(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201201400 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2013.03.29

(22) Дата подачи заявки
2011.05.18

(51) Int. Cl. ***A61K 47/00*** (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) **61/345,641**
(32) **2010.05.18**
(33) **US**
(86) **PCT/US2011/037025**
(87) **WO 2011/146638 2011.11.24**

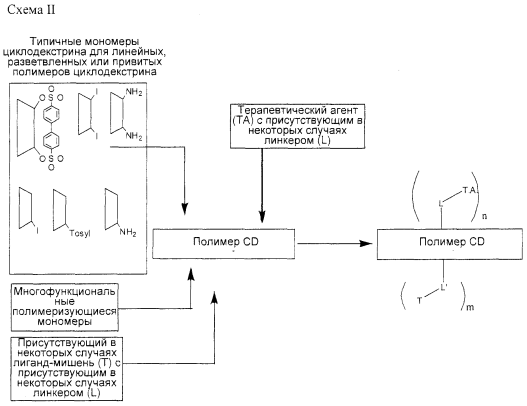
(71) Заявитель:
СЕРУЛИН ФАРМА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Элиасоф Скотт Д. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение описывает способы использования конъюгатов CDP-терапевтический агент для лечения аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания или рака. Также описаны конъюгаты CDP-терапевтический агент, частицы, включающие конъюгаты CDP-терапевтический агент, и композиции, включающие конъюгаты CDP-терапевтический агент.

Схема II



201201400 A1

201201400 A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Данная заявка истребует приоритет заявки на патент США 61/345641 от 18 мая 2010 года. Описание представленной ранее заявки считается частью (и включено путем ссылки) описания данной заявки.

Уровень техники

Доставка препаратов в организм и прием терапевтических агентов, представленных небольшими молекулами, таких как камптотецин, может быть проблематичным по причине целого ряда показателей, включая период полужизни, токсичность, распределение и т.д.

Сущность изобретения

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, например, субъекта человека, включающий введение конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции субъекту, например, субъекту человеку, в количестве, эффективном для лечения заболевания.

Примеры аутоиммунных заболеваний, которые могут быть подвергнуты лечению по способам данного изобретения, включают анкилозирующий спондилит, артрит (например, ревматоидный артрит, остеоартрит, подагра), болезнь Шагаса, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), дерматомиозит, сахарный диабет 1 типа, эндометриоз, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре (СГБ), болезнь Хашимото, гнойный гидраденит, болезнь Кавасаки, нефропатия IgA, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, воспалительное заболевание кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, ишемический колит, ятрогенный колит, синдром Бехчета, инфекционный колит, колит неопределенного происхождения, интерстициальный цистит), волчанку (например, системную красную волчанку, дискоидную волчанку, вызванную препаратами волчанку, волчанку новорожденных), смешанное заболевание соединительной ткани, кольцевидную склеродермию, множественный склероз, миастению, нарколепсию, нейромиотонию, вульгарную пузырчатку, злокачественную анемию, псориаз, псориатический артрит, полимиозит, начальный билиарный цирроз,

рецидивирующий полихондрит, шизофрению, склеродермию, синдром Шегрёна, синдром мышечной скованности, височный артериит (также известный как гигантоклеточный артериит), васкулит, витилиго, грануломатоз Вегенера. В некоторых вариантах воплощения изобретения способ включает ингибирование отторжения трансплантированного органа, например, отторжения трансплантата почки, например, отторжения трансплантата легкого, например, отторжения трансплантата печени. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является артритом, например, ревматоидным артритом, остеоартритом, подагрой; волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных; воспалительной болезнью кишечника, например, болезнью Крона, язвенным колитом, коллагенозным колитом, лимфоцитарным колитом, ишемическим колитом, ятрогенным колитом, синдромом Бехчета, инфекционным колитом, колитом неизвестного происхождения; псориазом; или множественным склерозом.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция является конъюгатом CDP-цитотоксический агент, частицей или композицией, например, конъюгатом CDP-ингибитор топоизомеразы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I (например, конъюгат CDP-камптотецин, частица или композиция, конъюгат CDP-иринотекан, частица или композиция, или конъюгат CDP-SN-38, частица или композиция, конъюгат CDP-топотекан, частица или композиция, конъюгат CDP-ламелларин D, частица или композиция, конъюгат CDP-луротекан, частица или композиция, конъюгат CDP-эксатекан, частица или композиция, конъюгат CDP-дифломотекан, частица или композиция, или конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I, частица или композиция, который включает производное камптотецина, иринотекана, SN-38, ламелларина D, луротекана, эксатекана или дифломотекана).

Ингибитор топоизомеразы может быть представлен ингибитором топоизомеразы II, и, таким образом, вариант воплощения изобретения включает конъюгат, частицу или композицию, представленные следующим: конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы II, частица или композиция (например, конъюгат CDP-этопозид, частица или композиция, конъюгат CDP-тенопозид, частица или композиция, конъюгат CDP-амсакрин, частица или

композиция, или конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы II, частица или композиция, который включает производное этопозида, тенопозида или амсакрина).

Терапевтический агент может быть представлен антиметаболитом, таким образом, в варианте воплощения изобретения конъюгат, частица или композиция представлены следующим: конъюгат CDP-антиметаболический агент, частица или композиция (например, конъюгат CDP-антифолат, частица или композиция (например, конъюгат CDP-пеметрексед, частица или композиция, конъюгат CDP-флоксуридин, частица или композиция, или конъюгат CDP-ралтитрексед, частица или композиция); или конъюгат CDP-аналог пиримидина, частица или композиция (например, конъюгат CDP-капецитабин, частица или композиция, конъюгат CDP-цитарабин, частица или композиция, конъюгат CDP-гемцитабин, частица или композиция, или конъюгат CDP-5ФУ, частица или композиция)).

Терапевтический агент может быть представлен алкилирующим агентом, таким образом, в варианте воплощения изобретения конъюгат, частица или композиция представлены следующим: конъюгат CDP-алкилирующий агент, частица или композиция.

Терапевтический агент может быть представлен антрациклином, таким образом, в варианте воплощения изобретения конъюгат, частица или композиция представлены следующим: конъюгат CDP-антрациклин, частица или композиция.

Терапевтический агент может быть представлен противоопухолевым антибиотиком, таким образом, в варианте воплощения изобретения конъюгат, частица или композиция представлены следующим: конъюгат CDP-противоопухолевый антибиотик, частица или композиция (например, конъюгат CDP-ингибитор HSP90, частица или композиция, например, конъюгат CDP-гелданамицин, частица или композиция, конъюгат CDP-танеспимицин, частица или композиция или конъюгат CDP-алвеспимицин, частица или композиция).

Терапевтический агент может быть представлен агентом на основе платины, таким образом, в варианте воплощения изобретения конъюгат, частица или композиция представлены следующим: конъюгат CDP-агент на основе платины, частица или композиция (например, конъюгат CDP-цисплатин, частица или композиция, конъюгат CDP-карбоплатин, частица или композиция, или конъюгат CDP-оксалиплатин, частица или композиция).

Терапевтический агент может быть представлен ингибитором микротрубочек, таким образом, в варианте воплощения изобретения конъюгат, частица или композиция

представлены следующим: конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек, частица или композиция.

Терапевтический агент может быть представлен ингибитором киназы, таким образом, в варианте воплощения изобретения конъюгат, частица или композиция представлены следующим: конъюгат CDP-ингибитор киназы, частица или композиция (например, конъюгат CDP-ингибитор серонин/треонин киназы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ингибитор mTOR, частица или композиция, например, конъюгат CDP-рапамицин, частица или композиция).

Терапевтический агент может быть представлен ингибитором протеасомы, таким образом, в варианте воплощения изобретения конъюгат, частица или композиция представлены следующим: конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ингибитор бортезомиба, частица или композиция.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек, частица или композиция включает конъюгат CDP-таксан, частицу или композицию, или конъюгат CDP-эпотилон, частицу или композицию. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, частица или композиция представлен конъюгатом CDP-бороновая кислота, частицей или композицией, например, конъюгатом CDP-бортезомиб, частицей или композицией.

Терапевтический агент может быть представлен конъюгатом иммуномодулятора, таким образом, в варианте воплощения изобретения конъюгат, частица или композиция представлены следующим: конъюгат CDP-иммуномодулятор, частица или композиция, например, конъюгат CDP-кортикостероид, частица или композиция. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-иммуномодулятор, частица или композиция может быть представлен конъюгатом CDP-ингибитор киназы, частица или композиция (например, конъюгат CDP-ингибитор серонин/треонин киназы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ингибитор mTOR, частица или композиция, например, конъюгат CDP-рапамицин, частица или композиция).

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-кортикостероид, частица или композиция, при этом кортикостероид не является (или представлен другим препаратом) метилпреднизолоном. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-

терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-кортикостероид, частица или композиция, при этом кортикостероид представлен кортикостероидом Группы B, кортикостероидом Группы C или кортикостероидом Группы D. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-кортикостероид, частица или композиция, при этом кортикостероид представлен гидрокортизоном, гидрокортизона ацетатом, кортизона ацетатом, тиксокортола пивалатом, преднизолоном, метилпреднизолоном или преднизоном. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-кортикостероид, частица или композиция, при этом кортикостероид представлен кортикостероидом Группы B, кортикостероидом Группы C, кортикостероидом Группы D, гидрокортизоном, гидрокортизона ацетатом, кортизона ацетатом, тиксокортола пивалатом, преднизолоном, метилпреднизолоном или преднизоном. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-кортикостероид, частица или композиция, при этом кортикостероид представлен кортикостероидом Группы B, кортикостероидом Группы C, кортикостероидом Группы D, гидрокортизоном, гидрокортизона ацетатом, кортизона ацетатом, тиксокортола пивалатом, преднизолоном, метилпреднизолоном или преднизоном. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-кортикостероид, например, конъюгат CDP-метилпреднизолон, включает линкер, присоединяющий кортикостероид к CDP, при этом линкер не является глицином. В одном варианте воплощения изобретения линкер представлен одним или несколькими следующими веществами: аланин, аргинин, гистидин, лизин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, серин, треонин, аспарагин, глутамин, цистеин, пролин, изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, тирозин и валин. В некоторых вариантах воплощения изобретения линкер представлен описанным здесь линкером. В некоторых вариантах воплощения изобретения линкер не является аминокислотой (например, альфа аминокислотой). В некоторых вариантах воплощения изобретения линкер представлен аланинагликолятом или аминогексаноатом. В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка кортикостероидом на CDP составляет, по меньшей мере, примерно 13% по весу конъюгата (например, по меньшей мере, примерно 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% или 20%). В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка кортикостероидом на CDP

составляет менее чем примерно 12% по весу конъюгата (например, менее чем, примерно 11%, 10%, 9%, 8% или 7%).

