. Соединение по п. 41, где каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , R^1NC_{1-20} алкенилен- $NR^2C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, $C(O)C_{1-20}$ алкенилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкенилен- $C(O)$, $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NHR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкенилен- NR^2 , $C(S)C_{1-20}$ алкилен- $C(S)$, $C(S)C_{1-20}$ алкенилен- $C(S)$, $C(S)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, $C(S)C_{1-20}$ алкенилен- $C(O)$, $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(S)$, $C(O)C_{1-20}$ алкенилен- $C(S)$, $C(O)C_{1-20}$ алкилен- O , $C(O)C_{1-20}$ алкенилен- O , R^1NC_{1-20} алкенилен- $C(S)$, $C(S)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 и $C(S)C_{1-20}$ алкенилен- NR^2 , при этом последние 19 групп необязательно прерываются одним или более из S, O, NH, $N(C_{1-6}$ алкила), $C(O)$, $C(O)NH$, $NHC(O)$, $C(S)NH$, $NHC(S)$, $NHC(O)NH$, $NHC(S)NH$, $NHC(NH)$, $NHC(NC_{1-4}$ алкила), $C(NH)NH$, $C(NC_{1-4}$ алкил)NH, NC_{4-10} циклоалкила, C_{4-10} гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и C_{5-10} гетероарила, и каждый алкил, алкилен и алкенилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO_2H , C_{1-6} алкила, OH, OC_{1-6} алкила, SH, SC_{1-6} алкила, NR^3R^4 , C_{1-4} алкилен-OH, C_{1-4} алкилен- OC_{1-4} алкила и C_{1-4} алкилен- NR^3R^4 , где каждый R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбран из H и C_{1-4} алкила.

43. Соединение по п. 42, где каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S, O, $C(O)NH$, $NHC(O)$, NC_{4-6} циклоалкила, C_{4-6} гетероциклоалкила, и каждый алкил и алкилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO_2H , C_{1-6} алкила, OH, OC_{1-6}

$_6$ алкила, SH, SC $_{1-6}$ алкила, NR 3 R 4 , C $_{1-4}$ алкилен-OH, C $_{1-4}$ алкилен-OC $_{1-4}$ алкила и C $_{1-4}$ алкилен-NR 3 R, где каждый R 1 , R 2 , R 3 и R 4 независимо выбран из H и C $_{1-4}$ алкила.

44. Соединение по любому из пп. 16-35, где один или оба из L A и L E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, R 5 NC $_{1-20}$ алкилен-NR 6 , R 5 NC $_{1-20}$ алкенилен-NR 5 , C(O)C $_{1-20}$ алкилен-C(O), C(O)C $_{1-20}$ алкенилен-C(O), R 5 NC $_{1-20}$ алкилен-C(O), R 5 NC $_{1-20}$ алкенилен-C(O), C(O)C $_{1-20}$ алкилен-NR 6 , C(O)C $_{1-20}$ алкенилен-NR 6 , C(S)C $_{1-20}$ алкилен-C(S), C(S)C $_{1-20}$ алкенилен-C(S), C(S)C $_{1-20}$ алкилен-C(O), C(S)C $_{1-20}$ алкенилен-C(O), C(O)C $_{1-20}$ алкилен-C(S), C(O)C $_{1-20}$ алкенилен-C(S), SC $_{1-20}$ алкилен-S, SC $_{1-20}$ алкенилен-S, SC $_{1-20}$ алкилен-NR 6 , SC $_{1-20}$ алкенилен-NR 6 , R 5 NC $_{1-20}$ алкилен-S, R 5 NC $_{1-20}$ алкенилен-S, R 5 NC $_{1-20}$ алкилен-O, R 5 NC $_{1-20}$ алкенилен-O, OC $_{1-20}$ алкилен-NR 6 , OC $_{1-20}$ алкенилен-NR 6 , SC $_{1-20}$ алкенилен-O, SC $_{1-20}$ алкенилен-O, OC $_{1-20}$ алкилен-S и OC $_{1-20}$ алкенилен-S, C(O)C $_{1-20}$ алкилен-O, C(O)C $_{1-20}$ алкенилен-O, OC $_{1-20}$ алкилен-C(O), OC $_{1-20}$ алкенилен-C(O), C(O)C $_{1-20}$ алкилен-S, C(O)C $_{1-20}$ алкенилен-S, SC $_{1-20}$ алкилен-C(O), SC $_{1-20}$ алкенилен-C(O), R 5 NC $_{1-20}$ алкилен-C(S), R 5 NC $_{1-20}$ алкенилен-C(S), C(S)C $_{1-20}$ алкилен-NR 6 , C(S)C $_{1-20}$ алкенилен-NR 6 , C(S)C $_{1-20}$ алкилен-O, C(S)C $_{1-20}$ алкенилен-O, OC $_{1-20}$ алкилен-C(S), OC $_{1-20}$ алкенилен-C(S), SC $_{1-20}$ алкилен-C(S), SC $_{1-20}$ алкенилен-C(S), OC $_{1-20}$ алкилен-O, OC $_{1-20}$ алкенилен-CO, SC $_{1-20}$ алкилен-S, SC $_{1-20}$ алкенилен-S, при этом последние 50 групп необязательно прерываются одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, NC $_{1-4}$ алкил-C(O)O, NHOC(O)NH, NC $_{1-4}$ алкил-OC(O), C=NNH, C=NNH $_2$, C=NOH, C=NO, NH-NH, NH-NC $_{1-4}$ алкила, NC $_{1-4}$ алкил-NH, NC $_{1-4}$ алкил-NC $_{1-4}$ алкила, S, O, NH, N(C $_{1-6}$ алкила), C(O), C(O)NH, NHC(O), NHC(O)NH, NHC(S)NH, C(S)NH, NHC(S), NHC(NH), NHC(NC $_{1-4}$ алкила), C(NH)NH, C(NC $_{1-4}$ алкил)NH, NC $_{4-18}$ циклоалкила, C $_{4-10}$ гетероциклоалкила, C $_{6-10}$ арила и C $_{5-10}$ гетероарила, и каждый алкил, алкилен и алкенилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO $_2$ H, C $_{1-6}$ алкила, OH, OC $_{1-6}$ алкила, SH, SC $_{1-6}$ алкила, NR 7 R 7 , C $_{1-4}$ алкилен-OH, C $_{1-4}$ алкилен-OC $_{1-4}$ алкила и C $_{1-4}$ алкилен-NR 7 R 8 ,

где R 5 , R 6 , R 7 и R 8 независимо выбраны из H и C $_{1-4}$ алкила,

при условии, что по меньшей мере две группы соединяются с образованием расщепляемого фрагмента, или

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, и

расщепляемый фрагмент выбран из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, C=NNH, C=NO, NC $_{1-4}$ алкил-C(O)O, NHOC(O)NH, NC $_{1-4}$ алкил-OC(O), NH-NH, NH-NC $_{1-4}$ алкила, NC $_{1-4}$ алкил-NH, NC $_{1-4}$ алкил-NC $_{1-4}$ алкила и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности.

45. Соединение по п. 44, где каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, R 5 NC $_{1-20}$ алкилен-NR 6 , C(O)C $_{1-20}$ алкилен-C(O), R 5 NC $_{1-20}$ алкилен-C(O), C(O)C $_{1-20}$ алкилен-NR 6 , R 5 NC $_{1-20}$ алкилен-O, OC $_{1-20}$ алкиленNR 6 , C(O)C $_{1-20}$ алкилен-O и OC $_{1-20}$ алкилен-C(O), причем

последние 8 групп необязательно прерываются одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, NC₁₋₄алкил-C(O)O, NHOC(O)NH, NC₁₋₄алкил-OC(O), S, O, NH, N(C₁₋₆алкил), C(O), C(O)NH, NHC(O), NHC(O)NH, NHC(S)NH, C(S)NH, NHC(S), C₄₋₁₈циклоалкил, C₄₋₁₀гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил и C₅₋₁₀гетероарил, и каждый алкил и алкилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO₂H, C₁₋₆алкила, OH, OC₁₋₆алкила, SH, SC₁₋₆алкил, NR⁷R⁷, C₁₋₄алкилен-OH, C₁₋₄алкилен-OC₁₋₄алкила и C₁₋₄алкилен-NR⁷R⁸,

где R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбраны из H и C₁₋₄алкила,

при условии, что по меньшей мере две группы соединяются с образованием расщепляемого фрагмента, или

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент; и

расщепляемый фрагмент выбран из S-S, C(O)O, OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)O, SC(O), C(O)S, NC₁₋₄алкил-C(O)O и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности.

46. Соединение по п. 45, где каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, R⁵NC₁₋₂₀алкилен-NR⁶, C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O), R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O), C(O)C₁₋₂₀алкилен-NR⁶, R⁵NC₁₋₂₀алкилен-O, OC₁₋₂₀алкилен-NR⁶, C(O)C₁₋₂₀алкилен-O и OC₁₋₂₀алкилен-C(O), при этом последние 8 групп необязательно прерываются одним или более заместителями S-S, C(O)O, OC(O), S, O, C(O)NH, NHC(O), C₄₋₁₈циклоалкилом и C₄₋₁₀гетероциклоалкилом, и каждый алкил и алкилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO₂H, NR⁷R⁷ и C₁₋₄алкилен-NR⁷R⁸,

где R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбраны из H и C₁₋₄алкила,

при условии, что по меньшей мере две группы соединяются с образованием расщепляемого фрагмента, или

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, и

расщепляемый фрагмент выбран из S-S, C(O)O, OC(O) и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности.

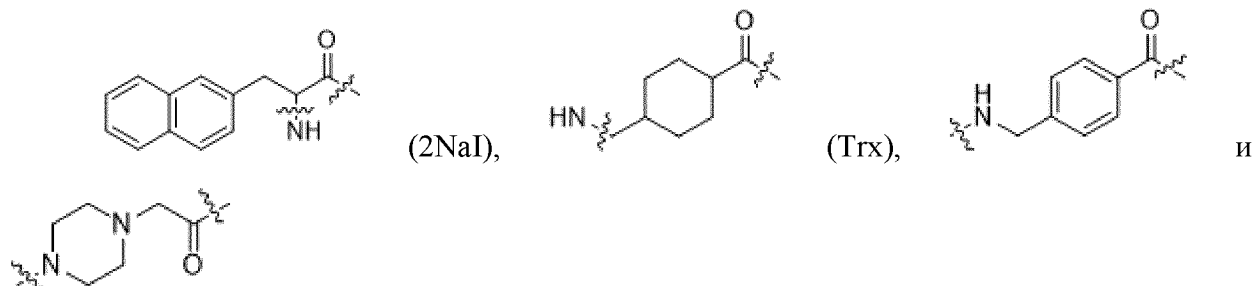
47. Соединение по п. 46, где аминокислотный остаток и один из R⁵NC₁₋₂₀алкилен-O, OC₁₋₂₀алкилен-NR⁶, C(O)C₁₋₂₀алкилен-O и OC₁₋₂₀алкилен-C(O) соединяются с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O).

48. Соединение по любому из пп. 42-47, где аминокислотный остаток получен из встречающейся в природе аминокислоты, выбранной из аланина (Ala), аргинина (Arg), аспарагина (Asn), аспарагиновой кислоты (Asp), цистеина (Cys), глутамина (Gln), глутаминовой кислоты (Glu), глицина (Gly), гистидина (His), изолейцина (Ile), лейцина (Leu), лизина (Lys), метионина (Met), фенилаланина (Phe), пролина (Pro), серина (Ser), треонина (Thr), триптофана (Trp), тирозина (Tyr), валина (Val), пирролизина (Pyl), селеноциклина (Sec) и пирролинкарбоксилизина (PCL).

49. Соединение по п. 48, где аминокислотный остаток, полученный из Glu, соединен посредством α -амино и α -карбоксо, или α -амино и γ -карбоксо, а

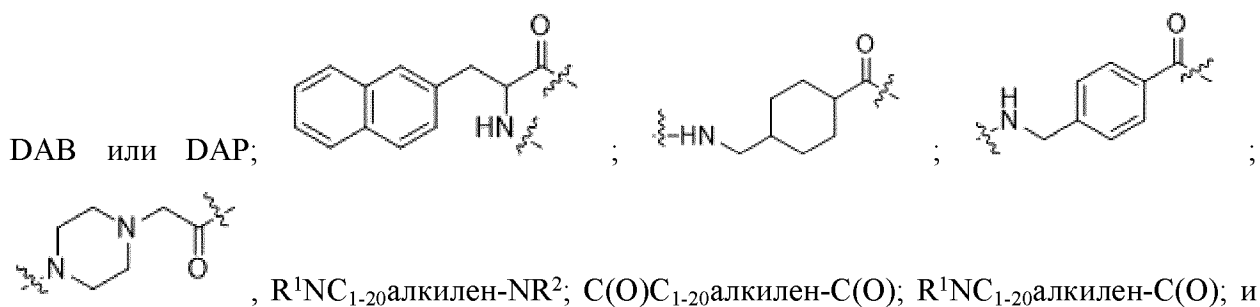
аминокислотный остаток, полученный из Lys, соединен посредством α -амино и α -карбоксо, или α -амино и ε -амино.

50. Соединение по любому из пп. 42-47, где аминокислотный остаток в L^A , L^E и/или L^Z получен из не природной аминокислоты, выбранной из



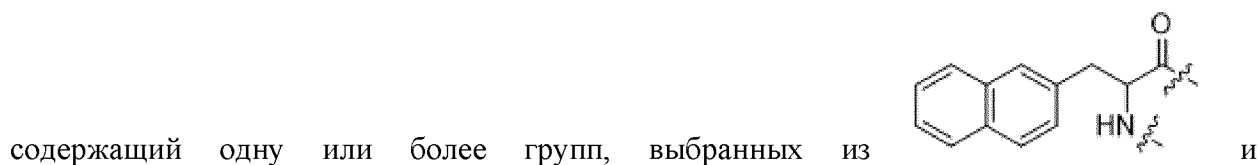
51. Соединение по любому из пп. 42-47, где аминокислотный остаток в L^A , L^E и/или L^Z получен из модифицированных аминокислот, выбранных из орнитина, гомолизина, 2,3-диаминопропионовой кислоты (DAP), 2,4-диаминомасляной кислоты (DAB) и гомоцистеина.

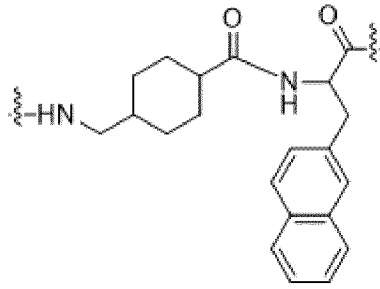
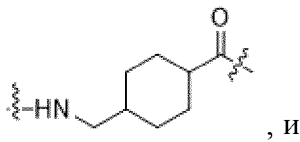
52. Соединение по любому из пп. 42-51, причем, когда L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер и/или один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из



R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила.

53. Соединение по п. 52, где L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер,





L^Z представляет собой или содержит

54. Соединение по п. 52, где L^Z представляет собой нерасщепляемый линкер, содержащий одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Tyr или Phe.

55. Соединение по любому из пп. 52-54, где L^Z дополнительно содержит одну или

более групп, выбранных из (OEG), R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ и $C(O)C_{1-20}$ -алкилен- NR^2 , где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила.

56. Соединение по п. 52, где один из L^A и L^E представляет собой нерасщепляемый линкер, и нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl или Sec или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAB или DAP; OEG, R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила.

57. Соединение по любому из пп. 44-51, где один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков; R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$; $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^6 ; $C(O)C_{1-20}$ алкилен-O и OC_{1-20} алкилен- $C(O)$, при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S-S, $C(O)O$, $OC(O)$, O, $C(O)NH$ и $NHC(O)$, и каждый алкил и алкилен необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, CO_2H , NR^7R^7 и C_{1-4} алкилен- NR^7R^8 ,

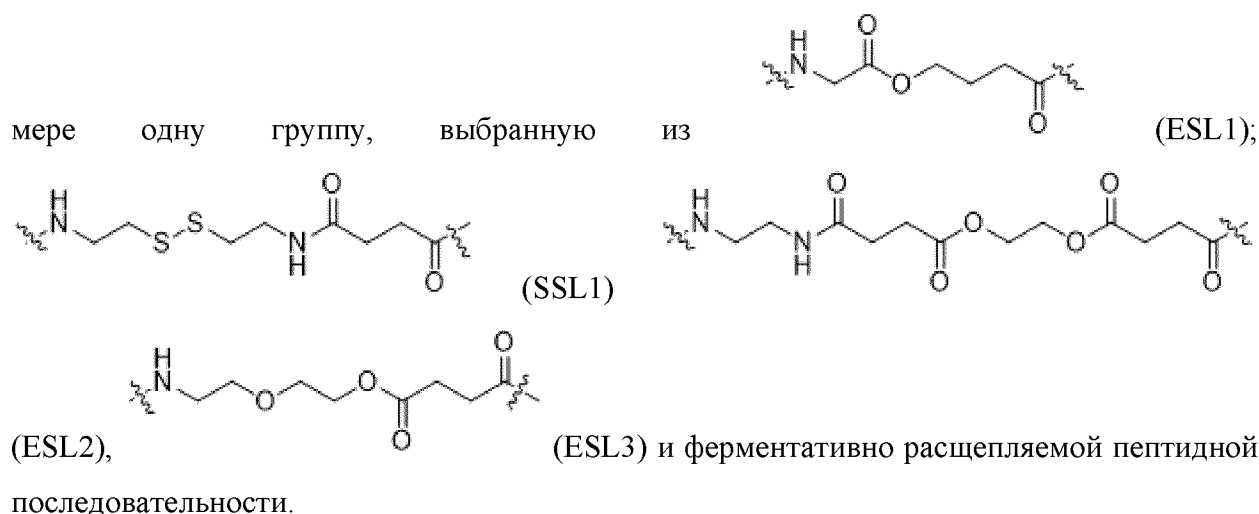
где R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из H и C_{1-4} алкила,

при условии, что по меньшей мере две группы соединяются с образованием расщепляемого фрагмента, или

при условии, что одна или более групп содержат по меньшей мере один расщепляемый фрагмент, и

расщепляемый фрагмент выбран из S-S, $C(O)O$, $OC(O)$ и ферментативно расщепляемой пептидной последовательности.