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-кортикостероид, частица или композиция представлены описанными здесь конъюгатом CDP-кортикостероид, частицей или композицией.

В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание не является (или является другим заболеванием) ревматоидным артритом. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание не является (или является другим заболеванием) ревматоидным артритом и конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-кортикостероид, частицей или композицией.

В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом и конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-кортикостероид, частицей или композицией, при этом кортикостероид не является (или представлен другим препаратом) метилпреднизолоном. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом и конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-кортикостероид, частицей или композицией, при этом кортикостероид представлен кортикостероидом Группы B, кортикостероидом Группы C или кортикостероидом Группы D. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом и конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-кортикостероид, частицей или композицией, при этом кортикостероид представлен гидрокортизоном, гидрокортизона ацетатом, кортизона ацетатом, тиксокортола пивалатом, преднизолоном, метилпреднизолоном или преднизоном. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом и конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-кортикостероид, частицей или композицией, при этом кортикостероид представлен кортикостероидом Группы B, кортикостероидом Группы C или кортикостероидом Группы D, гидрокортизоном, гидрокортизона ацетатом, кортизона ацетатом, тиксокортола пивалатом, преднизолоном, метилпреднизолоном или преднизоном. В одном варианте воплощения

изобретения конъюгат CDP-кортикостероид, частица или композиция представлены описанными здесь конъюгатом CDP-кортикостероид, частицей или композицией.

В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом и конъюгат CDP-кортикостероид, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-метилпреднизолон, частицей или композицией. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-метилпреднизолон включает линкер, присоединяющий кортикостероид к CDP, при этом линкер не является глицином. В одном варианте воплощения изобретения линкер представлен одним или несколькими следующими веществами: аланин, аргинин, гистидин, лизин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, серин, треонин, аспарагин, глутамин, цистеин, пролин, изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, тирозин и валин. В некоторых вариантах воплощения изобретения линкер представлен описанным здесь линкером. В некоторых вариантах воплощения изобретения линкер не является аминокислотой (например, альфа аминокислотой). В некоторых вариантах воплощения изобретения линкер представлен аланинагликолятом или аминогексаноатом. В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка метилпреднизолоном на CDP составляет, по меньшей мере, примерно 13% по весу конъюгата (например, по меньшей мере, примерно 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% или 20%). В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка метилпреднизолоном на CDP составляет менее чем примерно 12% по весу конъюгата (например, менее чем, примерно 11%, 10%, 9%, 8% или 7%).

В одном варианте воплощения изобретения, где присутствует аутоиммунное заболевание, например, ревматоидный артрит, конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию вводят субъекту в комбинации со вторым терапевтическим агентом. В одном варианте воплощения изобретения, например, где аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом, второй терапевтический агент представлен одним или несколькими следующими агентами: противовоспалительный агент, кортикостероид, препарат, модифицирующим течение ревматоидного артрита (DMARD), иммуномодулятор, статин и/или бифосфонат.

В одном варианте воплощения изобретения, например, где аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом, противовоспалительный агент представлен одним или

несколькими следующими агентами: аспирин, ацетаминофен и/или нестероидный противовоспалительный препарат.

В одном варианте воплощения изобретения, например, где аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом, кортикостероид представлен одним или более описанными здесь кортикостероидами.

В одном варианте воплощения изобретения, например, где аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом, DMARD представлены одним или более следующими агентами: азатиоприн, циклоспорин А, D-пеницилламин, соли золота, гидроксихлорохин, хлорохин (в тексте данной заявки также называется противомалярийными агентами), лефлуномид, метотрексат, миноциклин, сульфасалазин и/или циклофосфамид.

В одном варианте воплощения изобретения, например, где аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом, иммуномодулятор включает один или более следующих агентов: ингибиторы ФНО (например, этанерцепт (Энбрел®), инфликсимаб (Ремикаде®), адалимумаб (Хумира®), цертоликсумаб пегол (Симзия®) и голимумаб (Симпони®)), ингибиторы ИЛ-1 (например, анакинра (Кинерет®)), антитела к В-клеткам (ритуксамаб (Ритуксан®)), ингибиторы костимуляции Т-клеток (абатацепт (Оренция®)), ингибиторы ИЛ-6 (тоцилизумаб (РоАктемра®)) и/или другие агенты, например, биопрепараты, которые влияют на функцию клеток иммунной системы (например, антитела к другим мишеням иммунной системы, например, антитела к ИЛ-15).

В одном варианте воплощения изобретения, например, где аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом, статин представлен одним или несколькими следующими агентами: аторвастатин (Липитор®), церивастатин (Байкол®), флувастатин (Лескол®), ловастатин (Мевакор®), мевастатин, питавастатин (Ливало®), правастатин (Правахол®), розувастатин (Крестор®) и/или симвастатин (Зокор®).

В одном варианте воплощения изобретения, например, где аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом, бифосфонат представлен одним или несколькими следующими агентами: не содержащие N (азот) бифосфонаты (например, этидронат (Дидронел®), клодронат (Бонефос®) и тилудронат (Скелид®)) и/или N (азот)-содержащие бифосфонаты (например, памидронат (Аредиа®), неридронат, олпадронат, алендрона (Фосамакс®), ибандронат (Бонива®), ризендронат (Актонел®) и золендронат (Зомета®).

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция ингибирует отторжение трансплантированного органа, например, отторжение трансплантата почки, отторжение трансплантата легкого, отторжение трансплантата печени. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция ингибирует отторжение трансплантата почки, и конъюгат CDP-иммуномодулятор, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-рапамицин, частицей или композицией или конъюгатом CDP-аналог рапамицина, частицей или композицией.

В одном варианте воплощения изобретения, где аутоиммунное заболевание является иммунным ответом на трансплантированный орган, конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция вводят субъекту в комбинации со вторым терапевтическим агентом. В варианте воплощения изобретения второй терапевтический агент представлен одним или несколькими следующими агентами: противовоспалительный агент, кортикостероид, препарат, модифицирующий течение ревматоидного артрита (DMARD), иммуномодулятор, статин и/или бифосфонат, например, противовоспалительным агентом, кортикостероидом, препаратом, модифицирующим течение ревматоидного артрита (DMARD), иммуномодулятором, статином и/или бифосфонатом, описанным в тексте данной заявки. В варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-рапамицин, частицей или композицией или конъюгатом CDP-аналог рапамицина, частицей или композицией, и конъюгат CDP-рапамицин, частица или композиция или конъюгат CDP-аналог рапамицина, частица или композиция вводятся для ингибирования отторжения трансплантированного органа, например, отторжения трансплантата почки, в комбинации с циклоспорином.

В другом аспекте изобретение описывает способ лечения волчанки, например, системной красной волчанки, дискоидной волчанки, волчанки, вызванной препаратами, волчанки новорожденных, у субъекта, например, субъекта человека, и такой способ включает введение конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции субъекту в количестве, эффективном для лечения волчанки.

В варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-ингибитор топоизомеразы, частицей или композицией, например, конъюгатом CDP-ингибитор топоизомеразы I, например,

конъюгатом CDP-камптотецин или производное камптотецина, частица или композиция, например, CRLX101, которые вводят субъекту в количестве 30 мг/м^2 в месяц или менее. В варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I вводят в количестве 30 мг/м^2 в месяц или менее при описанном здесь графике введения доз (при этом доза выражена в мг терапевтического агента в сравнении с мг конъюгата).

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, например, субъекта человека. Способ включает:

осуществление начального введения конъюгата CDP-ингибитор топоизомеразы, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-камптотецин или производное камптотецина, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-камптотецин или производное камптотецина, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, например, CRLX101, указанному субъекту в дозе 3 мг/м^2, 4 мг/м^2, 5 мг/м^2 или 6 мг/м^2 (при этом доза выражена в мг терапевтического агента в сравнении с мг конъюгата).

в некоторых случаях, осуществление одного или более последующих введений указанного конъюгата CDP-ингибитор топоизомеразы, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-камптотецин или производное камптотецина, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-камптотецин или производное камптотецина, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, например, CRLX101, в дозе 3 мг/м^2, 4 мг/м^2, 5 мг/м^2 или 6 мг/м^2, при этом каждое последующее введение осуществляется независимым образом с промежутком в 5, 6, 7, 8, 9 дней после предыдущего введения, например, начального введения, для лечения аутоиммунного заболевания (при указании в тексте данной заявки диапазона индивидуальных значений, изобретение также включает диапазон для отдельного параметра, при этом верхние и нижние значения параметра также выбирают из представленных здесь индивидуальных значений. Например, если в тексте данной заявки указан диапазон индивидуальных значений для дозы, изобретение также включает диапазон для дозы, при этом нижние и верхние значения диапазона выбирают из указанных здесь индивидуальных значений. Например, указанные выше индивидуальные значения 4 и 6 мг/м^2 представляют диапазон от 4 до 6 мг/м^2. Подобным образом, если в тексте данной заявки указан диапазон индивидуальных значений для периода времени, изобретение также включает диапазон для периода времени, при этом нижние и верхние значения диапазона выбирают из указанных здесь индивидуальных значений).

В одном варианте воплощения изобретения доза для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинакова.

В одном варианте воплощения изобретения время для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинаковое.

В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 5-9, например, 7 дней после предыдущего введения.

В одном варианте воплощения изобретения субъекту осуществляют, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 50 или 100 введений.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-камптотецин или производное камптотецина, конъюгат CDP-камптотецин или производное камптотецина, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, например, CRLX101, вводят путем внутривенного введения в течение периода, равного или менее примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 150 минут или 180 минут. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-камптотецин или производное камптотецина, частица или композиция, например, конъюгат CDP-камптотецин или производное камптотецина, частица или композиция, описанных в тексте данной заявки, например, CRLX101, вводят в дозе of 3 мг/м^2, 4 мг/м^2, 5 мг/м^2 или 6 мг/м^2 путем внутривенного введения в течение периода, равного или менее примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут или 90 минут, например, периода, равного или менее 30 минут, 45 минут или 60 минут.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение CRLX101 указанному субъекту в дозе 3 мг/м^2, 4 мг/м^2, 5 мг/м^2 или 6 мг/м^2 и

одно или более последующих введений CRLX101 указанному субъекту в дозе 3 мг/м^2, 4 мг/м^2, 5 мг/м^2 или 6 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза, при этом каждое последующее введение осуществляют независимым образом спустя 5-9, например, 7, дней после предыдущего, например, начального введения, и аутоиммунное заболевание является артритом, например, ревматоидным артритом, остеоартритом, подагрой; волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных; воспалительным заболеванием кишечника, например, болезнью Крона, язвенным колитом, коллагенозным колитом, лимфоцитарным колитом,

ишемическим колитом, ятрогенным колитом, синдромом Бехчета, инфекционным колитом, колитом неизвестного происхождения; псориазом; или множественным склерозом. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных.

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения аутоиммунного заболевания, например, у субъекта, например, субъекта человека. Способ включает:

осуществление начального введения конъюгата CDP-ингибитор топоизомеразы I, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-камптотецин, частицы или композиции, или конъюгата производного камптотецина, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-камптотецин, частицы или композиции, или конъюгата производного камптотецина, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, например, CRLX101, субъекту в дозе 6 мг/м^2, 7 мг/м^2, 8 мг/м^2, 9 мг/м^2, 10 мг/м^2, 11 мг/м^2, 12 мг/м^2, 13 мг/м^2, 14 мг/м^2, 15 мг/м^2, 16 мг/м^2, 17 мг/м^2, 18 мг/м^2, 19 мг/м^2, 20 мг/м^2, 21 мг/м^2, 22 мг/м^2, 23 мг/м^2, 24 мг/м^2, 25 мг/м^2, 26 мг/м^2, 27 мг/м^2, 28 мг/м^2, 29 мг/м^2 или 30 мг/м^2 (при этом доза выражена в мг терапевтического агента в сравнении с мг конъюгата) и

в некоторых случаях, осуществление одного или нескольких последующих введений указанного конъюгата CDP-ингибитор топоизомеразы, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-камптотецин, частицы или композиции, или производного камптотецина, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-камптотецин, частицы или композиции или производного камптотецина, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, например, CRLX101, в дозе 6 мг/м^2, 7 мг/м^2, 8 мг/м^2, 9 мг/м^2, 10 мг/м^2, 11 мг/м^2, 12 мг/м^2, 13 мг/м^2, 14 мг/м^2, 15 мг/м^2, 16 мг/м^2, 17 мг/м^2, 18 мг/м^2, 19 мг/м^2, 20 мг/м^2, 21 мг/м^2, 22 мг/м^2, 23 мг/м^2, 24 мг/м^2, 25 мг/м^2, 26 мг/м^2, 27 мг/м^2, 28 мг/м^2, 29 мг/м^2 или 30 мг/м^2, при этом каждое последующее введение осуществляется независимым образом в период между 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 днями после предыдущего, например, начального введения, для лечения аутоиммунного заболевания.

В одном варианте воплощения изобретения доза для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинакова.

В одном варианте воплощения изобретения время для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинаковое.

В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 12-16, например, 14 дней после предыдущего введения.

В одном варианте воплощения изобретения субъекту осуществляют, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 50 или 100 введений.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I, частица или композиция, например, CDP-камптотецин или производное камптотецина, конъюгат CDP-камптотецин или производное камптотецина, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, например, CRLX101, вводят путем внутривенного введения в течение периода, равного или менее примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 150 минут или 180 минут. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-камптотецин или производное камптотецина, частица или композиция, например, конъюгат CDP-камптотецин или производное камптотецина, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, например, CRLX101, вводят в дозе 9 мг/м^2, 10 мг/м^2, 11 мг/м^2, 12 мг/м^2, 13 мг/м^2, 14 мг/м^2, 15 мг/м^2, 16 мг/м^2, 17 мг/м^2, 18 мг/м^2, 19 мг/м^2, 20 мг/м^2, 21 мг/м^2, 22 мг/м^2, 23 мг/м^2, 24 мг/м^2, 25 мг/м^2, 26 мг/м^2, 27 мг/м^2, 28 мг/м^2, 29 мг/м^2 или 30 мг/м^2 путем внутривенного введения в течение периода, равного или менее примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут или 90 минут, например, периода, равного или менее 30 минут, 45 минут или 60 минут.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение CRLX101 указанному субъекту в дозе 12 мг/м^2, 13 мг/м^2, 14 мг/м^2 или 15 мг/м^2, и одно или более последующих введений CRLX101 указанному субъекту в дозе 12 мг/м^2, 13 мг/м^2, 14 мг/м^2 или 15 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза, при этом каждое последующее введение осуществляют независимым образом спустя 12-16, например, 14, дней после предыдущего, например, начального введения, и аутоиммунное заболевание является артритом, например, ревматоидным артритом, остеоартритом, подагрой; волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных; воспалительным заболеванием кишечника, например, болезнью Крона, язвенным колитом, коллагенозным колитом, лимфоцитарным колитом, ишемическим колитом, ятрогенным колитом, синдромом Бехчета, инфекционным колитом, колитом неизвестного происхождения; псориазом; или множественным склерозом. В одном

варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение CRLX101 указанному субъекту в дозе 16 мг/м^2, 17 мг/м^2, 18 мг/м^2, 19 мг/м^2, 20 мг/м^2, 21 мг/м^2, 22 мг/м^2, 23 мг/м^2, 24 мг/м^2, 25 мг/м^2, 26 мг/м^2, 27 мг/м^2, 28 мг/м^2, 29 мг/м^2 или 30 мг/м^2, и одно или более последующих введений CRLX101 указанному субъекту в дозе 16 мг/м^2, 17 мг/м^2, 18 мг/м^2, 19 мг/м^2, 20 мг/м^2, 21 мг/м^2, 22 мг/м^2, 23 мг/м^2, 24 мг/м^2, 25 мг/м^2, 26 мг/м^2, 27 мг/м^2, 28 мг/м^2, 29 мг/м^2 или 30 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза, при этом каждое последующее введение осуществляют независимым образом спустя 12-16, например, 14, дней после предыдущего, например, начального введения, и аутоиммунное заболевание является артритом, например, ревматоидным артритом, остеоартритом, подагрой; волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных; воспалительным заболеванием кишечника, например, болезнью Крона, язвенным колитом, коллагенозным колитом, лимфоцитарным колитом, ишемическим колитом, ятрогенным колитом, синдромом Бехчета, инфекционным колитом, колитом неизвестного происхождения; псориазом; или множественным склерозом. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных.

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, например, субъекта человека. Способ включает:

осуществление начального введения конъюгата CDP-ингибитор топоизомеразы, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-камптотецин или производное камптотецина, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-камптотецин или производное камптотецина, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, например, CRLX101, субъекту в дозе 9 мг/м^2, 10 мг/м^2, 11 мг/м^2,12 мг/м^2, 13 мг/м^2, 14 мг/м^2, 15 мг/м^2, 16 мг/м^2, 17 мг/м^2, 18 мг/м^2, 19 мг/м^2, 20 мг/м^2, 21 мг/м^2, 22 мг/м^2, 23 мг/м^2, 24 мг/м^2, 25 мг/м^2, 26 мг/м^2, 27 мг/м^2, 28 мг/м^2, 29 мг/м^2, 30 мг/м^2, 31 мг/м^2, 32 мг/м^2, 33 мг/м^2, 34 мг/м^2,

35 мг/м^2 или 36 мг/м^2 (при этом указанная доза выражена в мг терапевтического агента в сравнении с мг конъюгата) и

в некоторых случаях, осуществление одного или нескольких последующих введений указанного конъюгата CDP-ингибитор топоизомеразы, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-камптотецин или производное камптотецина, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-камптотецин или производное камптотецина, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, например, CRLX101, субъекту в дозе 9 мг/м^2, 10 мг/м^2, 11 мг/м^2,12 мг/м^2, 13 мг/м^2, 14 мг/м^2, 15 мг/м^2, 16 мг/м^2, 17 мг/м^2, 18 мг/м^2, 19 мг/м^2, 20 мг/м^2, 21 мг/м^2, 22 мг/м^2, 23 мг/м^2, 24 мг/м^2, 25 мг/м^2, 26 мг/м^2, 27 мг/м^2, 28 мг/м^2, 29 мг/м^2, 30 мг/м^2, 31 мг/м^2, 32 мг/м^2, 33 мг/м^2, 34 мг/м^2, 35 мг/м^2 или 36 мг/м^2, при этом каждое последующее введение осуществляется независимым образом в промежуток между 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или 31 днями после предыдущего, например, начального введения, для лечения аутоиммунного заболевания.

В одном варианте воплощения изобретения доза для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинакова.

В одном варианте воплощения изобретения время для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинаковое.

В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 19-23 дней, например, 21, или 25-29 дней, например, 27 или 28 дней, после предыдущего введения.

В одном варианте воплощения изобретения субъекту осуществляют, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 50 или 100 введений.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы, частица или композиция, например, CDP-камптотецин или производное камптотецина, конъюгат CDP-камптотецин или производное камптотецина, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, например, CRLX101, вводят путем внутривенного введения в течение периода, равного или менее примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 150 минут или 180 минут. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-камптотецин или производное камптотецина, частица или композиция, например, конъюгат CDP-камптотецин или производное камптотецина, частица или композиция,

описанные в тексте данной заявки, например, CRLX101, вводят в дозе 9 мг/м^2, 10 мг/м^2, 11 мг/м^2, 12 мг/м^2, 13 мг/м^2, 14 мг/м^2, 15 мг/м^2, 16 мг/м^2, 17 мг/м^2, 18 мг/м^2, 19 мг/м^2, 20 мг/м^2, 21 мг/м^2, 22 мг/м^2, 23 мг/м^2, 24 мг/м^2, 25 мг/м^2, 26 мг/м^2, 27 мг/м^2, 28 мг/м^2, 29 мг/м^2, 30 мг/м^2, 31 мг/м^2, 32 мг/м^2, 33 мг/м^2, 34 мг/м^2, 35 мг/м^2 или 36 мг/м^2 путем внутривенного введения в течение периода, равного или менее примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут или 90 минут, например, периода, равного или менее 30 минут, 45 минут или 60 минут.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение CRLX101 указанному субъекту в дозе 18 мг/м^2, 19 мг/м^2, 20 мг/м^2, 21 мг/м^2, 22 мг/м^2, 23 мг/м^2, 24 мг/м^2, 25 мг/м^2, 26 мг/м^2, 27 мг/м^2, 28 мг/м^2, 29 мг/м^2, 30 мг/м^2, 31 мг/м^2, 32 мг/м^2, 33 мг/м^2, 34 мг/м^2, 35 мг/м^2 или 36 мг/м^2, и одно или более последующих введений CRLX101 указанному субъекту в дозе 18 мг/м^2, 19 мг/м^2, 20 мг/м^2, 21 мг/м^2, 22 мг/м^2, 23 мг/м^2, 24 мг/м^2, 25 мг/м^2, 26 мг/м^2, 27 мг/м^2, 28 мг/м^2, 29 мг/м^2, 30 мг/м^2, 31 мг/м^2, 32 мг/м^2, 33 мг/м^2, 34 мг/м^2, 35 мг/м^2 или 36 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза, при этом каждое последующее введение осуществляют независимым образом спустя 19-22, например, 21, дней после предыдущего, например, начального введения, и аутоиммунное заболевание является артритом, например, ревматоидным артритом, остеоартритом, подагрой; волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных; воспалительным заболеванием кишечника, например, болезнью Крона, язвенным колитом, коллагенозным колитом, лимфоцитарным колитом, ишемическим колитом, ятрогенным колитом, синдромом Бехчета, инфекционным колитом, колитом неизвестного происхождения; псориазом; или множественным склерозом. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных.