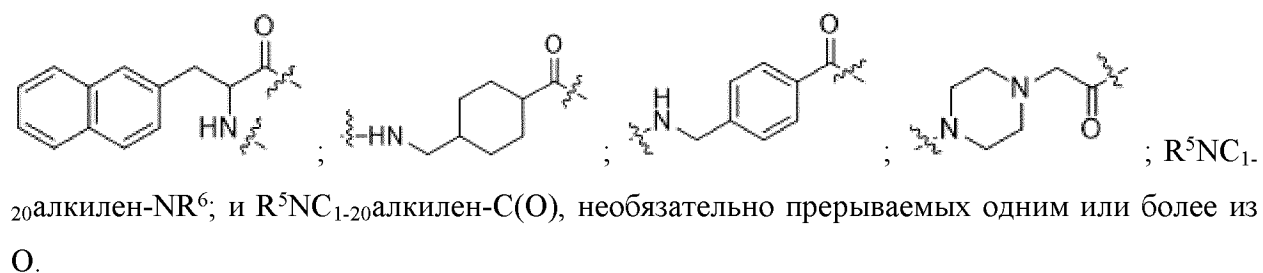
58. Соединение по п. 57, где один или оба из L^A и L^E представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит по меньшей



59. Соединение по п. 57, где расщепляемый линкер содержит по меньшей мере один аминокислотный остаток, связанный с $C(O)C_{1-20}$ алкилен-О или OC_{1-20} алкилен- $C(O)$ с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из $C(O)O$ и $OC(O)$.

60. Соединение по п. 57, где ферментативно расщепляемая пептидная последовательность выбрана из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

61. Соединение по любому из пп. 57-60, где каждый расщепляемый линкер независимо необязательно дополнительно содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAB или DAP,



62. Соединение по п. 57, где каждый расщепляемый линкер, и расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP и DAB; R^5NC_{1-20} алкилен- NR^6 ; и R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемых одним или более из О; и

по меньшей мере одного R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемого одним или более из S-S, $C(O)O$, $OC(O)$, О, $C(O)NH$ и $NHC(O)$, при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ прерывается по меньшей мере одним из S-S, $C(O)O$ и $OC(O)$, или

по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с $C(O)C_{1-10}$ алкилен-О или OC_{1-10} алкилен- $C(O)$ с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из $C(O)O$ и $OC(O)$, или

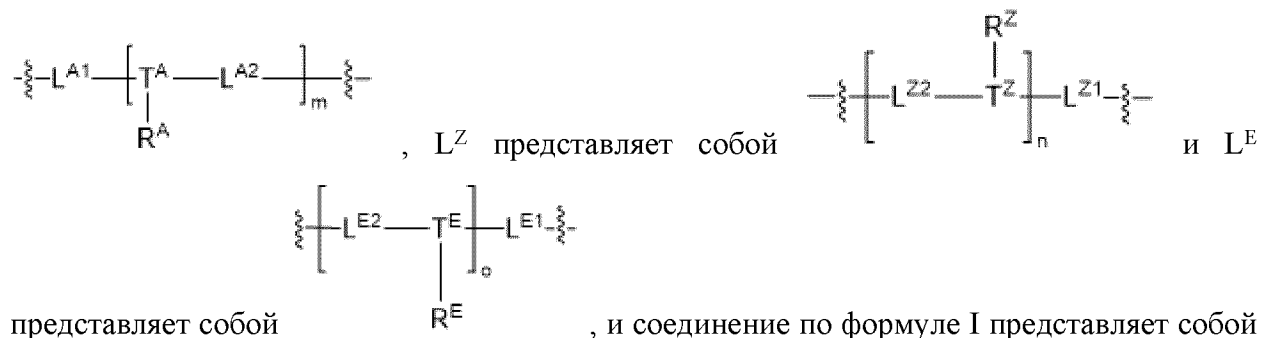
ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

63. Соединение по любому из пп. 41-62, где L^A представляет собой расщепляемый линкер, а L^E представляет собой прямую связь или нерасщепляемый линкер.

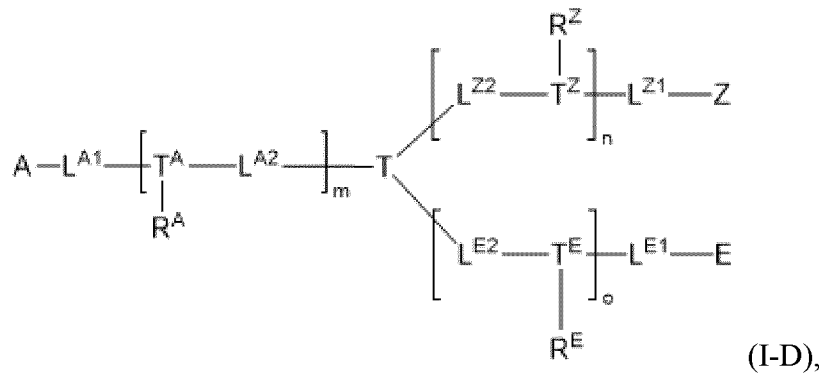
64. Соединение по любому из пп. 41-62, где L^A представляет собой расщепляемый линкер, а L^E представляет собой прямую связь.

65. Соединение по любому из пп. 42-63, где каждый из L^A , L^E и L^Z независимо содержит 1-5 групп, 1-4 группы, 1-3 группы или 1-2 группы.

66. Соединение по любому из пп. 16-35, где L^A представляет собой



соединение по формуле I-D или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват



где

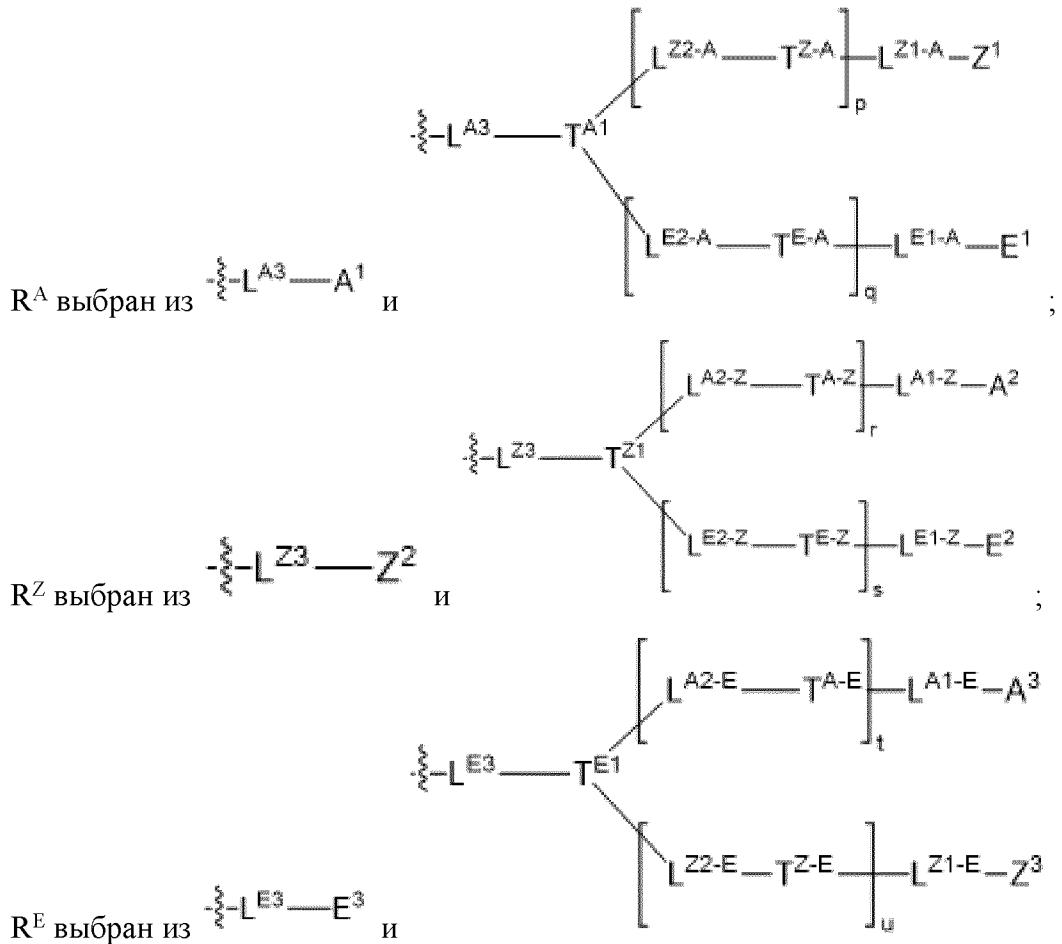
A, Z, E и T соответствуют определениям, приведенным в любом из пп. 16-34;

каждый из T^A , T^Z , T^E независимо представляет собой T, как определено в любом из пп. 31-34, и T^A , T^Z , T^E и T являются одинаковыми или разными;

каждый из L^{A1} и L^{A2} независимо представляет собой L^A , как определено в любом из пп. 42-47, 52 и 56-64;

каждый из L^{E1} и L^{E2} независимо представляет собой L^E , как определено в любом из пп. 42-47, 52 и 56-64;

каждый из L^{Z1} и L^{Z2} независимо представляет собой L^Z , как определено в любом из пп. 42-43 и 52-55;



каждый из T^{A^1} , T^{Z-A} , T^{E-A} , T^{Z^1} , T^{A-Z} , T^{E-Z} , T^{E^1} , T^{Z-E} , T^{A-E} независимо представляет собой T , как определено в любом из пп. 31-34, и T , T^{A^1} , T^{Z-A} , T^{E-A} , T^{Z^1} , T^{A-Z} , T^{E-Z} , T^{E^1} , T^{Z-E} и T^{A-E} являются одинаковыми или разными;

каждый из L^{A^3} , L^{A^1-Z} , L^{A^2-Z} , L^{A^1-E} и L^{A^2-E} независимо представляет собой L^A , как определено в любом из пп. 42-47, 52 и 56-64;

каждый из L^{E^1-A} , L^{E^2-A} , L^{E^1-Z} , L^{E^2-Z} и L^{E^3} независимо представляет собой L^E , как определено в любом из пп. 42-47, 52 и 56-64;

каждый из L^{Z^3} , L^{Z^1-A} , L^{Z^2-A} , L^{Z^1-E} и L^{Z^2-E} независимо представляет собой L^Z , как определено в любом из пп. 42-43 и 52-55;

каждый из A^1 , A^2 и A^3 независимо представляет собой A , как определено в любом из пп. 16-21, и A^1 , A^2 , A^3 и A являются одинаковыми или разными;

каждый Z^1 , Z^2 и Z^3 независимо представляет собой Z , как определено в любом из пп. 25-29, и Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z являются одинаковыми или разными;

каждый из E^1 , E^2 и E^3 независимо от E , как определено в любом из пп. 22-24, и E^1 , E^2 , E^3 и E являются одинаковыми или разными; и

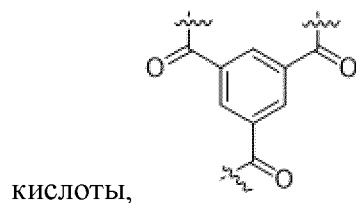
каждое из m , n , o , p , q , r , s , t и u независимо выбрано из 0 и 1,

где по меньшей мере один из L^{A^3} , L^{E^1-A} , L^{E^2-A} , L^{A^1-Z} , L^{A^2-Z} , L^{E^1-Z} , L^{E^2-Z} , L^{E^3} , L^{A^1-E} и L^{A^2-E} представляет собой расщепляемый линкер.

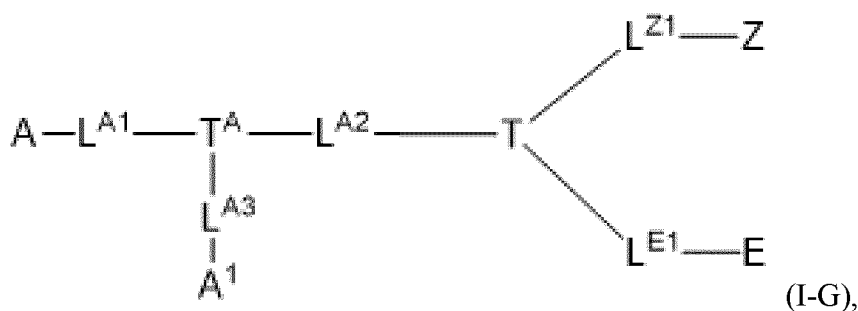
67. Соединение по п. 66, где T представляет собой лизин.

68. Соединение по п. 66 или п. 67, где каждый из T^A , T^Z и T^E независимо выбран из

аминокислотного остатка, полученного из лизина или глутамина, и остатка тримезиновой



69. Соединение по любому из пп. 66-68, где m равно 1, как n , так и o равно 0, R^A представляет собой $\text{---L}^{A3}\text{---A}^1$, и соединение по формуле I-D представляет собой соединение по формуле I-G



где

A , Z , E и T соответствуют определениям, приведенным в любом из пп. 16-34;

каждый из L^{A1} , L^{A2} и L^{A3} независимо представляет собой L^A , как определено в любом из пп. 42-47, 52 и 56-64;

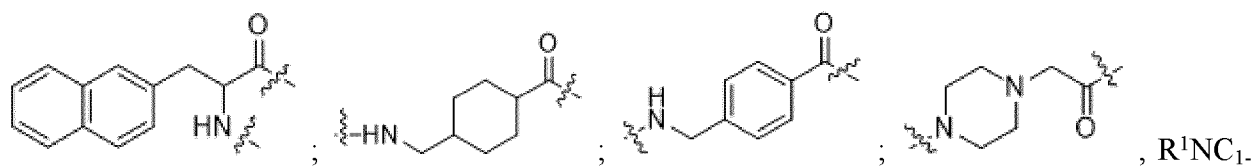
A^1 представляет собой A , как определено в любом из пп. 16-21, и A^1 и A являются одинаковыми или разными;

L^{Z1} представляет собой L^Z , как определено в любом из пп. 42-43 и 52-55;

L^{E1} представляет собой L^E , как определено в любом из пп. 42-47, 52 и 56-64;

при условии, что по меньшей мере один из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} и L^{E1} представляет собой расщепляемый линкер.

70. Соединение по п. 69, причем, когда один или более L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} и L^{E1} представляют собой нерасщепляемый линкер, то каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAB или DAP;



$_{20}$ алкилен- NR^2 ; $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$; R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$; и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S, O, $C(O)NH$, $NHC(O)$, C_{4-6} циклоалкила и C_{4-6} гетероциклоалкила, где каждый R^1 и R^2 независимо выбран

из Н и C₁₋₂алкила.

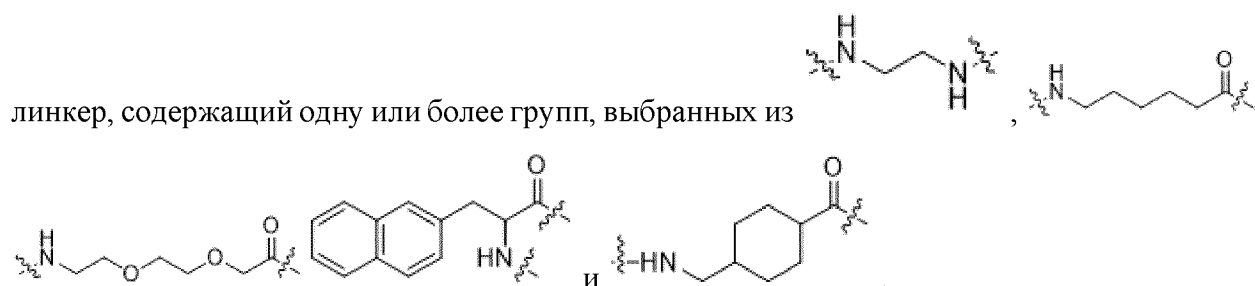
71. Соединение по п. 69, причем, когда один или более из L^{A1}, L^{A2}, L^{A3} и L^{E1} представляет собой расщепляемый линкер, то каждый расщепляемый линкер независимо необязательно содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP или DAB; R⁵NC₁₋₂₀алкилен-NR⁶; и R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O), необязательно прерываемых одним или более из O; и

по меньшей мере одного R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O), необязательно прерываемого одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), O, C(O)NH и NHC(O), при условии, что R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O) прерывается по меньшей мере одним из S-S, C(O)O и OC(O), или

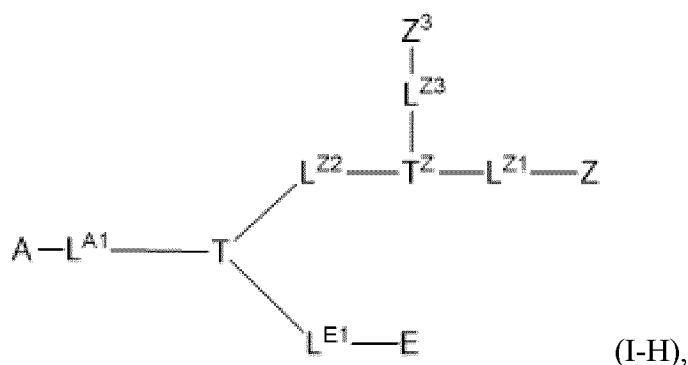
по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с C(O)C₁₋₁₀алкилен-O или OC₁₋₁₀алкилен-C(O) с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O), или

ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

72. Соединение по любому из пп. 69-71, где L^{Z1} представляет собой нерасщепляемый



73. Соединение по любому из пп. 66-68, где n равно 1, как m, так и o равно 0, R^Z представляет собой $\text{---L}^{Z3}\text{---Z}^2$, и соединение по формуле I-D представляет собой соединение по формуле I-H



где

A, Z, E и T соответствуют определениям, приведенным в любом из пп. 16-34;

Z³ представляет собой Z, как определено в любом из пп. 25-29, и являются одинаковыми или разными;

L^{A1} представляет собой L^A, как определено в любом из пп. 42-47, 52 и 56-64;

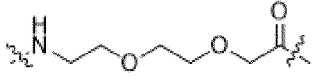
каждый из L^{Z1} , L^{Z2} и L^{Z3} независимо представляет собой L^Z , как определено в любом из пп. 42-43 и 52-55;

L^{E1} представляет собой L^E , как определено в любом из пп. 42-47, 52 и 56-64;

при условии, что по меньшей мере один из L^{A1} и L^{E1} представляет собой расщепляемый линкер.

74. Соединение по п. 73, причем, когда один из L^{A1} и L^{E1} представляет собой нерасщепляемый линкер, то нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAB или DAP; OEG, R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 , $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$, R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , причем каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила.

75. Соединение по п. 73, причем, когда один из L^{A1} и L^{E1} представляет собой нерасщепляемый линкер, то нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп,

выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Glu,  ; и



, , а другой представляет собой прямую связь.

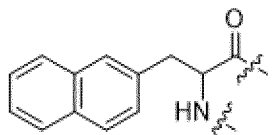
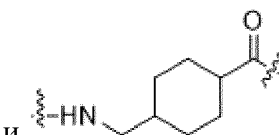
76. Соединение по любому из пп. 73-75, где один или оба из L^{A1} и L^{E1} представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо необязательно содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP или DAB; R^5NC_{1-20} алкилен- NR^6 ; и R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемых одним или более из O; и

по меньшей мере одного R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемого одним или более из S-S, $C(O)O$, $OC(O)$, O, $C(O)NH$ и $NHC(O)$, при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ прерывается по меньшей мере одним из S-S, $C(O)O$ и $OC(O)$, или

по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с $C(O)C_{1-10}$ алкилен-O или OC_{1-10} алкилен- $C(O)$ с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из $C(O)O$ и $OC(O)$, или

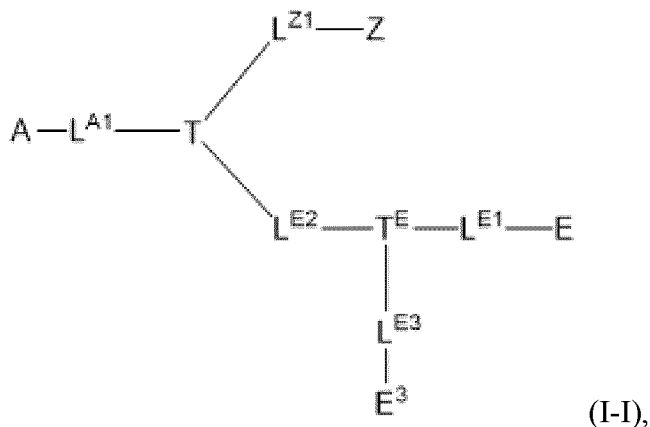
ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

77. Соединение по любому из пп. 73-76, где один или оба из L^{Z1} и L^{Z3} представляют собой нерасщепляемый линкер, каждый из которых независимо содержит одну или более

групп, выбранных из  и .

78. Соединение по любому из пп. 66-68, где o равно 1, как m, так и n равно 0, R^E

представляет собой $\text{---L}^{\text{E3}}\text{---E}^3$, и соединение по формуле I-D представляет собой соединение по формуле I-I



где

A, Z, E и T соответствуют определениям, приведенным в любом из пп. 16-34;

E^3 представляет собой E, как определено в любом из пп. 22-24, и E^3 и E являются одинаковыми или разными;

L^{A1} представляет собой L^{A} , как определено в любом из пп. 42-47, 52 и 56-64;

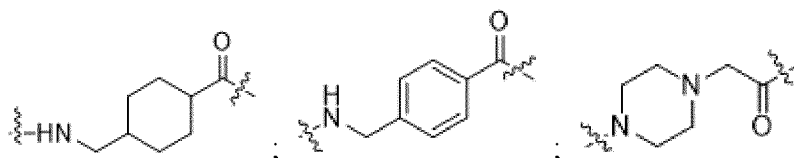
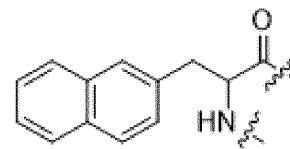
каждый из L^{E1} , L^{E2} и L^{E3} независимо представляет собой L^{E} , как определено в любом из пп. 42-47, 52 и 56-64;

L^{Z1} представляет собой L^{Z} , как определено в любом из пп. 42-43 и 52-55;

при условии, что по меньшей мере один из L^{E1} , L^{E2} и L^{E3} и L^{A1} представляет собой расщепляемый линкер.

79. Соединение по п. 78, причем, когда один или более L^{E1} , L^{E2} и L^{E3} представляют собой нерасщепляемый линкер, каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их D-энантиомеров; одного или более

аминокислотных остатков, полученных из DAB или DAP;



, $\text{R}^1\text{NC}_{1-20}\text{алкилен-NR}^2$; $\text{C(O)C}_{1-20}\text{алкилен-C(O)}$; $\text{R}^1\text{NC}_{1-20}\text{алкилен-C(O)}$; и $\text{C(O)C}_{1-20}\text{алкилен-NR}^2$, при этом последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S, O, C(O)NH , NHC(O) , C_{4-6} циклоалкила и C_{4-6} гетероциклоалкила, где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила.

80. Соединение по п. 78 или п. 79, где каждый из L^{E1} и L^{E3} независимо представляет собой нерасщепляемый линкер, и каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Glu,



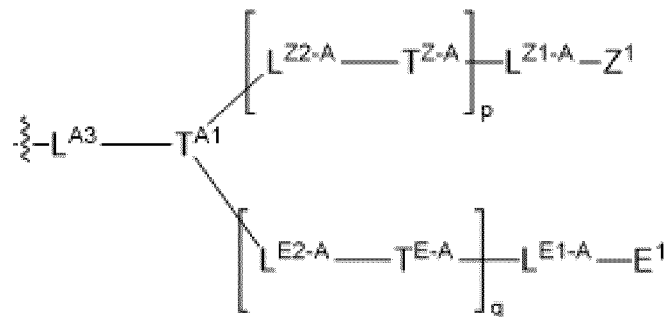
81. Соединение по п. 78, где один или более из L^{E1} , L^{E2} , L^{E3} и L^{A1} представляет собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо необязательно содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP и DAB; R^5NC_{1-20} алкилен- NR^6 ; и R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемых одним или более из O; и

по меньшей мере одного R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемого одним или более из S-S, $C(O)O$, $OC(O)$, O, $C(O)NH$ и $NHC(O)$, при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ прерывается по меньшей мере одним из S-S, $C(O)O$ и $OC(O)$, или

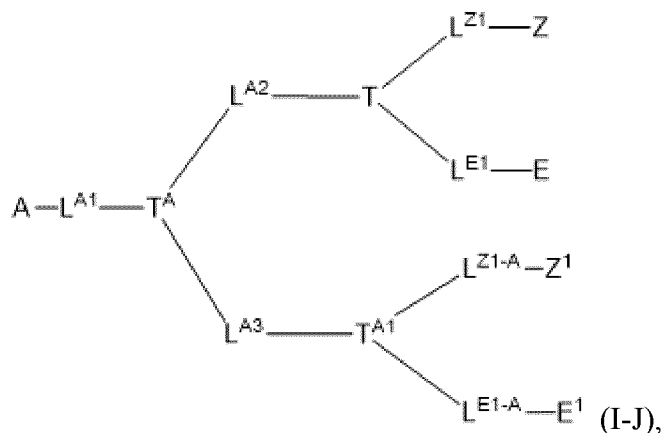
по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с $C(O)C_{1-10}$ алкилен-O или OC_{1-10} алкилен- $C(O)$ с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из $C(O)O$ и $OC(O)$, или

ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

82. Соединение по любому из пп. 66-68, где m равно 1, как n, так и o равно 0, и R^A



представляет собой \dots , где q и p равны 0, и соединение по формуле I-D представляет собой соединение по формуле I-J:



где

A, Z, T и E являются такими, как определено в любом из пп. 16-34;

E^1 представляет собой E, как определено в любом из пп. 22-24, и E^1 и E являются одинаковыми или разными;

Z^1 представляет собой Z, как определено в любом из пп. 25-29, и Z^1 и Z являются одинаковыми или разными;

каждый из L^{A1} , L^{A2} и L^{A3} независимо представляет собой L^A , как определено в любом из пп. 42-47, 52 и 56-64;

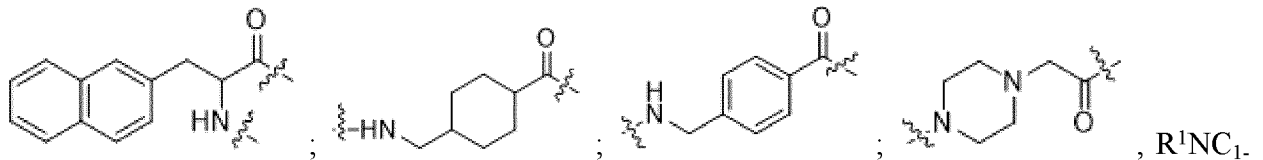
каждый из T^A и T^{A1} независимо представляет собой T, как определено в любом из пп. 31-34, и T^A , T^{A1} и T являются одинаковыми или разными;

каждый из L^{Z1} и L^{Z1-A} независимо представляет собой L^Z , как определено в любом из пп. 42-43 и 52-55;

каждый из L^{E1} и L^{E1-A} независимо представляет собой L^E , как определено в любом из пп. 42-47, 52 и 56-64;

при условии, что по меньшей мере один из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} , L^{E1} и L^{E1-A} представляет собой расщепляемый линкер.

83. Соединение по п. 82, причем, когда любой из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} , L^{E1} и L^{E1-A} представляет собой нерасщепляемый линкер, то каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAB или DAP;



R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 ; $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$; R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$; и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , причем последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S, O, $C(O)NH$, $NHC(O)$, C_{4-6} циклоалкила и C_{4-6} гетероциклоалкила, где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила.

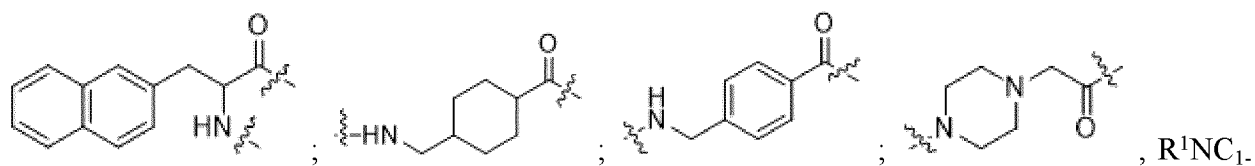
84. Соединение по п. 82, где один или более из L^{A1} , L^{A2} , L^{A3} , L^{E1} и L^{E1-A} независимо представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP и DAB; R^5NC_{1-20} алкилен- NR^6 ; и R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемых одним или более из O; и

по меньшей мере одного R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемого одним или более из S-S, $C(O)O$, $OC(O)$, O, $C(O)NH$ и $NHC(O)$, при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ прерывается по меньшей мере одним из S-S, $C(O)O$ и $OC(O)$, или

по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с $C(O)C_{1-10}$ алкилен-

86. Соединение по п. 85, где каждый из T, T^E и T^{E1} независимо выбран из аминокислотного остатка, полученного из лизина или глутамина, и остатка тримезиновой кислоты.

87. Соединение по п. 85 или п. 86, причем, когда любой из L^{E1}, L^{E2}, L^{E3}, L^{A1} и L^{A1-E} представляет собой нерасщепляемый линкер, то каждый нерасщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAB или DAP;



, R¹NC₁₋₂₀алкилен-NR²; C(O)C₁₋₂₀алкилен-C(O); R¹NC₁₋₂₀алкилен-C(O); и C(O)C₁₋₂₀алкилен-NR², причем последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S, O, C(O)NH, NHC(O), C₄₋₆циклоалкила и C₄₋₆гетероциклоалкила, где каждый R¹ и R² независимо выбран из H и C₁₋₂алкила.

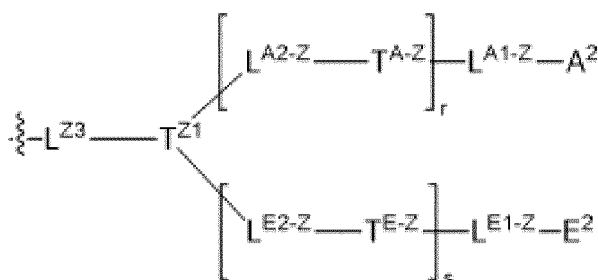
88. Соединение по п. 85 или п. 86, где один или более из L^{E1}, L^{E2}, L^{E3}, L^{A1} и L^{A1-E} независимо представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tyr или Lys, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP и DAB; R⁵NC₁₋₂₀алкилен-NR⁶; и R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O), необязательно прерываемых одним или более из O; и

по меньшей мере одного R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O), необязательно прерываемого одним или более из S-S, C(O)O, OC(O), O, C(O)NH и NHC(O), при условии, что R⁵NC₁₋₂₀алкилен-C(O) прерывается по меньшей мере одним из S-S, C(O)O и OC(O), или

по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с C(O)C₁₋₁₀алкилен-O или OC₁₋₁₀алкилен-C(O) с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из C(O)O и OC(O), или

ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

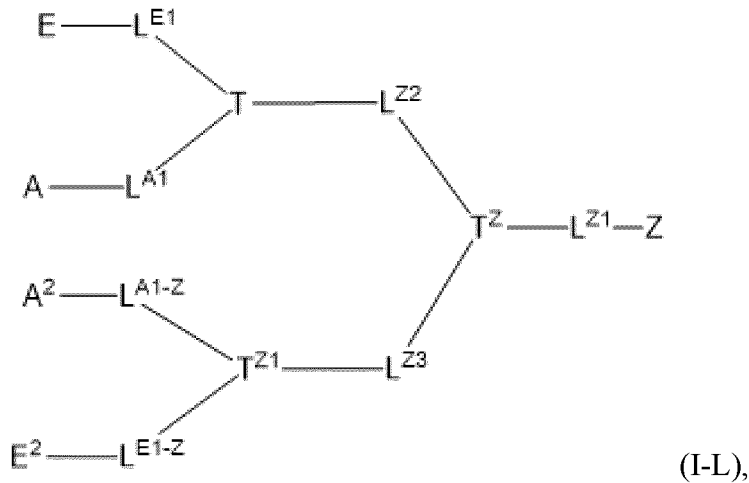
89. Соединение по любому из пп. 66-68, где n равно 1, как m, так и o равно 0, и R^Z



представляет собой

; где r и s равны 0, и

соединение по формуле I-D представляет собой соединение по формуле I-L:



где

A, Z, T и E являются такими, как определено в любом из пп. 16-34;

A² представляет собой A, как определено в любом из пп. 16-21 и A² и A являются одинаковыми или разными;

E² представляет собой E, как определено в любом из пп. 22-24, и E² и E являются одинаковыми или разными;

каждый из L^{A1} и L^{A1-Z} независимо представляет собой L^A, как определено в любом из пп. 42-47, 52 и 56-64;

каждый из T^Z и T^{Z1} независимо представляет собой T, как определено в любом из пп. 31-34, и T, T^Z и T^{Z1} являются одинаковыми или разными;

каждый из L^{A1} и L^{A1-Z} независимо представляет собой L^E, как определено в любом из пп. 42-47, 52 и 56-64;

каждый из L^{E1} и L^{E1-Z} независимо представляет собой L^E, как определено в любом из пп. 42-47, 52 и 56-64;

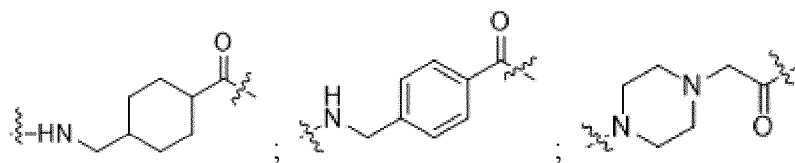
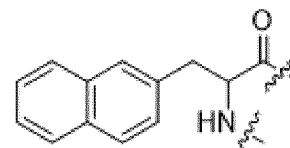
каждый из L^{Z1}, L^{Z2} и L^{Z3} независимо представляет собой L^Z, как определено в любом из пп. 42-43 и 52-55;

при условии, что по меньшей мере один из L^{A1}, L^{A1-Z}, L^{E1} и L^{E1-Z} представляет собой расщепляемый линкер.