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения волчанки, например, системной красной волчанки, дискоидной волчанки, вызванной препаратами волчанки, волчанки новорожденных, у субъекта, например, субъекта человека. Способ включает: введение конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции субъекту в комбинации со вторым терапевтическим агентом. В одном варианте воплощения изобретения второй терапевтический агент представлен одним или несколькими

следующими агентами: противовоспалительный агент, противомалярийный агент, иммуномодулятор, антикоагулянт и гормон.

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, например, субъекта человека. Способ включает:

осуществление начального введения конъюгата CDP-антиметаболический агент, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-антифолат, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-пеметрексед, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-пеметрексед, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-флоксуридин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-флоксуридин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-ралтитрексед, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ралтитрексед, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, указанному субъекту, и, в некоторых случаях, осуществление одного или нескольких последующих введений указанного конъюгата CDP-антиметаболический агент, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-антифолат, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-пеметрексед, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-пеметрексед, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-флоксуридин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-флоксуридин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-ралтитрексед, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ралтитрексед, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, при этом каждое последующее введение осуществляется независимым образом в период между 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 дней после предыдущего, например, начального, введения, для лечения аутоиммунного заболевания.

В одном варианте воплощения изобретения доза для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинакова.

В одном варианте воплощения изобретения время для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинаковое.

В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 18-24, например, 21 дней после предыдущего введения.

В одном варианте воплощения изобретения субъекту осуществляют, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 50 или 100 введений.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-антиметаболический агент, частица или композиция, например, конъюгат CDP-антифолат, частица или композиция, например, конъюгат CDP-пеметрексед, частица или композиция, например, конъюгат CDP-пеметрексед, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, или, например, конъюгат CDP-флоксуридин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-флоксуридин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, или, например, конъюгат CDP-ралтитрексед, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ралтитрексед, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, вводятся внутривенно в течение периода, равного или менее чем примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 150 минут или 180 минут.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение конъюгата CDP-пеметрексед, частицы или композиции указанному субъекту в дозе 300 мг/м^2, 320 мг/м^2, 350 мг/м^2, 380 мг/м^2, 400 мг/м^2, 420 мг/м^2, 450 мг/м^2, 480 мг/м^2, 500 мг/м^2, 520 мг/м^2, 550 мг/м^2, 580 мг/м^2, 600 мг/м^2, 620 мг/м^2, 650 мг/м^2, 680 мг/м^2, 700 мг/м^2, 720 мг/м^2 или 750 мг/м^2 (при этом доза выражена в мг терапевтического агента в сравнении с мг конъюгата), и одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-пеметрексед, частицы или композиции указанному субъекту в дозе 300 мг/м^2, 320 мг/м^2, 350 мг/м^2, 380 мг/м^2, 400 мг/м^2, 420 мг/м^2, 450 мг/м^2, 480 мг/м^2, 500 мг/м^2, 520 мг/м^2, 550 мг/м^2, 580 мг/м^2, 600 мг/м^2, 620 мг/м^2, 650 мг/м^2, 680 мг/м^2, 700 мг/м^2, 720 мг/м^2 или 750 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза, при этом каждое последующее введение осуществляют независимым образом спустя 18-24 дня, например, спустя 21 день после предыдущего, например, начального, введения. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является артритом, например, ревматоидным артритом, остеоартритом, подагрой; волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных; воспалительной болезнью кишечника, например, болезнью Крона, язвенным колитом, коллагенозным колитом, лимфоцитарным колитом, ишемическим колитом, ятрогенным колитом, синдромом Бехчета, инфекционным колитом, колитом неизвестного происхождения; псориазом; или множественным склерозом. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное

заболевание является волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных.

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, например, субъекта человека. Способ включает:

осуществление начального введения конъюгата CDP-аналог пиримидина, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-капецитабин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-капецитабин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-цитарабин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-цитарабин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-5ФУ, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-5ФУ, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, указанному субъекту, и, в некоторых случаях, осуществление одного или нескольких последующих введений указанного конъюгата CDP-аналог пиримидина, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-антифолат, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-капецитабин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-капецитабин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-цитарабин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-цитарабин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-5ФУ, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-5ФУ, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, при этом каждое последующее введение осуществляется независимым образом в период между 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 после предыдущего, например, начального, введения, для лечения аутоиммунного заболевания.

В одном варианте воплощения изобретения доза для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинакова.

В одном варианте воплощения изобретения время для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинаковое.

В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 5-14, например, 7 дней после предыдущего введения.

В одном варианте воплощения изобретения субъекту осуществляют, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 50 или 100 введений.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, частица или композиция, например, конъюгат CDP-антифолат, частица или композиция, например, конъюгат CDP-капецитабин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-капецитабин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, или, например, конъюгат CDP-цитарабин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-цитарабин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, или, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, или, например, конъюгат CDP-5ФУ, частица или композиция, например, конъюгат CDP-5ФУ, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, вводятся внутривенно в течение периода, равного или менее чем примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 150 минут или 180 минут.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции в дозе 600 мг/м^2, 700 мг/м^2, 730 мг/м^2, 750 мг/м^2, 780 мг/м^2, 800 мг/м^2, 830 мг/м^2, 850 мг/м^2, 880 мг/м^2, 900 мг/м^2, 930 мг/м^2, 950 мг/м^2, 980 мг/м^2, 1000 мг/м^2, 1030 мг/м^2, 1050 мг/м^2, 1080 мг/м^2, 1100 мг/м^2, 1130 мг/м^2, 1150 мг/м^2, 1180 мг/м^2, 1200 мг/м^2, 1230 мг/м^2, 1250 мг/м^2, 1280 мг/м^2, 1300 мг/м^2, 1330 мг/м^2, 1350 мг/м^2, 1380 мг/м^2, 1400 мг/м^2, 1430 мг/м^2, 1450 мг/м^2, 1480 мг/м^2, 1500 мг/м^2, 1530 мг/м^2, 1580 мг/м^2, 1600 мг/м^2, 1630 мг/м^2 или 1650 мг/м^2 (при этом доза выражена в мг терапевтического агента в сравнении с мг конъюгата), и, в некоторых случаях, одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции в дозе 600 мг/м^2, 700 мг/м^2, 730 мг/м^2, 750 мг/м^2, 780 мг/м^2, 800 мг/м^2, 830 мг/м^2, 850 мг/м^2, 880 мг/м^2, 900 мг/м^2, 930 мг/м^2, 950 мг/м^2, 980 мг/м^2, 1000 мг/м^2, 1030 мг/м^2, 1050 мг/м^2, 1080 мг/м^2, 1100 мг/м^2, 1130 мг/м^2, 1150 мг/м^2, 1180 мг/м^2, 1200 мг/м^2, 1230 мг/м^2, 1250 мг/м^2, 1280 мг/м^2, 1300 мг/м^2, 1330 мг/м^2, 1350 мг/м^2, 1380 мг/м^2, 1400 мг/м^2, 1430 мг/м^2, 1450 мг/м^2, 1480 мг/м^2, 1500 мг/м^2, 1530 мг/м^2, 1580 мг/м^2, 1600 мг/м^2, 1630 мг/м^2 или 1650 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза, при этом каждое последующее введение осуществляют независимым образом спустя 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 дней после

предыдущего, например, начального, введения. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является артритом, например, ревматоидным артритом, остеоартритом, подагрой; волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных; воспалительной болезнью кишечника, например, болезнью Крона, язвенным колитом, коллагенозным колитом, лимфоцитарным колитом, ишемическим колитом, ятрогенным колитом, синдромом Бехчета, инфекционным колитом, колитом неизвестного происхождения; псориазом; или множественным склерозом. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение конъюгата CDP-5ФУ, частицы или композиции в дозе 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг (при этом доза выражена в мг терапевтического агента в сравнении с мг конъюгата) и, в некоторых случаях, одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-5ФУ, частицы или композиции в дозе 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг, например, в той же самой дозе, что и начальная доза, при этом каждое последующее введение осуществляют независимым образом спустя 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 дней после предыдущего, например, начального, введения, и аутоиммунное заболевание является артритом, например, ревматоидным артритом, остеоартритом, подагрой; волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных; воспалительной болезнью кишечника, например, болезнью Крона, язвенным колитом, коллагенозным колитом, лимфоцитарным колитом, ишемическим колитом, ятрогенным колитом, синдромом Бехчета, инфекционным колитом, колитом неопределенного происхождения; псориазом; или множественным склерозом. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных. В одном варианте воплощения изобретения

конъюгат CDP-5ФУ, частица или композиция вводятся внутривенно один раз в день в течение 4 дней подряд.

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, например, субъекта человека. Способ включает:

осуществление начального введения конъюгата CDP-противоопухолевый антибиотик, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ингибитор HSP90, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-гелданамицин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-гелданамицин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, указанному субъекту, и, в некоторых случаях, осуществление одного или более введений указанного конъюгата CDP-противоопухолевый антибиотик, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ингибитор HSP90, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-гелданамицин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-гелданамицин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, при этом каждое последующее введение осуществляется независимым образом в период между 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 днями после предыдущего, например, начального, введения, для лечения аутоиммунного заболевания.

В одном варианте воплощения изобретения доза для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинакова.

В одном варианте воплощения изобретения время для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинаковое.

В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 1-15, например, 3 или 7 дней после предыдущего введения.

В одном варианте воплощения изобретения субъекту осуществляют, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 50 или 100 введений.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-противоопухолевый антибиотик, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ингибитор HSP90, частица или композиция, например, конъюгат CDP-гелданамицин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-гелданамицин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, вводят путем внутривенного введения в течение периода, равного или менее примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 150 минут или 180 минут.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение конъюгата CDP-гелданамицин, частицы или композиции в дозе 20 мг/м^2, 30 мг/м^2, 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 75 мг/м^2, 80 мг/м^2, 85 мг/м^2, 90 мг/м^2, 95 мг/м^2, 100 мг/м^2, 105 мг/м^2, 110 мг/м^2, 115 мг/м^2, 120 мг/м^2, 125 мг/м^2, 130 мг/м^2, 140 мг/м^2, 150 мг/м^2, 160 мг/м^2 или 170 мг/м^2 (при этом доза выражена в мг терапевтического агента в сравнении с мг конъюгата) и, в некоторых случаях, одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-гелданамицин, частицы или композиции в дозе 20 мг/м^2, 30 мг/м^2, 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 75 мг/м^2, 80 мг/м^2, 85 мг/м^2, 90 мг/м^2, 95 мг/м^2, 100 мг/м^2, 105 мг/м^2, 110 мг/м^2, 115 мг/м^2, 120 мг/м^2, 125 мг/м^2, 130 мг/м^2, 140 мг/м^2, 150 мг/м^2, 160 мг/м^2 или 170 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза, при этом каждое последующее введение осуществляют независимым образом спустя 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 дней после предыдущего, например, начального, введения. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является артритом, например, ревматоидным артритом, остеоартритом, подагрой; волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных; воспалительной болезнью кишечника, например, болезнью Крона, язвенным колитом, коллагенозным колитом, лимфоцитарным колитом, ишемическим колитом, ятрогенным колитом, синдромом Бехчета, инфекционным колитом, колитом неизвестного происхождения; псориазом; или множественным склерозом. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных.

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, например, субъекта человека. Способ включает:

осуществление начального введения конъюгата CDP-агент на основе платины, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-карбоплатин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-карбоплатин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-оксалиплатин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-

оксалиплатин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, и, в некоторых случаях, осуществление одного или нескольких последующих введений указанного конъюгата CDP-агента на основе платины, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-карбоплатин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-карбоплатин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-оксалиплатин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-оксалиплатин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, при этом каждое последующее введение осуществляется независимым образом в период между 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 39, 30, 31 днями после предыдущего, например, начального, введения, для лечения аутоиммунного заболевания.

В одном варианте воплощения изобретения доза для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинакова.

В одном варианте воплощения изобретения время для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинаковое.

В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 17-31, например, 21 или 28 дней после предыдущего введения. В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 1-5, например, 1, 3 дней после предыдущего введения.

В одном варианте воплощения изобретения субъекту осуществляют, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 50 или 100 введений.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-агент на основе платины, частица или композиция, например, конъюгат CDP-цисплатин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-цисплатин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, или, например, конъюгат CDP-карбоплатин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-карбоплатин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, или, например, конъюгат CDP-оксалиплатин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-оксалиплатин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, вводятся внутривенно в течение периода, равного или менее чем примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 150 минут или 180 минут.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции в дозе 10 мг/м^2, 15 мг/м^2, 20 мг/м^2, 25 мг/м^2, 30 мг/м^2, 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 75 мг/м^2, 80 мг/м^2, 85 мг/м^2, 90 мг/м^2, 95 мг/м^2, 100 мг/м^2, 105 мг/м^2, 110 мг/м^2, 115 мг/м^2, 120 мг/м^2, 125 мг/м^2, 130 мг/м^2, 140 мг/м^2, 150 мг/м^2, 160 мг/м^2 или 170 мг/м^2 (при этом доза выражена в мг терапевтического агента в сравнении с мг конъюгата) и, в некоторых случаях, одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции в дозе 10 мг/м^2, 15 мг/м^2, 20 мг/м^2, 25 мг/м^2, 30 мг/м^2, 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 75 мг/м^2, 80 мг/м^2, 85 мг/м^2, 90 мг/м^2, 95 мг/м^2, 100 мг/м^2, 105 мг/м^2, 110 мг/м^2, 115 мг/м^2, 120 мг/м^2, 125 мг/м^2, 130 мг/м^2, 140 мг/м^2, 150 мг/м^2, 160 мг/м^2 или 170 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза, при этом каждое последующее введение осуществляют независимым образом спустя 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или 31 дней после предыдущего, например, начального, введения. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является артритом, например, ревматоидным артритом, остеоартритом, подагрой; волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных; воспалительной болезнью кишечника, например, болезнью Крона, язвенным колитом, коллагенозным колитом, лимфоцитарным колитом, ишемическим колитом, ятрогенным колитом, синдромом Бехчета, инфекционным колитом, колитом неизвестного происхождения; псориазом; или множественным склерозом. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных.

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, например, субъекта человека. Способ включает:

проведение начального введения конъюгата CDP-ингибитора киназы, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ингибитора серонин/треонин киназы, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ингибитора mTOR, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-рапамицин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-рапамицин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, и, в некоторых случаях, проведение одного или нескольких последующих введений указанного конъюгата

CDP-ингибитор киназы, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ингибитора серонин/треонин киназы, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ингибитора mTOR, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-рапамицин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-рапамицин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, указанному субъекту, при этом каждое последующее введение проводиться независимым образом спустя 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 день (-ей) после предыдущего, например, начального введения, для лечения аутоиммунного заболевания.

В одном варианте воплощения изобретения доза для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинакова.

В одном варианте воплощения изобретения время для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинаковое.

В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 1-21, например, 1, 2, 3, 4 или 5 дней после предыдущего введения. В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 1-5, например, 1, 3 дня(ей) после предыдущего введения.

В одном варианте воплощения изобретения субъекту осуществляют, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 50 или 100 введений.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор киназы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-рапамицин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-рапамицин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, вводят путем внутривенного введения в течение периода, равного или менее примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 150 минут или 180 минут.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введения конъюгата CDP-рапамицин, частицы или композиции в дозе 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 12 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг или 50 мг (при этом доза выражена в мг терапевтического агента в сравнении с мг конъюгата) и, в некоторых случаях, одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-рапамицин, частицы или композиции в дозе 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 12 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг или 50 мг, например, в той же самой дозе, что и начальное введение, при этом каждое последующее введение проводится независимым образом спустя 1, 2, 3, 4, 5,

6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,19, 20 или 21 день (-ей) после предыдущего, например, начального, введения. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является артритом, например, ревматоидным артритом, остеоартритом, подагрой; волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных; воспалительной болезнью кишечника, например, болезнью Крона, язвенным колитом, коллагенозным колитом, лимфоцитарным колитом, ишемическим колитом, ятрогенным колитом, синдромом Бехчета, инфекционным колитом, колитом неизвестного происхождения; псориазом; или множественным склерозом. В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных.

В одном варианте воплощения изобретения представленного выше аспекта конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию (например, конъюгат CDP-цитотоксический агент, частица или композиция) вводят в комбинации с противовоспалительным агентом, который представлен одним или более следующими агентами: аспирин, ацетаминофен, нестероидный противовоспалительный препарат и/или кортикостероид.

В одном варианте воплощения изобретения представленного выше аспекта конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию (например, конъюгат CDP-цитотоксический агент, частица или композиция) вводят в комбинации с противомалярийным агентом, который представлен одним или более следующими агентами: гидроксихлорохин и/или хлорохин.

В одном варианте воплощения изобретения представленного выше аспекта конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию (например, конъюгат CDP-цитотоксический агент, частица или композиция) вводят в комбинации с иммуномодулятором, который представлен одним или более следующими агентами: иммуномодулятор с внутриклеточной мишенью (например, макролид), иммуномодулятор с клеточным рецептором-мишенью, иммуномодулятор с мишенью-сывороточным компонентом и/или другие агенты, которые воздействуют на функцию иммунных клеток (например, талидомид, микофенолата мофетил, такролимус, пимекролимус, циклоспорин

(например, циклоспорин А), рапамицин и аналоги рапамицина, некоторые из которых также могут принадлежать к другому описанному здесь классу агентов).

В одном варианте воплощения изобретения представленного выше аспекта конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию (например, конъюгат CDP-цитотоксический агент, частица или композиция) вводят в комбинации с иммуномодулятором, при этом внутриклеточная мишень является антиметаболитом (например, алкилирующим агентом (например, циклофосфамидом (например, Цитоксан®), ингибитором синтеза пурина (например, азатиоприн (Имуран®), ингибитором синтеза пиримидина (например, лефлуномид (Арава®), антифолат (например, метотрексатом), ингибитором ИЛ-2, ингибитором mTOR, ингибитором ФНО или макролидом.

В одном варианте воплощения изобретения представленного выше аспекта конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция (например, конъюгат CDP-цитотоксический агент, частица или композиция) вводят в комбинации с иммуномодулятором, при этом рецептор-мишень представлен ингибитором рецептора ИЛ-2 или антителом, которое ингибирует функцию клеточного рецептора-мишени. Примеры антител, которые ингибируют функцию клеточного рецептора-мишени, включают антитело к CD3, антитело к CD4, антитело к CD5, антитело к CD11a, антитело к BLyS, антитело к CD20, антитело к CD22, антитело к CD23, антитело к CD40, антитело к CD62L, антитело к CD80, антитело к CD147, антитело к CD154, антитело к CAT, антитело к интегрину, антитело к CTLA4, антитело к рецептору ИЛ-6, антитело к LFA1, антитело к ИЛ-2 и антитело к Т-клеткам человека.

В одном варианте воплощения изобретения представленного выше аспекта конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию (например, конъюгат CDP-цитотоксический агент, частица или композиция) вводят в комбинации с иммуномодулятором, при этом сывороточная мишень является антителом, которое ингибирует функцию сывороточной мишени. Примеры антител, которые ингибируют функцию сывороточной мишени, включают антитело к BLyS, антитело к ИЛ-5, антитело к ИЛ-6, и антитело к интерферону-альфа, антитело к IgE, антитело к C5a, антитело к ФНО, антитело к ИЛ-10, антитело к ИЛ-12 и антитело к ИЛ-13. Другие иммуномодуляторы могут быть представлены растворимой формой клеточных рецепторов-мишени, описанных в тексте

данной заявки. Преимущественное антитело, ингибирующее функцию сывороточной мишени, является антителом к BLyS, например, белимумабом (Бенлиста™).

В одном варианте воплощения изобретения представленного выше аспекта конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию (например, конъюгат CDP-цитотоксический агент, частица или композиция) вводят в комбинации с антикоагулянтом, который представлен одним или более следующими агентами: аспирин, гепарин и/или варфарин.