90. Соединение по п. 89, где каждый из T, T^Z и T^{Z1} независимо выбран из аминокислотного остатка, полученного из лизина или глутамина, и остатка тримезиновой кислоты.

91. Соединение по п. 89 или п. 90, причем, когда любой из L^{A1}, L^{A1-Z}, L^{E1} и L^{E1-Z} представляет собой нерасщепляемый линкер, то каждый нерасщепляемый линкер содержит одну или более групп, выбранных из одного или более аминокислотных остатков, полученных из Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Pyl, Sec или PCL или их D-энантиомеров; одного или более

аминокислотных остатков, полученных из DAB или DAP;



, R^1NC_{1-20} алкилен- NR^2 ; $C(O)C_{1-20}$ алкилен- $C(O)$; R^1NC_{1-20} алкилен- $C(O)$; и $C(O)C_{1-20}$ алкилен- NR^2 , причем последние 4 группы необязательно прерываются одним или более из S, O, $C(O)NH$, $NHC(O)$, C_{4-6} циклоалкила и C_{4-6} гетероциклоалкила, где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из H и C_{1-2} алкила.

92. Соединение по п. 89 или п. 90, где один или более из L^{A1} , L^{A1-Z} , L^{E1} и L^{E1-Z} представляют собой расщепляемый линкер, и каждый расщепляемый линкер независимо содержит одну или более групп, выбранных из аминокислотных остатков, полученных из Gly, Glu, Leu, Phe, Tug или Lys, или их D-энантиомеров; одного или более аминокислотных остатков, полученных из DAP и DAB; R^5NC_{1-20} алкилен- NR^6 ; и R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемых одним или более из O; и

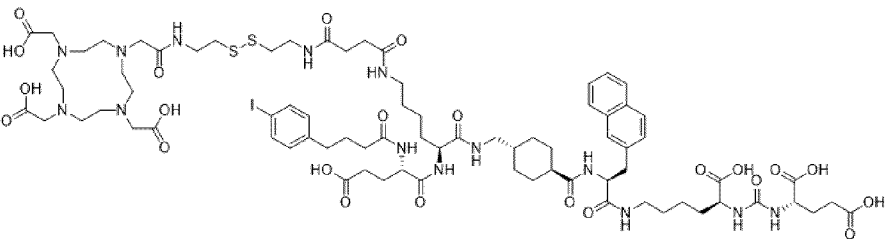
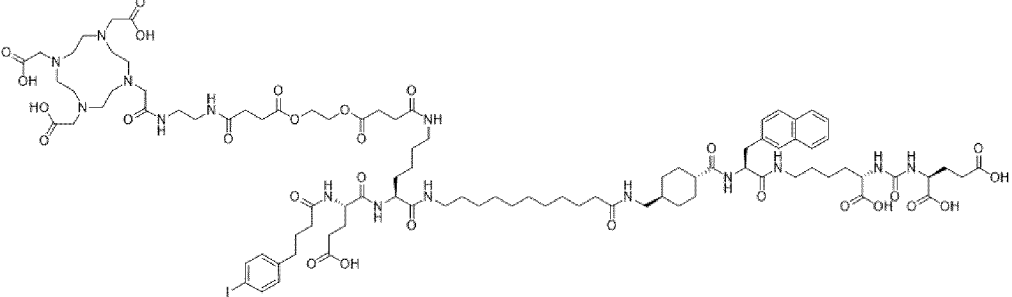
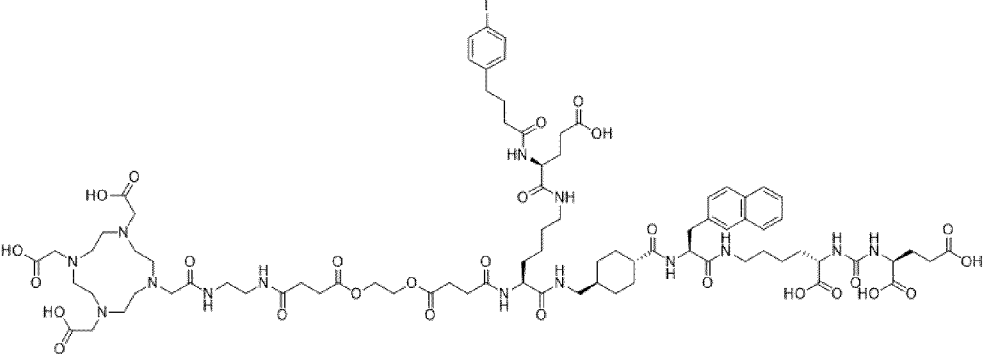
по меньшей мере одного R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$, необязательно прерываемого одним или более из S-S, $C(O)O$, $OC(O)$, O, $C(O)NH$ и $NHC(O)$, при условии, что R^5NC_{1-20} алкилен- $C(O)$ прерывается по меньшей мере одним из S-S, $C(O)O$ и $OC(O)$, или

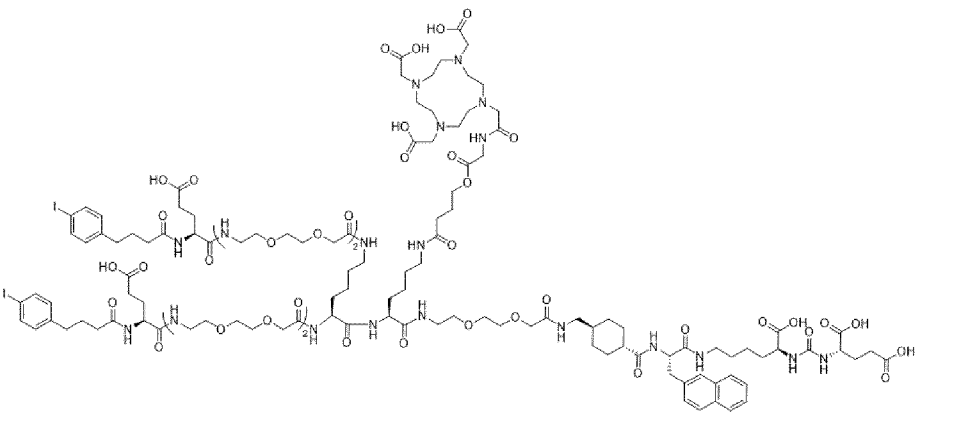
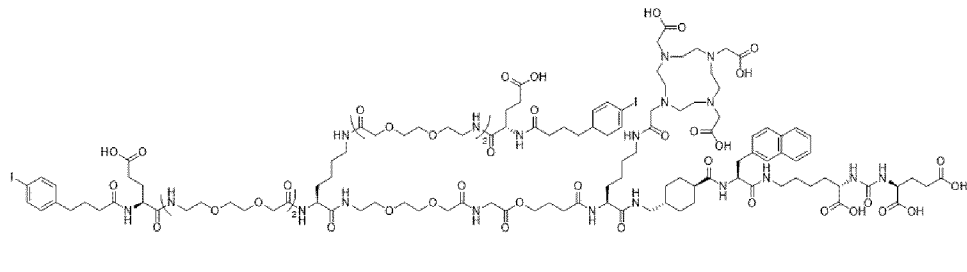
по меньшей мере одного аминокислотного остатка, связанного с $C(O)C_{1-10}$ алкилен-O или OC_{1-10} алкилен- $C(O)$ с образованием расщепляемого фрагмента, выбранного из $C(O)O$ и $OC(O)$, или

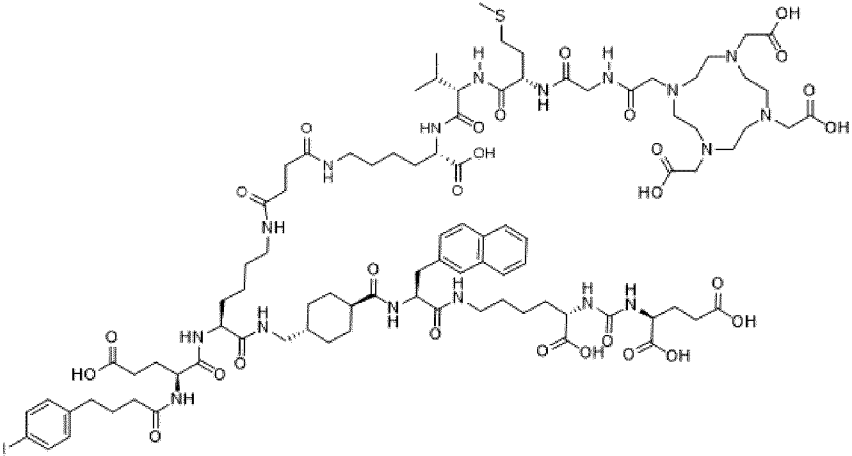
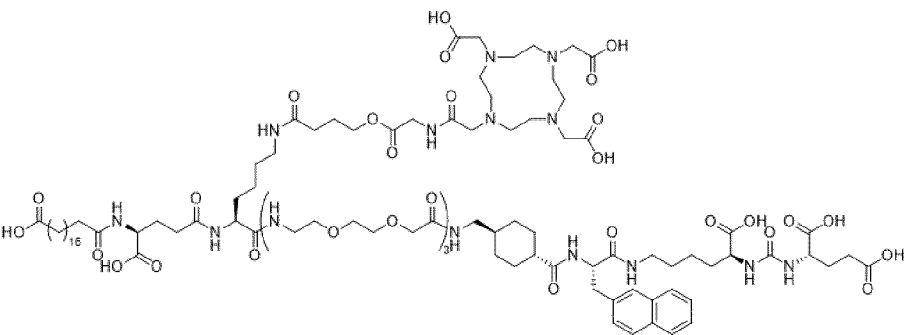
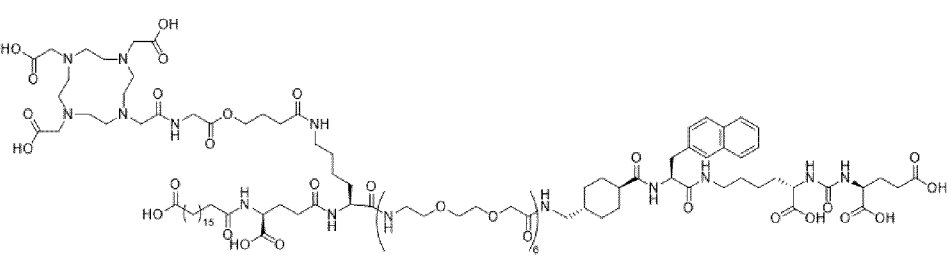
ферментативно расщепляемой пептидной последовательности, выбранной из Met-Val-Lys, Ala-Val, Ala-Pro, Gly-Pro, Ser-Ser, Ser-Gly, Gly-Ala и Ser-Lys.

93. Соединение по п. 16, причем соединение по формуле I выбрано из следующего перечня соединений:

Идентификатор	Название соединения	Структура
I-1	4pIBA-Glu-SSL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-2	4pIBA-Glu-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-3	4pIBA-Glu-Lys(-ESL1-DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	

I-4	4pIBA-Glu-Lys(-SSL1- DOTA)- Trx-2Nal- eKuE	
I-5	4pIBA-Glu-Lys(-ESL2- DOTA)- Aun-Trx- 2Nal-eKuE	
I-6	DOTA- ESL2-Lys(- Glu- 4pIBA)-Trx- 2Nal-eKuE	

I-7	<p>4pIBA-Glu- OEG-OEG- Lys(-OEG- OEG-Glu- 4pIBA)- Lys(-ESL1- DOTA)- OEG-Trx- 2Nal-eKuE</p>	 <p>The chemical structure of compound I-7 is a complex polymeric molecule. It features a central backbone of poly(ethylene glycol) (PEG) units, represented by repeating -O-CH₂-CH₂-O- units. This backbone is functionalized with several different moieties: 4-iodophenyl groups (4pIBA) attached via amide linkages; glutamate (Glu) residues; lysine (Lys) residues; and a DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) chelator. Additionally, it contains a Trx (thiol) group and a 2Nal-eKuE (2-Nal-ethylkunitzibulin) moiety. The structure is highly branched and contains multiple amide and ether linkages.</p>
I-8	<p>4pIBA-Glu- OEG-OEG- Lys(-OEG- OEG-Glu- 4pIBA)- OEG-ESL1- Lys(DOTA) -Trx-2Nal- eKuE</p>	 <p>The chemical structure of compound I-8 is similar to I-7 but with a different arrangement of functional groups. It features a central PEG backbone with 4-iodophenyl (4pIBA) groups, glutamate (Glu) residues, lysine (Lys) residues, and a DOTA chelator. It also includes a Trx (thiol) group and a 2Nal-eKuE moiety. The structure is highly branched and contains multiple amide and ether linkages, with a different spatial distribution of the various functional groups compared to I-7.</p>

I-9	4pIBA-Glu-Lys[-Suc-eLys-Val-Met-Gly-DOTA]-Trx-2Nal-eKuE	
I-10	HO-C18-gGlu-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-11	HO-C18-gGlu-Lys(-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-OEG-	

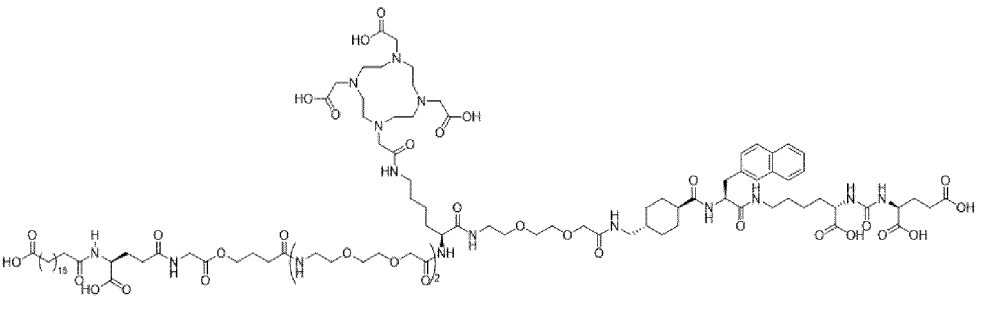
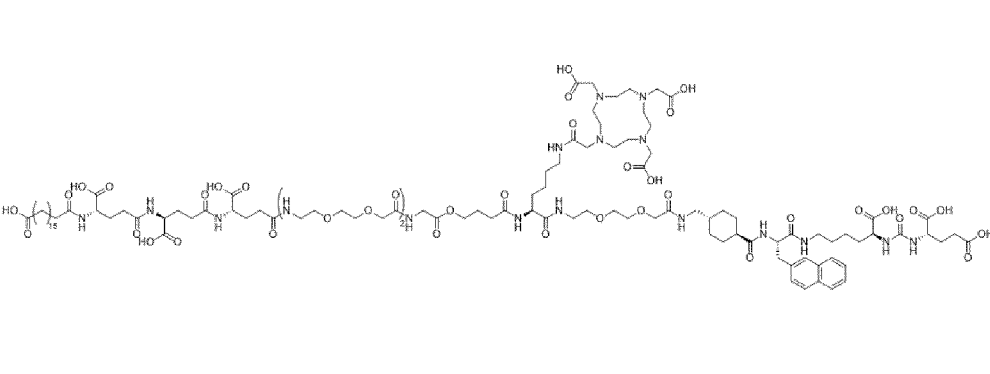
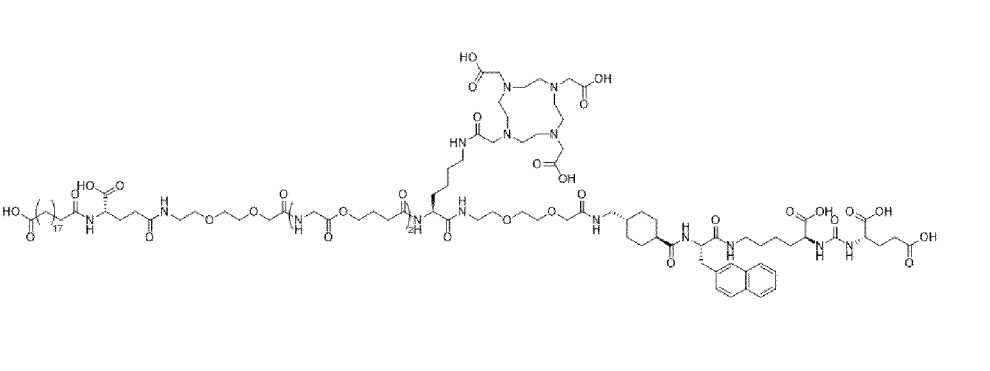
	OEG-OEG- Trx-2Nal- eKuE	
I-12	HO-C18- gGlu-Lys(- ESL2- DOTA)- OEG-OEG- Trx-2Nal- eKuE	
I-13	HO-C18- gGlu-Lys(- ESL2- DOTA)- OEG-OEG- OEG-Trx- 2Nal-eKuE	
I-14	HO-C20- gGlu-Lys(- ESL2- DOTA)- OEG-OEG-	