В одном варианте воплощения изобретения представленного выше аспекта конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию (например, конъюгат CDP-цитотоксический агент, частица или композиция) вводят в комбинации с гормоном, который выбирают из группы, включающей андроген и/или антагонист гонадотропин-рилизинг гормона.

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения аутоиммунного заболевания, например, у субъекта. Способ включает введение двух или более конъюгатов CDP-терапевтический агент, при этом один CDP конъюгирован с терапевтическим агентом и другой CDP конъюгирован со вторым терапевтическим агентом, или композиция или частица включает один или более конъюгатов CDP-терапевтический агент, субъекту для лечения заболевания.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-цитотоксический агент, частицей или композицией, например, конъюгатом CDP-ингибитор топоизомеразы, частицей или композицией, например, конъюгатом CDP-ингибитор топоизомеразы I, частицей или композицией (например, конъюгатом CDP-камптотецин, частицей или композицией, конъюгатом CDP-иринотекан, частицей или композицией, конъюгатом CDP-SN-38, частицей или композицией, конъюгатом CDP-топотекан, частицей или композицией, конъюгатом CDP-ламелларин D, частицей или композицией, конъюгатом CDP-луротекан, частицей или композицией, конъюгатом CDP-экзатекан, частицей или композицией, конъюгатом CDP-дифломотекан, частицей или композицией и конъюгатами CDP-ингибитор топоизомеразы I, частицами или композициями, которые включают производные камптотецина, иринотекана, SN-38, ламелларина D, луротекана, экзатекана и дифломотекана), конъюгатом CDP-ингибитор топоизомеразы II, частицей или композицией (например, конъюгатом CDP-

этопозид, частицей или композицией, конъюгатом CDP-тенопозид, частицей или композицией, конъюгатом CDP-амсакрин, частицей или композицией и конъюгатами CDP-ингибитор топоизомеразы II, частицей или композицией, которые включают производные этопозида, тенопозида и амсакрина), конъюгатом CDP-антиметаболический агент, частицей или композицией (конъюгатом , конъюгатом CDP-антифолат, частицей или композицией (например, конъюгатом CDP-пеметрексед, частицей или композицией, конъюгатом CDP-флоксуридин, частицей или композицией, конъюгатом CDP-ралтитрексед, частицей или композицией)) или конъюгатом CDP-аналог пиримидина, частицей или композицией (например, конъюгатом CDP-капецитабин, частицей или композицией, конъюгатом CDP-цитарабин, частицей или композицией, конъюгатом CDP-гемцитабин, частицей или композицией, конъюгатом CDP-5ФУ, частицей или композицией)), конъюгатом CDP-алкилирующий агент, частицей или композицией, конъюгатом CDP-антрациклин, частицей или композицией, конъюгатом CDP-противоопухолевый антибиотик, частицей или композицией (например, конъюгатом CDP-ингибитор HSP90, частицей или композицией, например, конъюгатом CDP-гелданамицин, частицей или композицией, конъюгатом CDP-танеспимицин, частицей или композицией или конъюгатом CDP-алвеспимицин, частицей или композицией), конъюгатом CDP-агент на основе платины, частицей или композицией (например, конъюгатом CDP-цисплатин, частицей или композицией, конъюгатом CDP-карбоплатин, частицей или композицией, конъюгатом CDP-оксалиплатин, частицей или композицией), конъюгатом CDP-ингибитор микротрубочек, частицей или композицией, конъюгатом CDP-ингибитор киназы, частицей или композицией (например, конъюгатом CDP-ингибитор серонин/треонин киназы, частицей или композицией, например, конъюгатом CDP-ингибитором mTOR, частицей или композицией, например, конъюгатом CDP-рапамицин, частицей или композицией) или конъюгатом CDP-протеасом, частицей или композицией.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-иммуномодулятор, частица или композиция, например, кортикостероидом или конъюгатом с аналогом рапамицина, частицей или композицией.

В другом аспекте изобретение описывает лекарственную форму описанного здесь конъюгата CDP-терапевтичкский агент и частиц и композиций, содержащих описанных здесь конъюгат CDP-терапевтический агент.

В одном аспекте описан конъюгат CDP-терапевтичкский агент, частица или композиция, например, описанные здесь конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтичкский агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-цитотоксический агент, частицей или композицией, например:

конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I, частица или композиция (например, конъюгат CDP-камптотецин, частица или композиция, конъюгат CDP-иринотекан, частица или композиция, конъюгат CDP-SN-38, частица или композиция, конъюгат CDP-топотекан, частица или композиция, конъюгат CDP-ламеллярин D, частица или композиция, конъюгат CDP-луротекан, частица или композиция, конъюгат CDP-экзатекан, частица или композиция, конъюгат CDP-дифломотекан, частица или композиция, и конъюгаты CDP-ингибитор топоизомеразы I, частицы или композиции, которые включают производные камптотецина, иринотекана, SN-38, ламеллярина D, луротекана, экзатекана и дифломотекана);

конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы II, частица или композиция (например, конъюгат CDP-этопозид, частица или композиция, конъюгат CDP-тенопозид, частица или композиция, конъюгат CDP-амсакрин, частица или композиция и конъюгаты CDP-ингибитор топоизомеразы II, частицы и композиции, которые включают производные этопозида, тенопозида и амсакрина);

конъюгат CDP-антиметаболический агент, частица или композиция (например, конъюгат CDP-антифолат, частица или композиция (например, конъюгат CDP-пеметрексед, частица или композиция, конъюгат CDP-флоксуридин, частица или композиция, конъюгат CDP-ралтитрексед, частица или композиция) или конъюгат CDP-аналог пиримидина, частица или композиция (например, конъюгат CDP-капецитабин, частица или композиция, конъюгат CDP-цитарабин, частица или композиция, конъюгат CDP-гемцитабин, частица или композиция, конъюгат CDP-5ФУ, частица или композиция));

конъюгат CDP-алкилирующий агент, частица или композиция, конъюгат CDP-антрациклин, частица или композиция;

конъюгат CDP-противоопухолевый антибиотик, частица или композиция (например, конъюгат CDP-ингибитор HSP90, частица или композиция, например, конъюгат CDP-гелданамицин, частица или композиция, конъюгат CDP-танеспимицин, частица или композиция или конъюгат CDP-алвеспимицин, частица или композиция);

конъюгат CDP-агент на основе платины, частица или композиция (например, конъюгат CDP-цисплатин, частица или композиция, конъюгат CDP-карбоплатин, частица или композиция, конъюгат CDP-оксалиплатин, частица или композиция);

конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек, частица или композиция;

конъюгат CDP-ингибитор киназы, частица или композиция (например, конъюгат CDP-ингибитор серонин/треонин киназы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ингибитор mTOR, частица или композиция, например, конъюгат CDP-рапамицин, частица или композиция);

или конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, например, бортезомиб, конъюгат, частица или композиция.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтичкский агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-иммуномодулятор, частицей или композицией, например:

конъюгат CDP-кортикостероид, частица или композиция; или

конъюгат CDP-ингибитор киназы, частица или композиция (например, конъюгат CDP-ингибитор серонин/треонин киназы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ингибитор mTOR, частица или композиция, например, конъюгат CDP-рапамицин, частица или композиция).

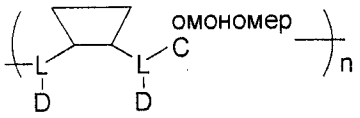
В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-кортикостероид, частицей или композицией, при этом кортикостероид не является (или представлен другим препаратом) метилпреднизолоном. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-кортикостероид, частицей или композицией, при этом кортикостероид представлен кортикостероидом Группы B, кортикостероидом Группы C или кортикостероидом Группы D.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-кортикостероид, частицей или композицией, при этом кортикостероид представлен гидрокортизоном, гидрокортизона ацетатом, кортизона ацетатом, тиксокортола пивалатом, преднизолоном, метилпреднизолоном или преднизоном. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлены конъюгатом CDP-кортикостероид, частицей или композицией, при этом кортикостероид представлен кортикостероидом Группы B, кортикостероидом Группы C, кортикостероидом Группы D, гидрокортизоном, гидрокортизона ацетатом, кортизона ацетатом, тиксокортола пивалатом, преднизолоном, метилпреднизолоном или преднизоном. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-кортикостероид, например, конъюгат CDP-метилпреднизолон, включает линкер, присоединяющий кортикостероид к CDP, при этом линкер не является глицином. В одном варианте воплощения изобретения линкер представлен одним или несколькими следующими веществами: аланин, аргинин, гистидин, лизин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, серин, треонин, аспарагин, глутамин, цистеин, пролин, изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, тирозин и валин. В некоторых вариантах воплощения изобретения линкер представлен описанным здесь линкером. В некоторых вариантах воплощения изобретения линкер не является аминокислотой (например, альфа аминокислотой). В некоторых вариантах воплощения изобретения линкер представлен аланинагликолятом или аминогексаноатом. В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка кортикостероидом на CDP составляет, по меньшей мере, примерно 13% по весу конъюгата (например, по меньшей мере, примерно 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% или 20%). В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка кортикостероидом на CDP составляет менее чем примерно 12% по весу конъюгата (например, менее чем, примерно 11%, 10%, 9%, 8% или 7%).

Также включены способы получения конъюгатов CDP-терапевтический агент, частиц и композиций, описанных в тексте данной заявки, например, конъюгат CDP-цитотоксический агент, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I, частица или композиция (например, конъюгат CDP-камптотецин, частица или композиция, конъюгат CDP-иринотекан, частица или композиция, конъюгат CDP-SN-38, частица или композиция,

CDP-топотекан, частица или композиция, конъюгат CDP-ламеллярин D, частица или композиция, конъюгат CDP-луротекан, частица или композиция, конъюгат CDP-экзатекан, частица или композиция, конъюгат CDP-дифломотекан, частица или композиция, и конъюгаты CDP-ингибитор топоизомеразы I, частицы и композиции, включающие производные камптотецина, иринотекана, SN-38, ламеллярина D, луротекана, экзатекана и дифломотекана), конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы II, частица или композиция (например, конъюгат CDP-этопозид, частица или композиция, конъюгат CDP-тенопозид, частица или композиция, конъюгат CDP-амсакрин, частица или композиция и конъюгаты CDP-ингибитора топоизомеразы II, частицы и композиции, включающие производные этопозида, тенопозида и амсакрина), конъюгат CDP-антиметаболический агент, частица или композиция (например, конъюгат CDP-антифолат, частица или композиция (например, конъюгат CDP-пеметрексед, частица или композиция, конъюгат CDP-флоксуридин, частица или композиция, конъюгат CDP-ралтитрексед, частица или композиция) или конъюгат CDP-аналог пиримидина, частица или композиция (например, конъюгат CDP-капецитабин, частица или композиция, конъюгат CDP-цитарабин, частица или композиция, конъюгат CDP-гемцитабин, частица или композиция, конъюгат CDP-5ФУ, частица или композиция)), конъюгат CDP-алкилирующий агент, частица или композиция, конъюгат CDP-антрациклин, частица или композиция, конъюгат CDP-противоопухолевый антибиотик, частица или композиция (например, конъюгат CDP-ингибитор HSP90, частица или композиция, например, конъюгат CDP-гелданамицин, частица или композиция, конъюгат CDP-танеспимицин, частица или композиция или конъюгат CDP-алвеспимицин, частица или композиция), конъюгат CDP-агент на основе платины, частица или композиция (например, конъюгат CDP-цисплатин, частица или композиция, конъюгат CDP-карбоплатин, частица или композиция, конъюгат CDP-оксалиплатин, частица или композиция), конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек, частица или композиция, конъюгат CDP-ингибитор киназы, частица или композиция (например, конъюгат CDP-ингибитор серонин/треонин киназы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ингибитор mTOR, частица или композиция, например, конъюгат CDP-рапамицин, частица или композиция) или конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, частица или композиция.

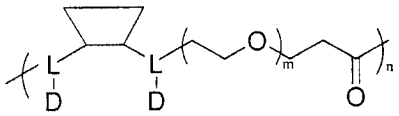
В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент имеет следующую формулу:



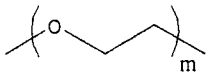
при этом каждый L представлен независимым образом линкером, и каждый D представлен независимым образом терапевтическим агентом, пролекарством, его производным, или отсутствовать; и каждый сомономер представлен независимым образом описанным здесь сомономером, и n представлен, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, при условии, что полимер включает, по меньшей мере, один терапевтический агент и, в некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, два терапевтических агента. В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулярный вес сомономера составляет от примерно 2000 до примерно 5000 Да (например, от примерно 3000 до примерно 4000 Да (например, примерно 3400 Да)).

В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент представлен описанным здесь терапевтическим агентом (например, цитотоксическим агентом или иммуномодулятором). Терапевтический агент может быть присоединен к CDP посредством функциональной группы, такой как гидроксильная группа, или, где это подходит, аминогруппа. В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент имеет следующую формулу:



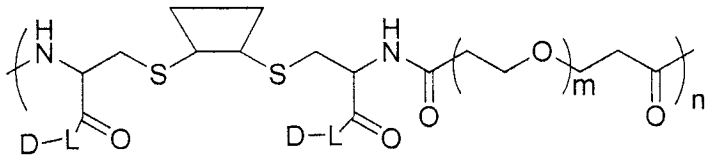
при этом каждый L представлен независимым образом линкером, и каждый D представлен независимым образом терапевтическим агентом, пролекарством, его производным, или отсутствовать, при этом полимер включает, по меньшей мере, один терапевтический агент, а в некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, молекулы двух терапевтических агентов; и

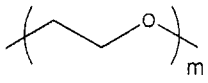
при этом группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент представлен описанным здесь терапевтическим агентом (например, цитотоксическим агентом или иммуномодулятором). Терапевтический агент может быть присоединен к CDP посредством функциональной группы, такой как гидроксильная группа, или, где это подходит, аминогруппа. В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

В некоторых вариантах воплощения изобретения менее чем все молекулы L присоединены к молекулам D, обозначая, что в некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, один D отсутствует. В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка молекул D в конъюгате CDP-терапевтический агент составляет от примерно 1 до примерно 50% (например, от примерно 1 до примерно 40%, от примерно 1 до примерно 25%, от примерно 5 до примерно 20% или от примерно 5 до примерно 15%). В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L независимым образом включает аминокислоту или ее производное. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L независимым образом включает множество аминокислот или их производных. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L независимым образом представлен дипептидом или его производным. В одном варианте воплощения изобретения L представлен одним или несколькими следующими веществами: аланин, аргинин, гистидин, лизин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, серин, треонин, аспарагин, глутамин, цистеин, глицин, пролин, изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, тирозин и валин.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент (например, конъюгат CDP-цитотоксический агент) имеет следующую формулу:



при этом каждый L представлен независимым образом линкером или отсутствует, и каждый D представлен независимым образом терапевтическим агентом (например, цитотоксическим агентом, иммуномодулятором или пролекарством) или отсутствует; и группа  имеет значение молекулярной массы Mw 5000 Да или менее (например, 3400 Да), и n представлен, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, при условии, что полимер включает, по меньшей мере, один терапевтический агент (например, по меньшей мере, один цитотоксический агент, иммуномодулятор, его пролекарство). В одном варианте воплощения изобретения цитотоксический агент представлен описанным здесь цитотоксическим агентом. В одном варианте воплощения изобретения иммуномодулятор представлен описанным здесь иммуномодулятором.

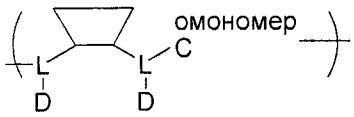
В одном варианте воплощения изобретения CDP не подлежит биоразложению. В одном варианте воплощения изобретения CDP подлежит биоразложению. В одном варианте воплощения изобретения CDP биосовместимый. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат включает комбинацию одного или нескольких терапевтических агентов.

В одном варианте воплощения изобретения каждый L конъюгата CDP-терапевтический агент (например, конъюгат CDP-цитотоксический агент) представлен независимым образом производным аминокислоты. В одном варианте воплощения изобретения, по меньшей мере, участок CDP ковалентно присоединен к терапевтическому агенту (например, цитотоксическому агенту) посредством молекулы цистеина. В одном варианте воплощения изобретения линкер включает молекулу, образованную с использованием «клик-химии» (например, как это описано в WO 2006/115547). В одном варианте воплощения изобретения линкер включает амидную связь, эфирную связь, дисульфидную связь или триазол. В одном варианте воплощения изобретения линкер включает связь, расщепляемую при физиологических условиях. В одном варианте воплощения изобретения линкер подвергается разложению в физиологических условиях или линкер расщепляется ферментом при физиологических условиях (например, линкер включает

дисульфидную связь, которая может быть разорвана в физиологических условиях). В одном варианте воплощения изобретения линкер не подвергается расщеплению в физиологических условиях. В одном варианте воплощения изобретения, по меньшей мере, участок CDP ковалентно присоединен к терапевтическому агенту (например, цитотоксическому агенту или иммуномодулятору) посредством карбоксильного конца терапевтического агента.

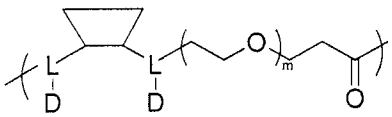
В одном варианте воплощения изобретения терапевтические агенты (например, цитотоксические агенты или иммуномодуляторы) составляют от примерно1 до примерно 100 % по весу конъюгата, например, от 1 до примерно 80% по весу конъюгата, например, от 1 до примерно 70% по весу конъюгата, например, от 1 до примерно 60% по весу конъюгата, например, от 1 до примерно 50% по весу конъюгата, например, от 1 до примерно 40% по весу конъюгата, например, от 1 до примерно 30% по весу конъюгата, например, от 1 до примерно 20% по весу конъюгата, например, от 1 до примерно 10 % по весу конъюгата.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент (например, конъюгат CDP-цитотоксический агент или иммуномодулятор) включает субъединицу со следующей формулой:



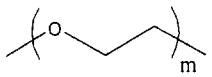
при этом каждый L представлен независимым образом линкером, и каждый D представлен независимым образом терапевтическим агентом, пролекарством или отсутствует; и каждый сомономер независимым образом представлен описанным здесь сомономером, при условии, что субъединица включает, по меньшей мере, один терапевтический агент.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент (например, конъюгат CDP-цитотоксический агент или иммуномодулятор) включает субъединицу со следующей формулой:

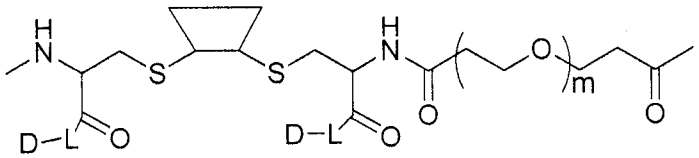


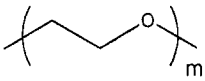
при этом каждый L представлен независимым образом линкером, и каждый D представлен независимым образом терапевтическим агентом, пролекарством или

отсутствует, при условии, что субъединица включает, по меньшей мере, один терапевтический агент; и

при этом группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да или менее.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент (например, конъюгат CDP-цитотоксический агент или иммуномодулятор) включает субъединицу со следующей формулой:



при этом каждый L представлен независимым образом линкером, и каждый D представлен независимым образом терапевтическим агентом (например, цитотоксическим агентом или пролекарством) и при этом группа  имеет значение Mw 5000 Да или менее (например, 3400 Да), при условии, что субъединица включает, по меньшей мере, один терапевтический агент. В одном варианте воплощения изобретения цитотоксический агент представлен описанным здесь цитотоксическим агентом. В одном варианте воплощения изобретения иммуномодулятор представлен описанным здесь иммуномодулятором.

В одном варианте воплощения изобретения CDP не подлежит биоразложению. В одном варианте воплощения изобретения CDP подлежит биоразложению. В одном варианте воплощения изобретения CDP биосовместимый.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP- терапевтический агент, например, конъюгат CDP-цитотоксический агент или конъюгат CDP-иммуномодулятор, например, конъюгат CDP-цитотоксический агент или конъюгат CDP-иммуномодулятор, описанные в тексте данной заявки, образует комплекс включения между терапевтическим агентом, присоединенным к CDP, например, посредством ковалентной связи, и другой молекулой в CDP (например, циклодекстрин в CDP) или молекулой (например, циклодекстрин) в другом конъюгате CDP-терапевтический агент. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент образует наночастицу.