	OEG-Trx- 2Nal-eKuE	
I-15	HO-C18- gGlu-Lys(- ESL2- DOTA)- OEG-OEG- OEG-OEG- Trx-2Nal- eKuE	
I-16	HO-C18- gGlu-OEG- OEG-Lys(- ESL2- DOTA)- OEG-Trx- 2Nal-eKuE	
I-17	HO-C20- gGlu-OEG- Lys(-ESL1- DOTA)- OEG-OEG-	

	Trx-2Nal-eKuE	
I-18	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(ESL1-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-19	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-20	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL2-Lys(DOTA)-OEG-Trx-	

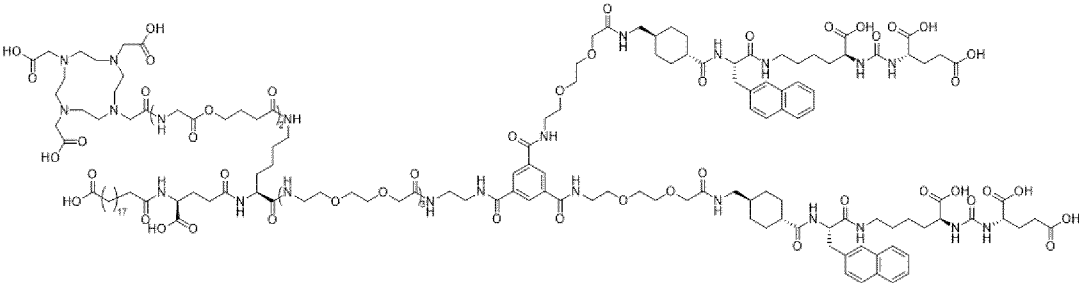
	2Nal-eKuE	
I-21	HO-C18- gGlu-OEG- OEG-ESL1- Lys(DOTA) -OEG-Trx- 2Nal-eKuE	
I-22	HO-C18- gGlu-OEG- ESL1- ESL1- Lys(DOTA) -OEG-Trx- 2Nal-eKuE	
I-23	HO-C18- gGlu-ESL1- ESL1- ESL1- Lys(DOTA) -OEG-Trx- 2Nal-eKuE	

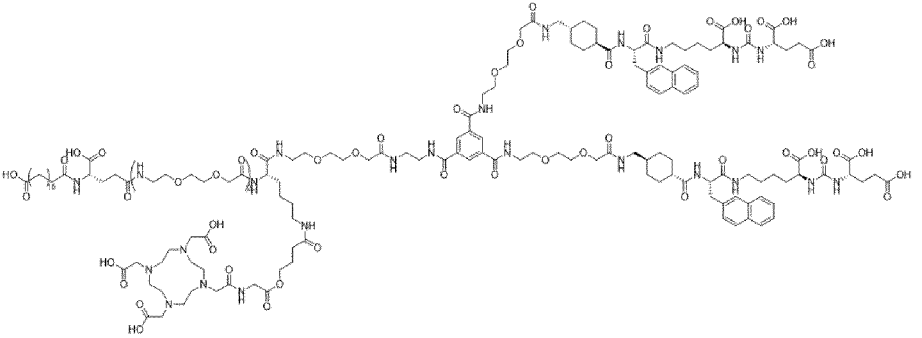
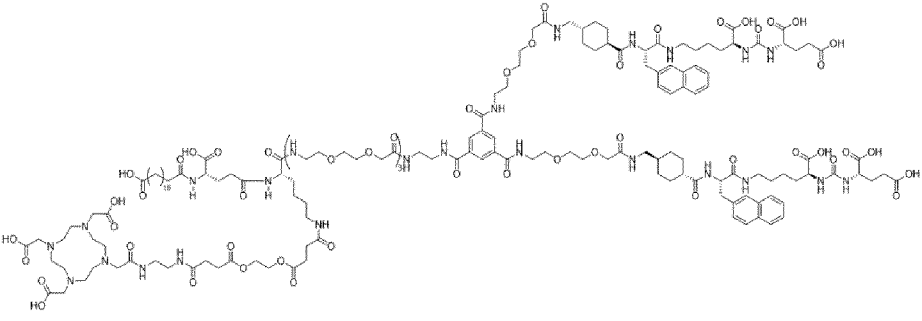
I-24	HO-C18- gGlu-OEG- OEG-OEG- OEG-OEG- ESL1- Lys(DOTA) -OEG-Trx- 2Nal-eKuE	
I-25	HO-C20- gGlu-OEG- OEG-ESL1- Lys(DOTA) -OEG-Trx- 2Nal-eKuE	
I-26	HO-C18- gGlu-OEG- OEG-ESL1- OEG- Lys(DOTA) -Trx-2Nal- eKuE	

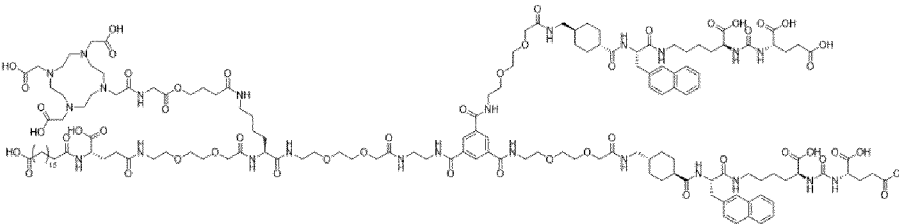
I-27	HO-C18- gGlu-ESL1- OEG-OEG- Lys(DOTA) -OEG-Trx- 2Nal-eKuE	
I-28	HO-C18- gGlu-gGlu- gGlu-OEG- OEG-ESL1- Lys(DOTA) -OEG-Trx- 2Nal-eKuE	
I-29	HO-C20- gGlu-OEG- ESL1- ESL1- Lys(DOTA) -OEG-Trx- 2Nal-eKuE	

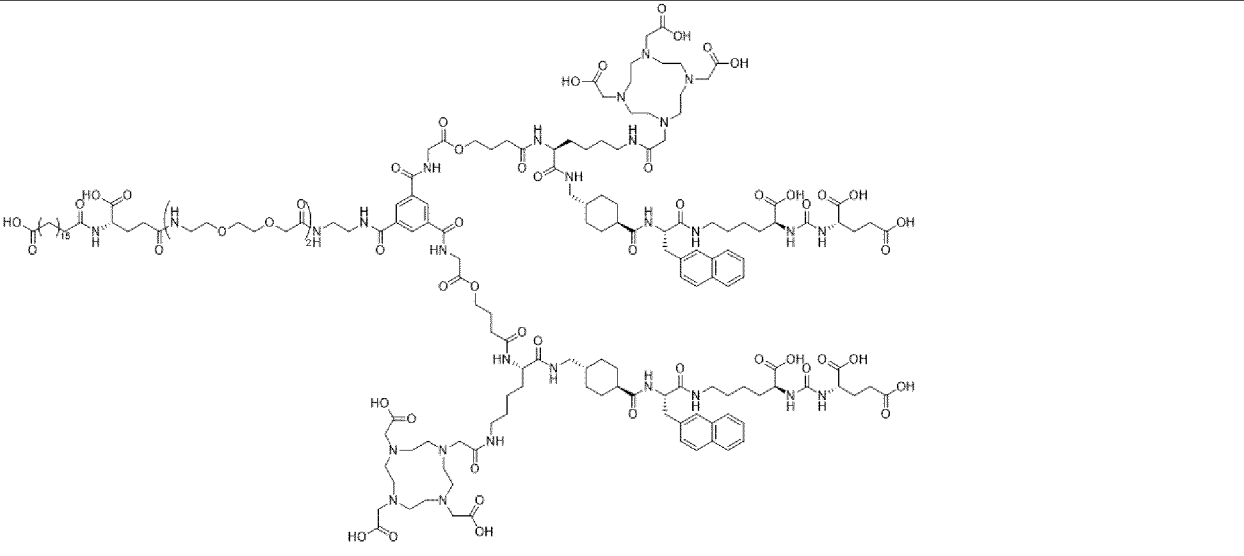
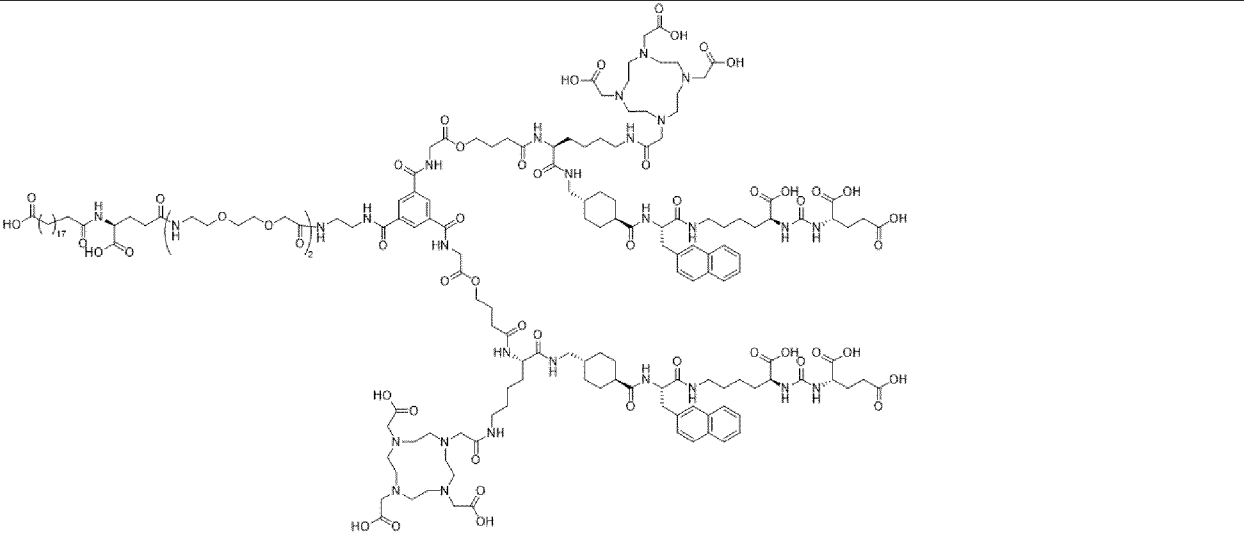
	DOTA)- Trx-2Nal- eKuE	
I-33	4pIBA-Glu- OEG- NH ₂ CH ₂ C H ₂ NH- TMA[- ESL1- Lys(DOTA) -Trx-2Nal- eKuE ₁₂	<p>The chemical structure of I-33 is a highly branched dendritic molecule. It features two DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) chelators at the periphery. The core structure includes a central amide linkage connecting a 4pIBA-Glu-OEG-NH₂CH₂C-H₂NH- moiety to a TMA[-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE₁₂ moiety. The structure is characterized by multiple amide bonds, ether linkages, and various functional groups including carboxylic acids and hydroxyl groups.</p>
I-34	HO-C18- gGlu-Lys(- ESL1- DOTA)- OEG-OEG- OEG- NH ₂ CH ₂ C	<p>The chemical structure of I-34 is a complex dendritic molecule. It features two DOTA chelators at the periphery. The core structure includes a central amide linkage connecting a HO-C18-gGlu-Lys(-ESL1-DOTA)- moiety to an OEG-OEG-OEG-NH₂CH₂C moiety. The structure is characterized by multiple amide bonds, ether linkages, and various functional groups including carboxylic acids and hydroxyl groups.</p>

	H ₂ NH- TMA(- OEG-Trx- 2Nal- eKuE) ₂	
I-35	HO-C20- gGlu-OEG- OEG-Lys(- ESL1- DOTA)- OEG- NH ₂ CH ₂ C H ₂ NH- TMA(- OEG-Trx- 2Nal- eKuE) ₂	
I-36	HO-C20- gGlu-Lys(- ESL2- DOTA)- OEG-OEG-	

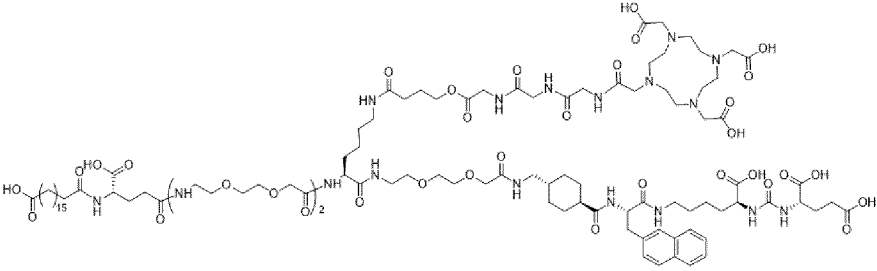
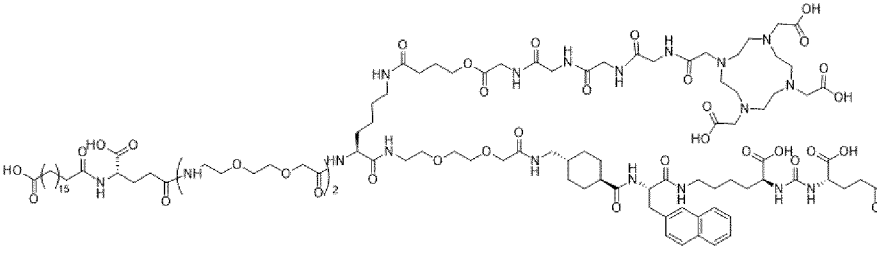
	OEG- NH ₂ CH ₂ C H ₂ NH- TMA(- OEG-Trx- 2Nal- eKuE) ₂	
I-37	HO-C ₂₀ - gGlu-Lys(- ESL1- ESL1- DOTA)- OEG-OEG- OEG- NH ₂ CH ₂ C H ₂ NH- TMA(- OEG-Trx- 2Nal- eKuE) ₂	 <p>The chemical structure is a complex dendronized molecule. It features a central core with multiple amide bonds and hydroxyl groups. The structure is highly branched and includes a central core with multiple amide bonds and hydroxyl groups. The molecule is highly branched and includes a central core with multiple amide bonds and hydroxyl groups. The structure is highly branched and includes a central core with multiple amide bonds and hydroxyl groups.</p>

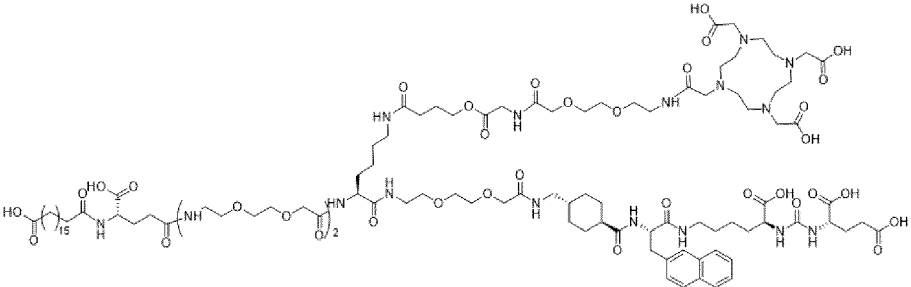
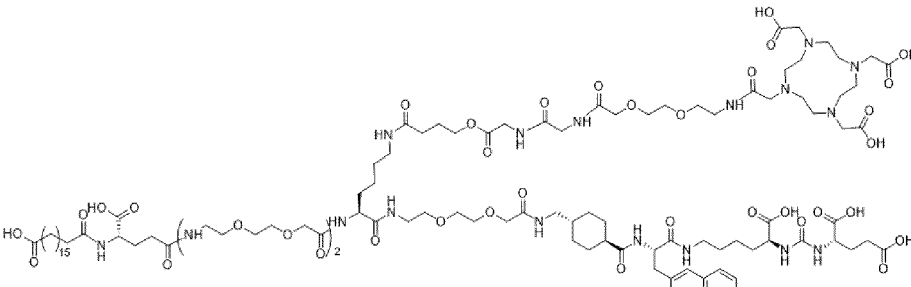
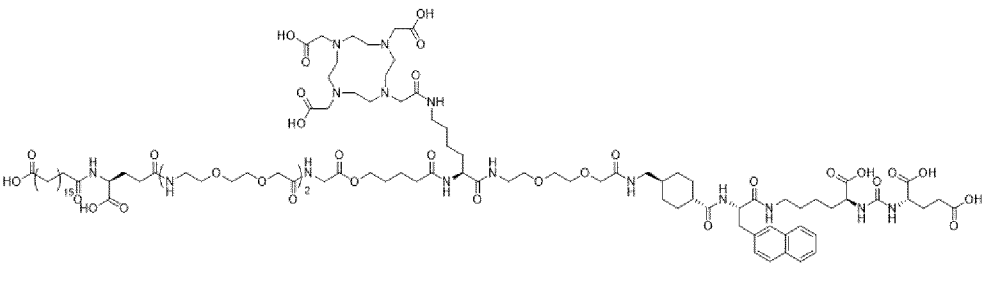
I-38	HO-C18- gGlu-OEG- OEG-Lys(- ESL1- DOTA)- OEG- NH ₂ CH ₂ C H ₂ NH- TMA(- OEG-Trx- 2Nal- eKuE) ₂	
I-39	HO-C18- gGlu-Lys(- ESL2- DOTA)- OEG-OEG- OEG- NH ₂ CH ₂ C H ₂ NH- TMA(- OEG-Trx-	

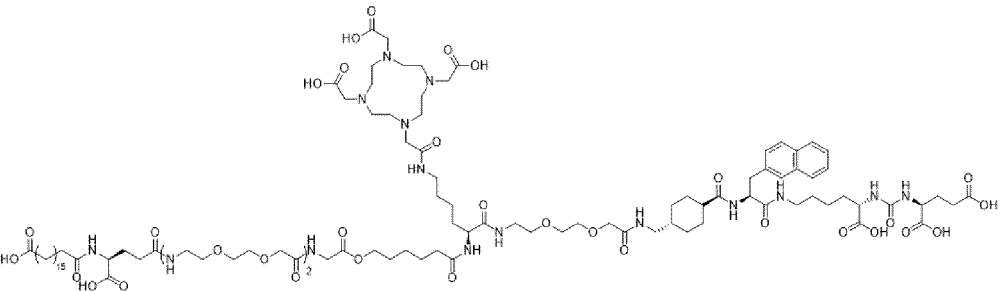
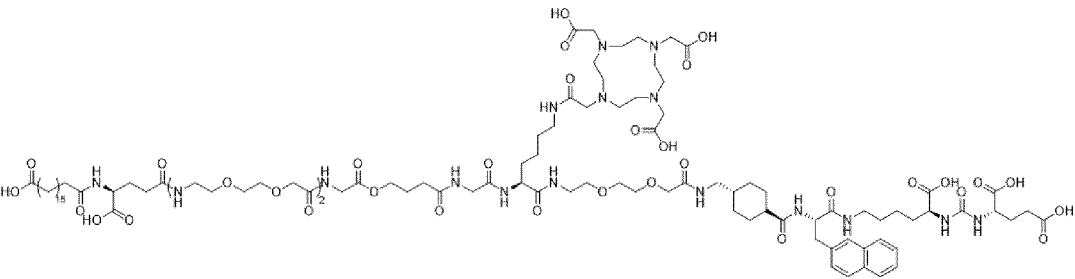
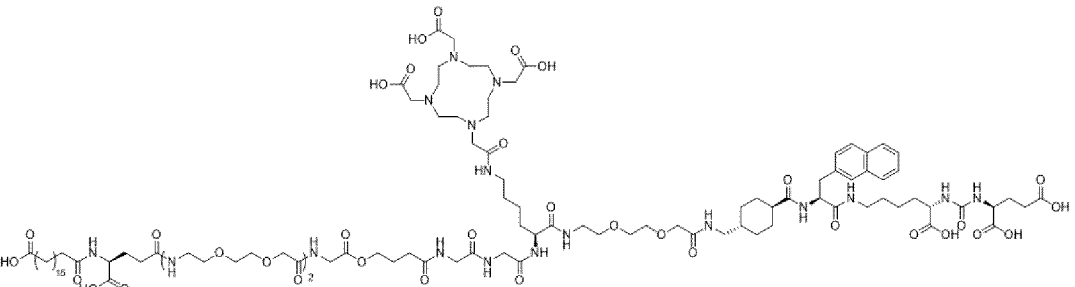
	2Nal- eKuE)2	
I-40	HO-C18- gGlu-OEG- Lys(-ESL1- DOTA)- OEG- NH2CH2C H2NH- TMA(- OEG-Trx- 2Nal- eKuE)2	

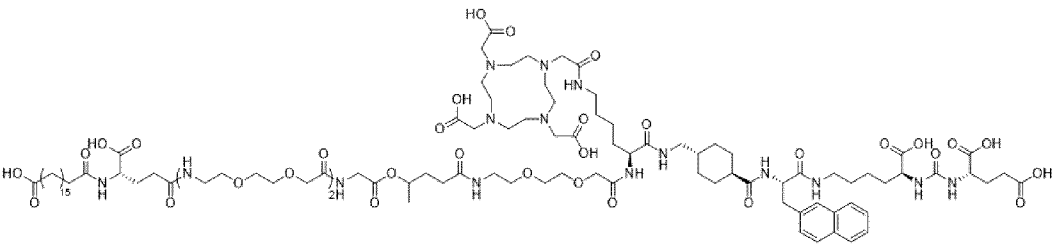
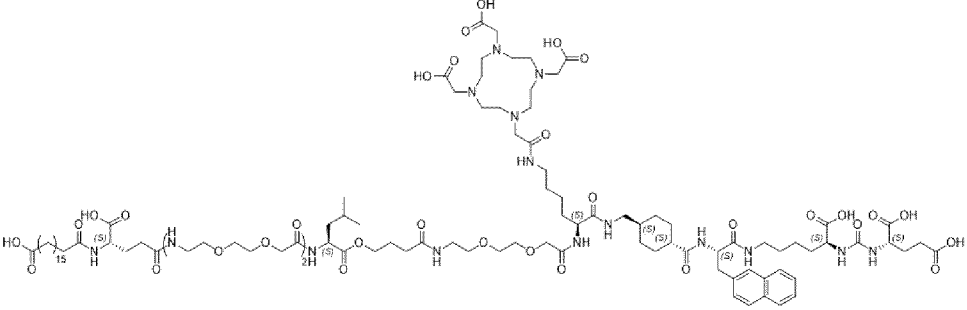
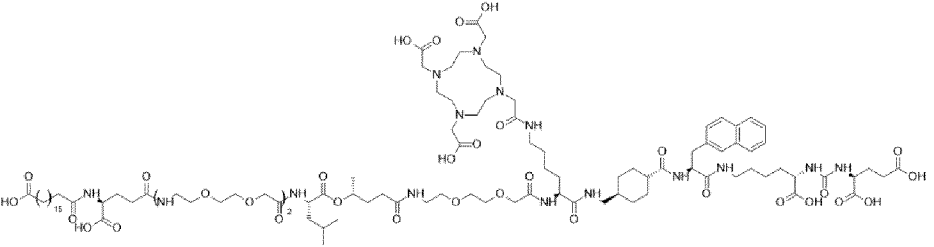
I-41	HO-C18- gGlu-OEG- OEG- NH ₂ CH ₂ C H ₂ NH- TMA[- ESL1- Lys(DOTA) -Trx-2Nal- eKuE]2	 <p>The chemical structure of I-41 is a complex dendritic molecule. It features a central core with multiple arms extending outwards. Each arm contains various functional groups, including hydroxyl groups, amide bonds, and a DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) moiety. The structure is highly branched and includes a long aliphatic chain with a terminal hydroxyl group, a DOTA moiety, and a Trx-2Nal moiety. The overall structure is highly symmetrical and complex.</p>
I-42	HO-C20- gGlu-OEG- OEG- NH ₂ CH ₂ C H ₂ NH- TMA[- ESL1- Lys(DOTA) -Trx-2Nal- eKuE]2	 <p>The chemical structure of I-42 is very similar to I-41, but it features a different terminal group on the long aliphatic chain, specifically a C20 hydroxyl group. The overall structure is highly symmetrical and complex, with multiple arms extending from a central core, each containing various functional groups such as hydroxyl, amide, and DOTA moieties.</p>

I-43	<p>[HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-NH₂CH₂CH₂H₂NH-]-TMA-(-OEG-Trx-2Nal-eKuE)₂</p>	
I-44	<p>[HO-C20-gGlu-Lys(-ESL1-ESL1-ESL1-DOTA)-OEG-OEG-OEG-NH₂CH₂CH₂H₂NH-]-TMA-(-</p>	

	OEG-Trx- 2Nal- eKuE)2	
I-45	HO-C18- gGlu-OEG- OEG-Lys(- ESL1-Gly- Gly- DOTA)- OEG-Trx- 2Nal-eKuE	 <p>The chemical structure of I-45 is a complex molecule. It features a central DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracarboxylic acid) core. Attached to the DOTA core are two Nal (Naloxone) units and two eKuE (ethylketone) units. The molecule is further functionalized with a C18 hydrophobic tail, a glycolic acid (Glu) unit, and a lysine (Lys) unit. The structure also includes a long chain of ethylene glycol (OEG) units and a DOTA moiety. The overall structure is highly branched and contains multiple amide, ether, and hydroxyl groups.</p>
I-46	HO-C18- gGlu-OEG- OEG-Lys(- ESL1-Gly- Gly-Gly- DOTA)- OEG-Trx- 2Nal-eKuE	 <p>The chemical structure of I-46 is very similar to I-45, but it includes an additional Gly-Gly unit in the chain. The structure features a central DOTA core with two Nal units and two eKuE units. It is also functionalized with a C18 hydrophobic tail, a glycolic acid (Glu) unit, and a lysine (Lys) unit. The molecule contains a long chain of ethylene glycol (OEG) units and a DOTA moiety. The overall structure is highly branched and contains multiple amide, ether, and hydroxyl groups.</p>

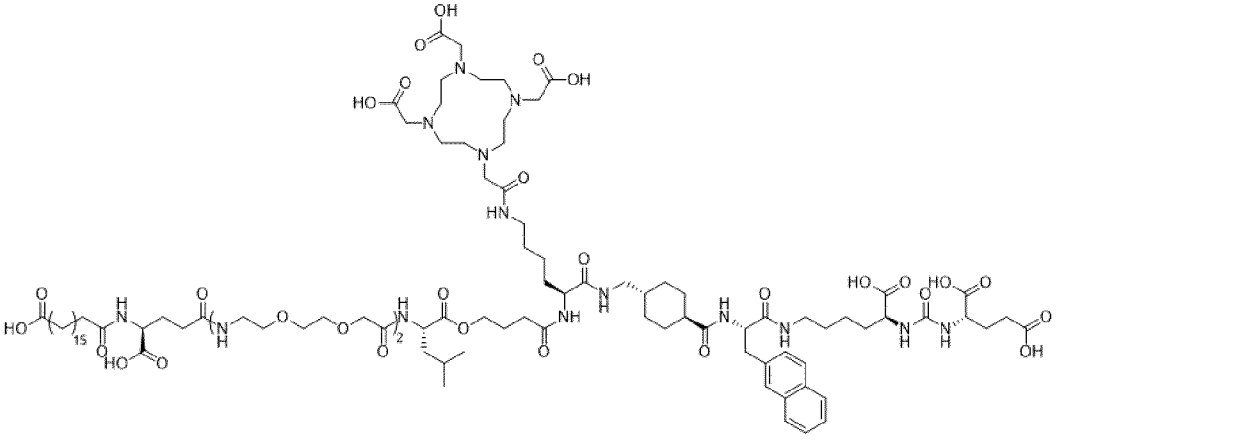
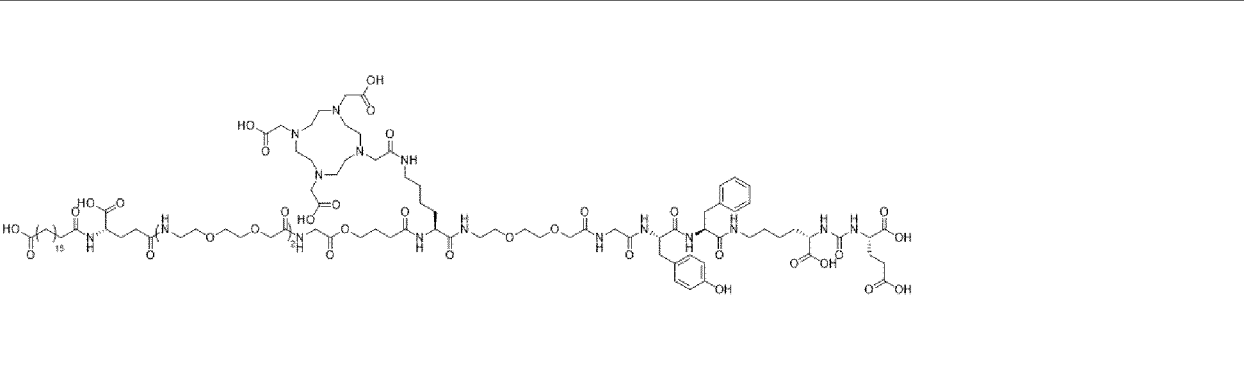
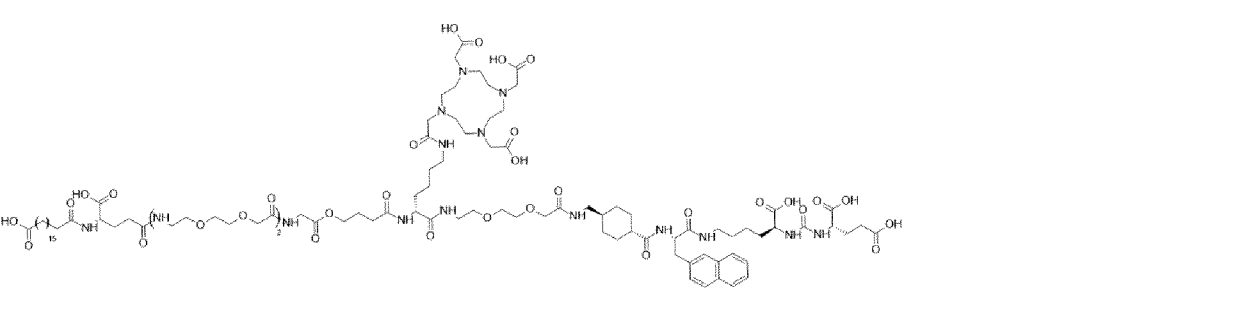
I-47	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-OEG-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-48	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Lys(-ESL1-Gly-OEG-DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-49	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-5hPA-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	

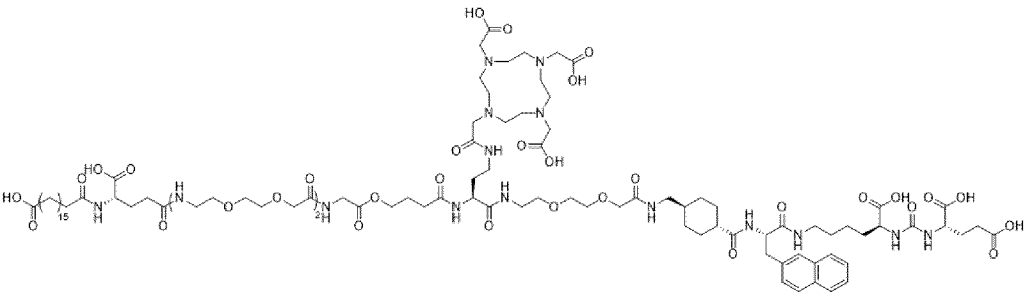
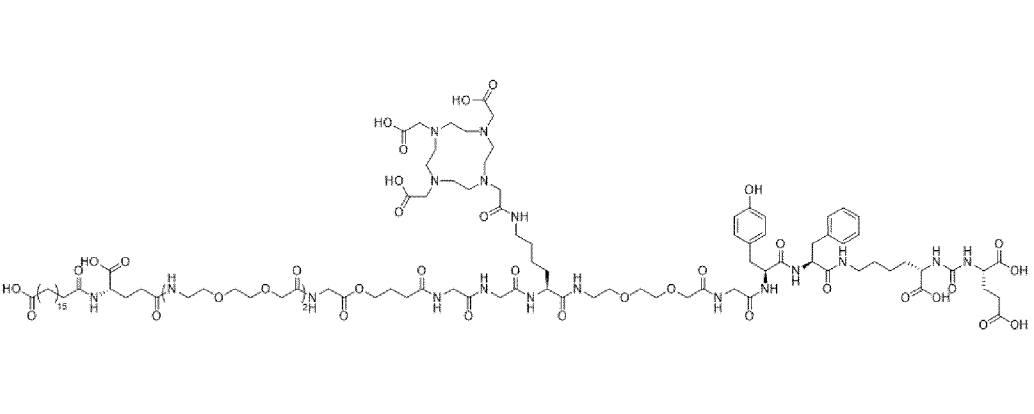
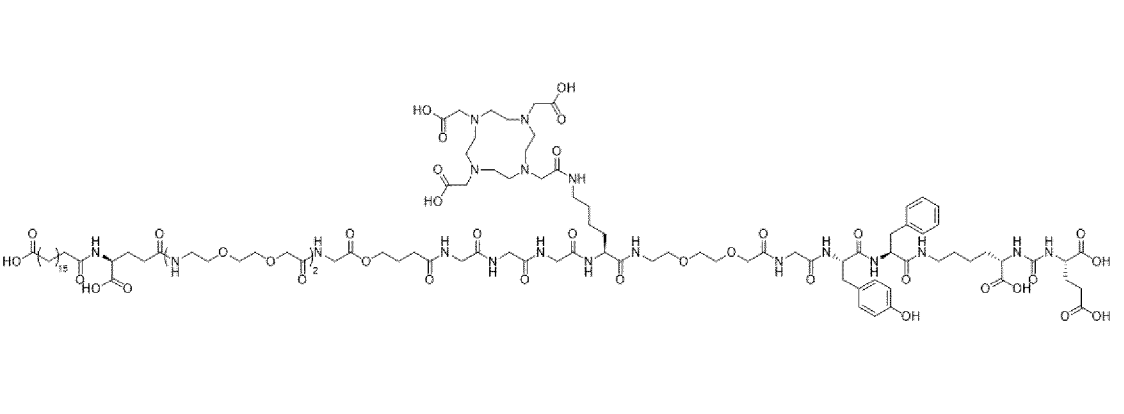
I-50	HO-C18- gGlu-OEG- OEG-Gly- 6hHA- Lys(DOTA) -OEG-Trx- 2Nal-eKuE	
I-51	HO-C18- gGlu-OEG- OEG-ESL1- Gly- Lys(DOTA) -OEG-Trx- 2Nal-eKuE	
I-52	HO-C18- gGlu-OEG- OEG-ESL1- Gly-Gly- Lys(DOTA) -OEG-Trx- 2Nal-eKuE	

I-53	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-54	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hBA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-55 (a)	(R)-HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	

I-55 (b)	(S)-HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hPA-OEG-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-56	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-57	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Gly-OCH2CO-Lys(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	

I-58	HO-C18- gGlu-OEG- OEG-ESL1- Gly-Gly- Gly- Lys(DOTA) -OEG-Trx- 2Nal-eKuE	
I-59	HO-C18- gGlu-OEG- OEG-Dab- 4hBA- Lys(DOTA) -OEG-Trx- 2Nal-eKuE	

I-60	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-Leu-4hBA-Lys(DOTA)-Trx-2Nal-eKuE	
I-61	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-eKuE	
I-62	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-k(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	

I-63	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Dab(DOTA)-OEG-Trx-2Nal-eKuE	
I-64	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-eKuE	
I-65	HO-C18-gGlu-OEG-OEG-ESL1-Gly-Gly-Gly-Lys(DOTA)-OEG-Gly-Tyr-Phe-eKuE	

	eKuE	
I-66	HO-C18- gGlu-OEG- OEG-Gly- 5hPA- Lys(DOTA) -OEG-Gly- Tyr-Phe- eKuE	
I-67	4pIBA- gGlu-OEG- OEG-ESL1- Lys(DOTA) -OEG-Trx- 2Nal-eKuE	
I-68	C18-gGlu- OEG-OEG- ESL1- Lys(DOTA) -OEG-Trx- 2Nal-eKuE	

или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

94. Радионуклидный комплекс или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, содержащие соединение по любому из пп. 1-93 или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват и один или более радионуклидов.

95. Радионуклидный комплекс по п. 94, где один или более радионуклидов представляют собой радиоактивный изотоп C, N, F, S, Br, Ru, Tc, Ga, In, Zn, Gd, Bi, At, Cu, Pb, Fe, Ti, I, Y, Sr, Ra, P, Re, Sc, Zr, Rh, Pt, Rb, Au, Sn, Tl, Co, Pm, лантаноид или актинид.

96. Радионуклидный комплекс по п. 94 или п. 95, где один или более радионуклидов выбраны из ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , ^{99}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{82}Rb , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{191\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F , ^{123}I , ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{66}Ho , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{111}In , ^{153}Gd , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{198}Au , ^{199}Au , $^{193\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , ^{103}Pd , ^{109}Pd , ^{105}Rh , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{97}Ru , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{32}P , ^{161}Tb , ^{33}P , ^{149}Tb , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}Tl , ^{119}Sb , $^{58\text{m}}\text{Co}$, ^{55}Co , ^{47}Sc , ^{149}Pm и ^{161}Ho .

97. Радионуклидный комплекс по п. 96, где один или более радионуклидов предназначены для применения в визуализации или для применения в терапии.

98. Радионуклидный комплекс по п. 96, где один или более радионуклидов для применения в визуализации выбраны из $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{59}Fe , ^{63}Zn , ^{52}Fe , ^{45}Ti , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{82}Rb , ^{198}Au , ^{199}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{191\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{18}F , ^{203}Pb и ^{123}I .

99. Радионуклидный комплекс по п. 96, где один или более радиоизотопов для применения в терапии выбраны из ^{188}Re , ^{186}Re , ^{153}Sm , ^{66}Ho , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{111}In , ^{153}Gd , ^{225}Ac , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{62}Cu , ^{198}Au , ^{199}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{193\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{103}Pd , ^{105}Rh , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{177}Lu , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{149}Tb , ^{32}P , ^{161}Tb , ^{33}P , ^{125}I , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{201}Tl , ^{119}Sb , $^{58\text{m}}\text{Co}$, ^{47}Sc , ^{149}Pm и ^{161}Ho .

100. Радионуклидный комплекс по п. 99, где радиоизотоп представляет собой ^{177}Lu , ^{212}Pb или ^{225}Ac .

101. Радионуклидный комплекс по п. 99, где радиоизотоп представляет собой ^{177}Lu .

102. Композиция, содержащая одно или более соединений по любому из пп. 1-93 или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, или один или более радионуклидных комплексов по любому из пп. 94-101 или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, и носитель.

103. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений по любому из пп. 1-93 или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, или один или более радионуклидных комплексов по любому из пп. 94-101 или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, и фармацевтически приемлемый носитель.

104. Набор, содержащий

одно или более соединений по формуле I по любому из пп. 1-93 или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, и

инструкции по введению одного или более соединений по формуле I или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата субъекту, нуждающемуся в этом.

105. Набор, содержащий

одно или более соединений по формуле I по любому из пп. 1-93 или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, и

один или более радионуклидов, как определено в любом из пп. 94-101, и

необязательно инструкции по введению одного или более соединений или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата субъекту, нуждающемуся в этом, и радиоизотопа субъекту, нуждающемуся в этом.

106. Набор, содержащий

один или более радионуклидных комплексов по любому из пп. 95-101 или их фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, и

инструкции по введению одного или более комплексов соединений субъекту, нуждающемуся в этом.

107. Набор по любому из пп. 104-106, где одно или более соединений по формуле I или их фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, один или более радионуклидных комплексов или их фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, или один или более радиоизотопов присутствуют в наборах в одной или более фармацевтических композициях.

108. Способ лечения заболевания или нарушения, включающий введение терапевтически эффективного количества одного или более соединений по формуле I по любому из пп. 1-93 или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, или одного или более радионуклидных комплексов по любому из пп. 94-101 или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата субъекту, нуждающемуся в этом.

109. Способ по п. 108, где заболевание или нарушение представляет собой рак.

110. Способ по п. 109, где рак представляет собой PSMA-положительный рак.

111. Способ ингибирования пролиферативной активности в клетке, включающий введение эффективного количества одного или более соединений по формуле I по любому из пп. 1-93 или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, или одного или более радионуклидных комплексов по любому из пунктов или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата в клетку.

112. Способ по п. 111, где одно или более соединений или комплексов содержат радионуклид для применения в терапии, как определено в п. 99.

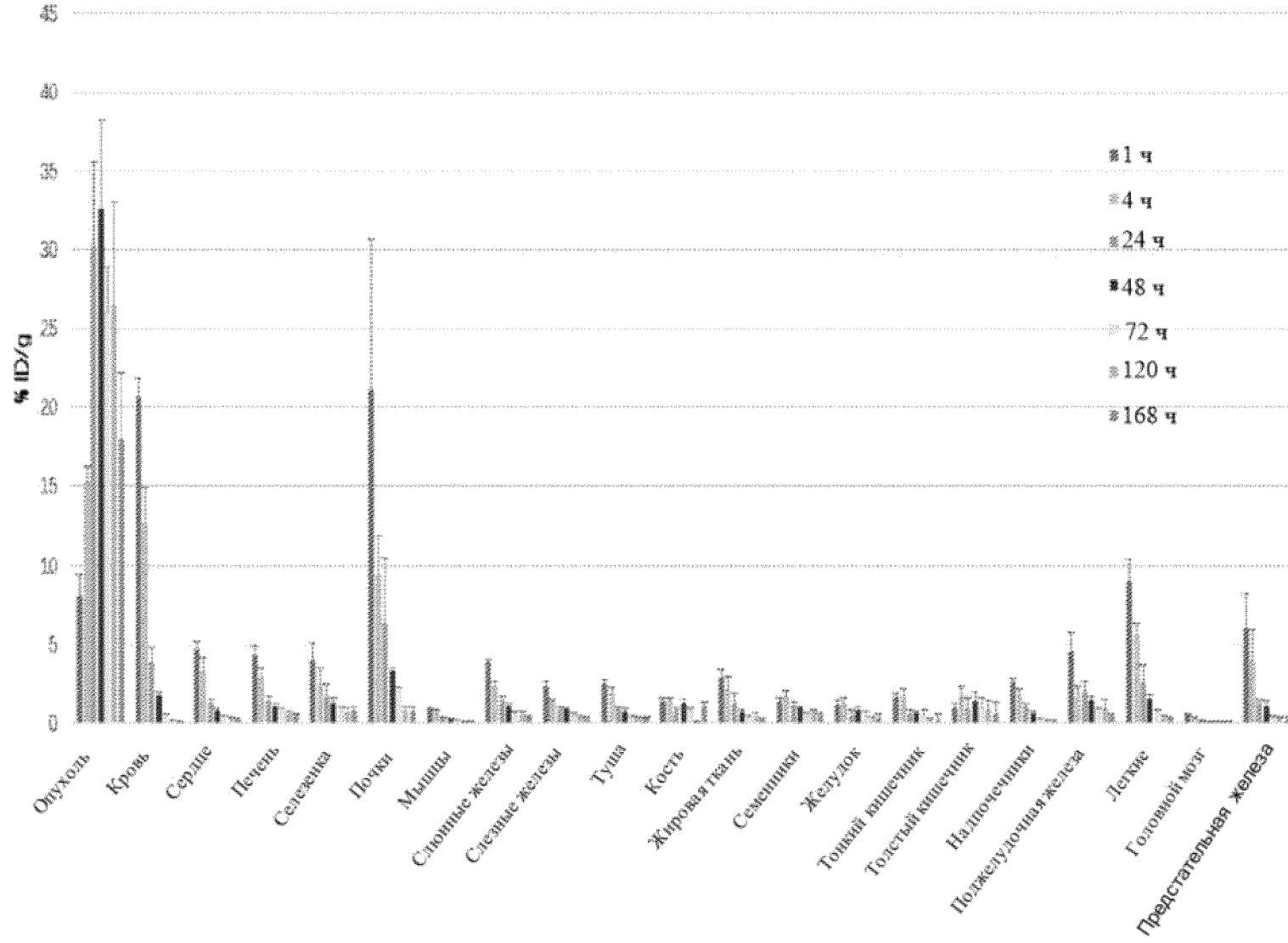
113. Способ визуализации ткани у субъекта с помощью введения эффективного количества для визуализации одного или более соединений по формуле I по любому из пп. 1-93 или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, или одного или более радионуклидных комплексов для применения в визуализации по п. 98 или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, и применения методики визуализации для обнаружения испускаемых гамма-лучей.

114. Способ диагностики рака у субъекта с помощью введения диагностически эффективного количества одного или более соединений по формуле I по любому из пп. 1-93 или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, или одного или более радионуклидных комплексов для применения в визуализации по п. 98 или их

фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, и применения методики визуализации для обнаружения испускаемых гамма-лучей.

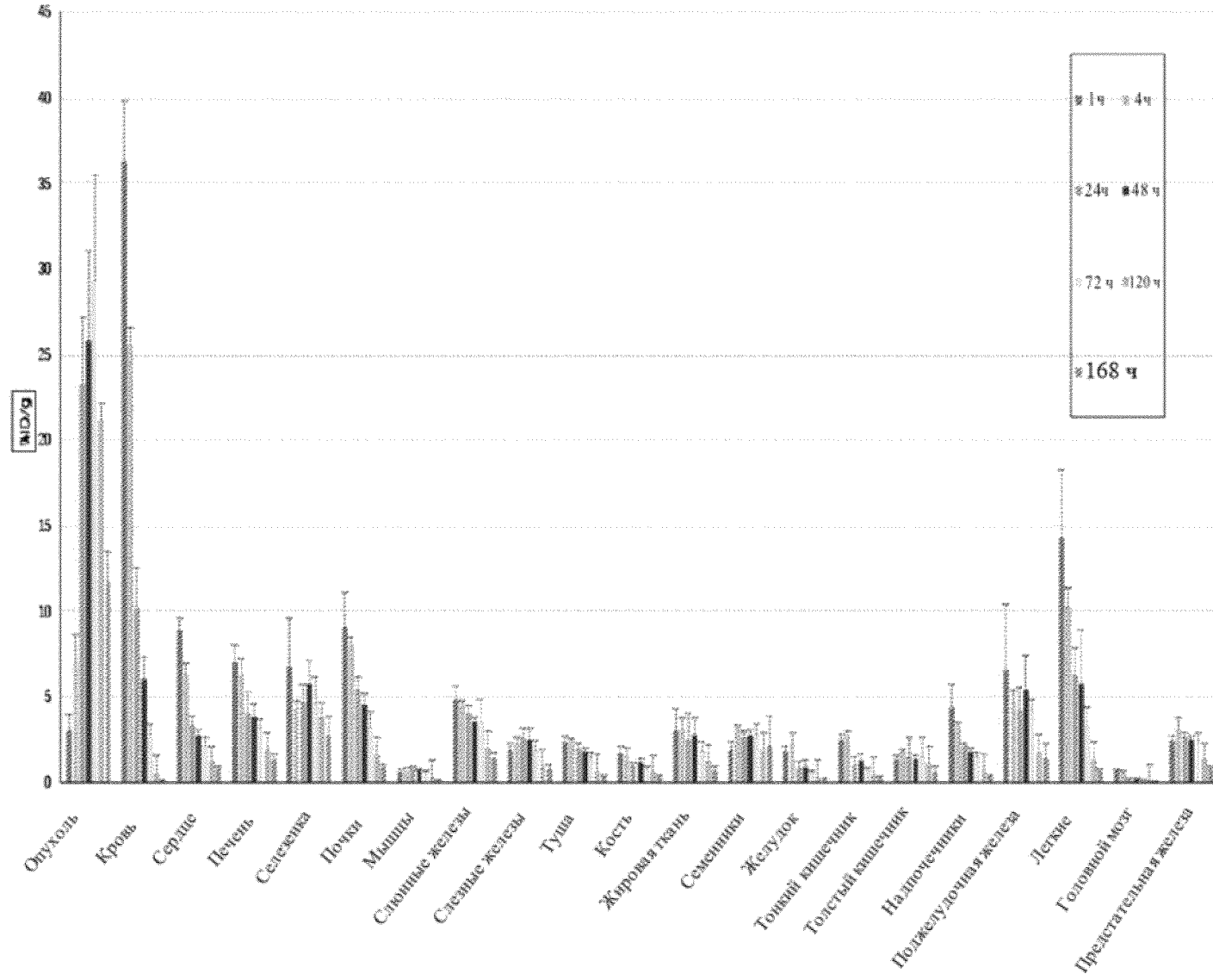
По доверенности

177Lu I-21



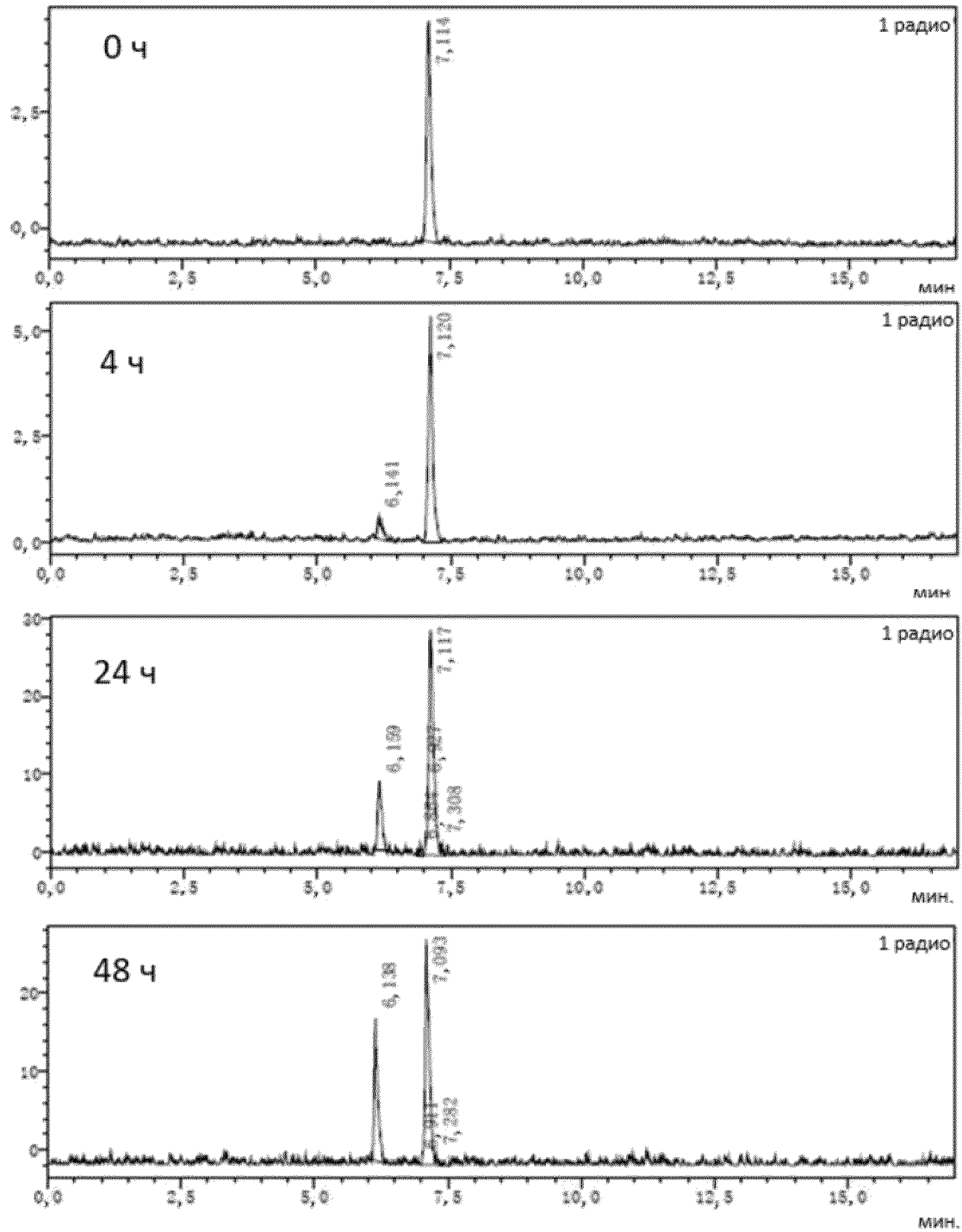
Фиг. 1

¹⁷⁷Lu I-35

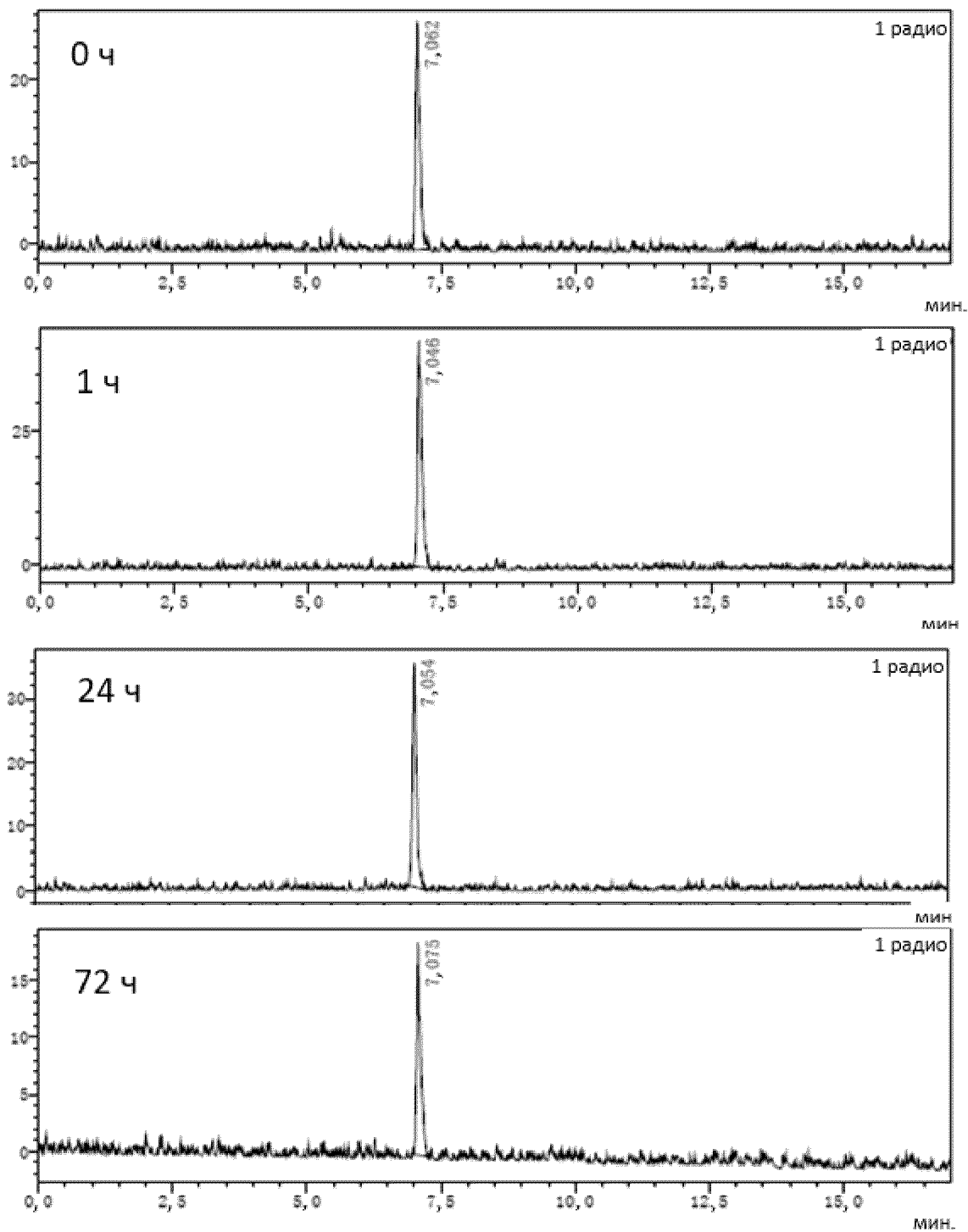


Фиг. 2

Фиг. 3

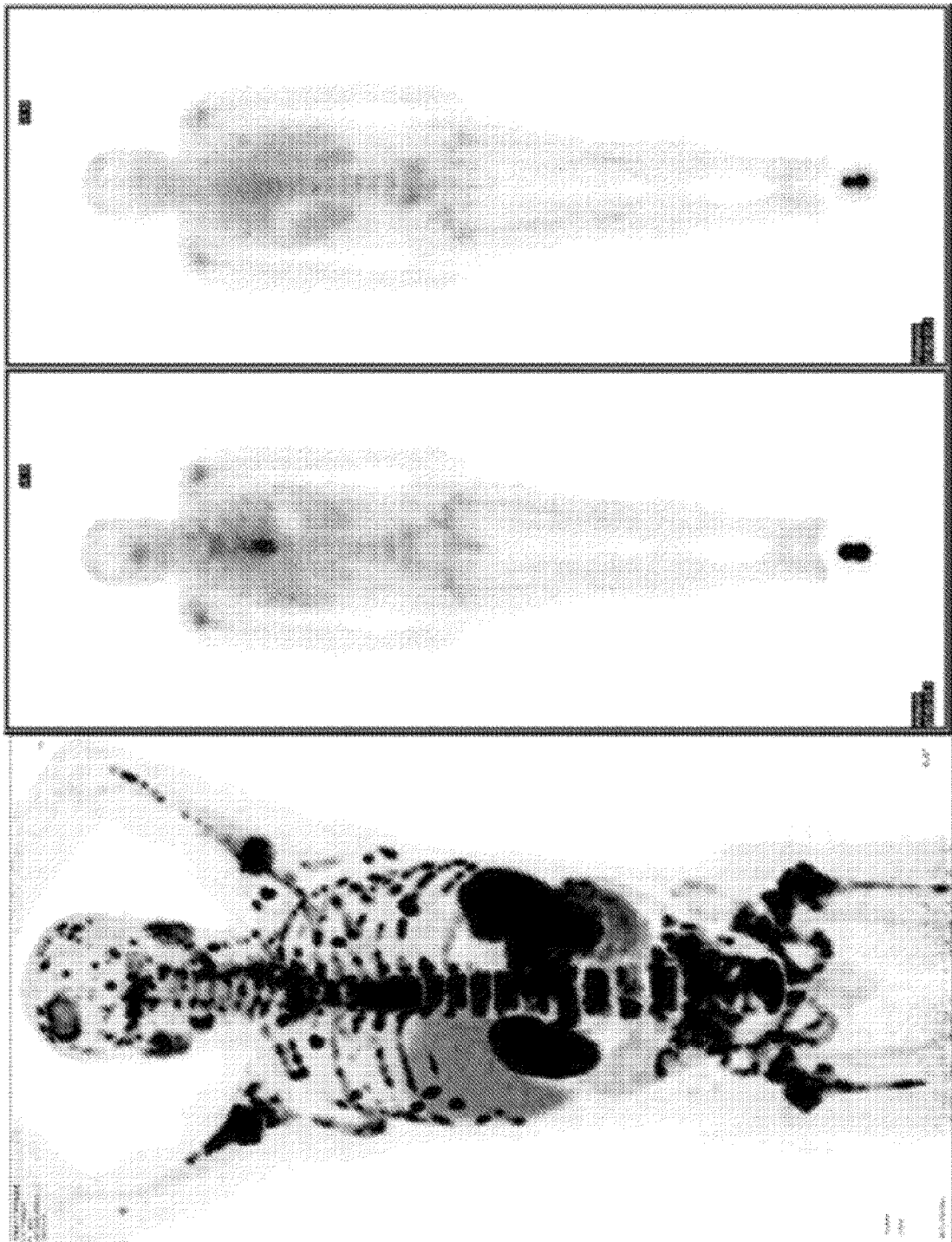


Фиг. 4



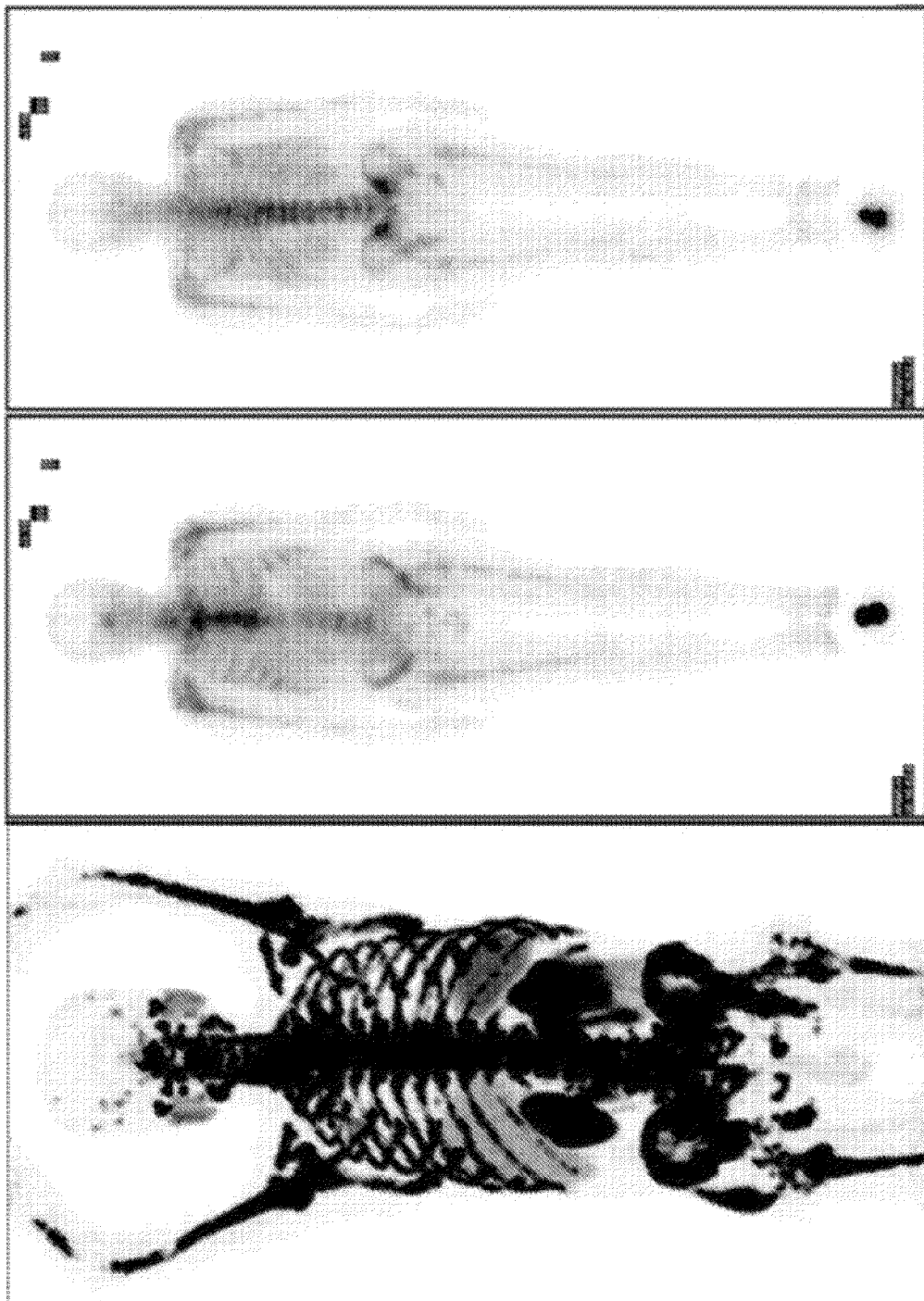
Фиг. 5

A



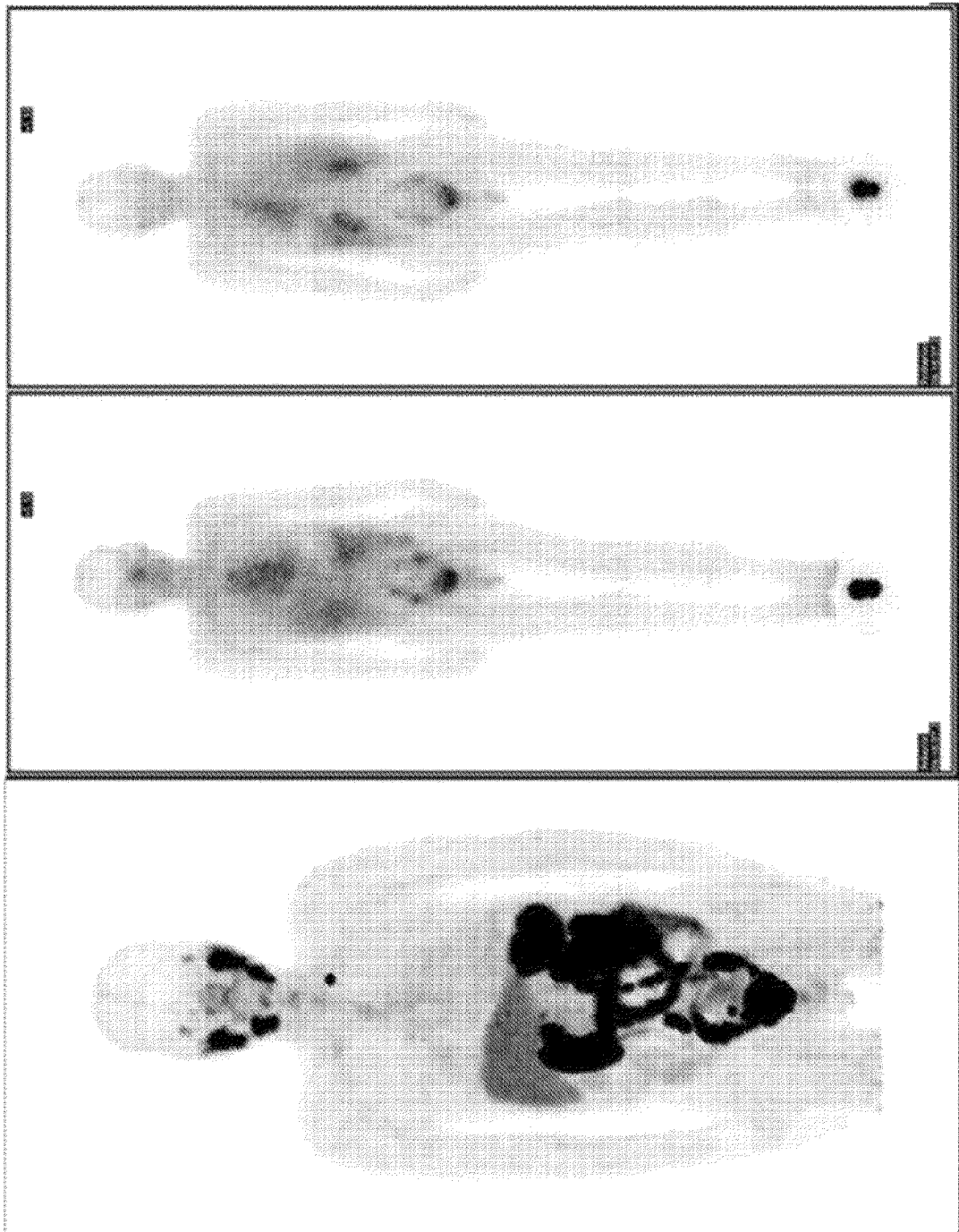
Фиг. 5, продолжение

В



Фиг. 5, продолжение

С



Фиг. 5, продолжение

D