Множество конъюгатов CDP-терапевтический агент могут образовывать частицу (например, если частица собирается самостоятельно), например, посредством образования интрамолекулярных или межмолекулярных комплексов включения. В некоторых вариантах воплощения изобретения описанная здесь частица является наночастицей. Частица (например, наночастица), описанная в тексте данной заявки, может включать множество конъюгатов CDP-терапевтический агент (например, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10). Наночастица может варьировать в размере от 10 до 300 нм в диаметре, например, от 15 до 280, от 30 до 250, от 30 до 200, от 20 до 150, от 30 до 100, от 20 до 80, от 30 до 70, от 30 до 60 или от 30 до 50 нм в диаметре. В одном варианте воплощения изобретения диаметр наночастицы составляет от 15 до 50 нм. В одном варианте воплощения изобретения диаметр наночастицы составляет от 30 до 60 нм. В одном варианте воплощения изобретения композиция включает популяцию или множество наночастиц со средним диаметром от 10 до 300 нм, например, от 15 до 280, от 30 до 250, от 30 до 200, от 20 до 150, от 30 до 100, от 20 до 80, от 30 до 70, от 30 до 60 или от 30 до 50 нм. В одном варианте воплощения изобретения диаметр наночастицы составляет от 15 до 50 нм. В одном варианте воплощения изобретения средний диаметр наночастиц составляет от 30 до 60 нм. В одном варианте воплощения изобретения поверхностный заряд молекулы нейтральный или слабо-отрицательный. В некоторых вариантах воплощения изобретения дзета-потенциал поверхности частицы составляет от примерно -80 мВ до примерно 50 мВ, от примерно -20 мВ до примерно 20 мВ, от примерно -20 мВ до примерно -10 мВ, или от примерно -10 мВ до примерно 0.

В одном варианте воплощения изобретения терапевтический агент (например, цитотоксический агент, например, ингибитор топоизомеразы (например, ингибитор топоизомеразы I, ингибитор топоизомеразы II), антиметаболический агент (например, антифолат, аналог пиримидина), алкилирующий агент, антрациклин, агент на основе платины, противоопухолевый антибиотик, ингибитор микротрубочек (например, таксан или эпотилон), ингибитор киназы или ингибитор протеасомы (молекула, содержащая бороновую кислоту, например, бортезомиб); иммуномодулятор (например, кортикостероид или аналог рапамицина), конъюгированные с CDP, более растворимы, когда конъюгированы с CDP, чем когда они не конъюгированы с CDP.

В одном варианте воплощения изобретения композиция включает популяцию, смесь или множество конъюгатов CDP-терапевтический агент или частиц, включающих конъюгаты

CDP-терапевтический агент (например, конъюгаты CDP-цитотоксический агент, например, конъюгаты CDP-ингибитор топоизомеразы (например, конъюгаты CDP-ингибитор топоизомеразы I, конъюгаты CDP-ингибитор топоизомеразы II), конъюгаты CDP-антиметаболический агент (например, конъюгаты CDP-антифолат, конъюгаты CDP-аналог пиримидина), конъюгаты CDP-алкилирующий агент, конъюгаты CDP-антрациклин, конъюгаты CDP-агент на основе платины, конъюгаты CDP-противоопухолевый антибиотик, конъюгаты CDP-ингибитор микротрубочек (например, конъюгаты CDP-таксан или конъюгаты CDP-эпотилон), конъюгаты CDP-ингибитор киназы, конъюгаты CDP-ингибитор протеасомы (конъюгаты CDP-молекула бороновой кислоты, например, конъюгаты CDP-бортезомиб); конъюгаты CDP-иммуномодулятор (например, конъюгаты CDP-кортикостероид или конъюгаты CDP-рапамицин). В одном варианте воплощения изобретения популяция, смесь или множество конъюгатов CDP-терапевтический агент включает множество различных терапевтических агентов, конъюгированных с CDP (например, первый терапевтический агент присоединяется к первому CDP и другой терапевтический агент присоединяется ко второму CDP, и оба конъюгата CDP-терапевтический агент присутствуют в композиции). В одном варианте воплощения изобретения композиция включает популяцию, смесь или множество частиц, включающих конъюгаты CDP-терапевтического агента.

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения пролиферативного нарушения, например, рака, у субъекта, например, субъекта человека. Способ включает:

проведение начального введения конъюгата CDP-цитотоксический агент, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, указанному субъекту, и, в некоторых случаях, проведение одного или более последующих введений указанного конъюгата CDP-цитотоксический агент, частицы или композиции указанному субъекту.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-цитотоксический агент, частицу или композицию вводят в дозе и/или при графике введения доз, описанным в тексте данной заявки.

В одном варианте воплощения изобретения рак представлен раком желчного протока, например, опухолью Клацкина.

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения рака у субъекта, например, субъекта человека. Способ включает:

осуществление начального введения конъюгата CDP-антиметаболический агент, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-антифолат, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-пеметрексед, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-пеметрексед, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-флоксуридин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-флоксуридин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-ралтитрексед, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ралтитрексед, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, указанному субъекту, и, в некоторых случаях, осуществление одного или нескольких последующих введений указанного конъюгата CDP-антиметаболический агент, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-антифолат, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-пеметрексед, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-пеметрексед, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-флоксуридин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-флоксуридин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-ралтитрексед, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ралтитрексед, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, при этом каждое последующее введение осуществляется независимым образом в период между 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 дней после предыдущего, например, начального, введения, для лечения рака.

В одном варианте воплощения изобретения доза для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинакова.

В одном варианте воплощения изобретения время для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинаковое.

В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 18-24, например, 21 дней после предыдущего введения.

В одном варианте воплощения изобретения субъекту осуществляют, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 50 или 100 введений.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-антиметаболический агент, частица или композиция, например, конъюгат CDP-антифолат, частица или композиция, например, конъюгат CDP-пеметрексед, частица или композиция, например, конъюгат CDP-

пеметрексед, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, или, например, конъюгат CDP-флоксуридин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-флоксуридин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, или, например, конъюгат CDP-ралтитрексед, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ралтитрексед, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, вводятся внутривенно в течение периода, равного или менее чем примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 150 минут или 180 минут.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение конъюгата CDP-пеметрексед, частицы или композиции указанному субъекту в дозе 300 мг/м^2, 320 мг/м^2, 350 мг/м^2, 380 мг/м^2, 400 мг/м^2, 420 мг/м^2, 450 мг/м^2, 480 мг/м^2, 500 мг/м^2, 520 мг/м^2, 550 мг/м^2, 580 мг/м^2, 600 мг/м^2, 620 мг/м^2, 650 мг/м^2, 680 мг/м^2, 700 мг/м^2, 720 мг/м^2 или 750 мг/м^2 (при этом доза выражена в мг препарата в сравнении с мг конъюгата), и одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-пеметрексед, частицы или композиции указанному субъекту в дозе 300 мг/м^2, 320 мг/м^2, 350 мг/м^2, 380 мг/м^2, 400 мг/м^2, 420 мг/м^2, 450 мг/м^2, 480 мг/м^2, 500 мг/м^2, 520 мг/м^2, 550 мг/м^2, 580 мг/м^2, 600 мг/м^2, 620 мг/м^2, 650 мг/м^2, 680 мг/м^2, 700 мг/м^2, 720 мг/м^2 или 750 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза. В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется независимым образом спустя 18-24, например, 21 дней после предыдущего введения, например, начального, введения.

В одном варианте воплощения изобретения рак представлен описанным здесь заболеванием рака. Например, рак может быть представлен раком мочевого пузыря (включая распространенный и метастатический рак мочевого пузыря), молочной железы (например, эстроген-рецептор положительный рак молочной железы, эстроген-рецептор отрицательный рак молочной железы, HER-2 положительный рак молочной железы, HER-2 отрицательный рак молочной железы, тройной отрицательный рак молочной железы, воспалительный рак молочной железы), раком кишечника (включая колоректальный рак), раком почки (например, почечно-клеточная карцинома), печени, легкого (включая мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого (включая аденокарциному, плоскоклеточный рак, бронхоальвеолярную карциному и крупноклеточный рак)), мезотелиомой, раком мочеполового тракта, например, яичника (включая рак фаллопиевых труб, брюшины и эндометрия), шейки матки, предстательной железы и яичек, лимфатической системы, прямой

кишки, глотки, поджелудочной железы (включая экзокринный рак поджелудочной железы), желудка (например, пищеводного отверстия, верхнего или нижнего отдела желудка), желудочно-кишечного тракта (например, рак анального отверстия), раком желчного пузыря, щитовидной железы, лимфомой (например, лимфома Беркитта, Ходжкина и неходжкинская лимфома), лейкозом (например, острый миелоидный лейкоз), саркомой Юинга, назоэзофагеальным раком, раком носоглотки, раком нейронов и глиальных клеток (например, мультиформная глиобластома), а также раком головы и шеи. Преимущественные виды рака включают рак молочной железы (например, локальный или распространенный рак молочной железы), предстательной железы (например, гормонрефрактерный рак предстательной железы), почечно-клеточную карциному, рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого (включая аденокарциному, плоскоклеточный рак, бронхоальвеолярную карциному и крупноклеточный рак)), мезотелиому, рак поджелудочной железы, рак желудка (например, пищеводного отверстия, верхнего или нижнего отдела желудка), колоректальный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак яичника (например, распространенный рак яичника, рак яичника, резистентный к агентам на основе платины, или рецидивирующий рак яичника), лимфому (например, лимфома Беркитта, Ходжкина и неходжкинская лимфома), лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз) и рак желудочно-кишечного тракта.

В одном варианте воплощения изобретения рак представлен раком легкого, например, немелкоклеточным раком легкого и/или мелкоклеточным раком легкого (например, плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого или неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, или плоскоклеточным мелкоклеточным раком легкого). В одном варианте воплощения изобретения рак представлен раком легкого, например, неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, а конъюгат CDP-антиметаболический агент представлен конъюгатом CDP-пеметрексед, частицей или композицией. В одном варианте воплощения изобретения рак легкого представлен метастатическим, рецидивирующим или рефрактерным раком легкого. В одном варианте воплощения изобретения рак легкого представлен раком легкого с геном KRAS дикого типа, например, немелкоклеточным раком легкого с геном KRAS дикого типа.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-антифолат, частицу или композицию,

например, конъюгат CDP-пеметрексед, частицу или композицию, вводят в дозе 300-750 мг/м^2/месяц, например, 300-600 мг/м^2/месяц или 400-750 мг/м^2/месяц.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными химиотерапевтическими агентами, например, описанным здесь химиотерапевтическим агентом (например, ингибитором ангиогенеза) или комбинацией химиотерапевтических агентов. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат, частицу или композицию вводят в комбинации с одним или более следующими препаратами: агент на основе платины (например, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин), таксан (например, паклитаксел, доцетаксел, ларотаксел, кабазитаксел), алкалоид барвинка (например, винбластин, винкристин, виндесин, винорелбин), антиметаболит (например, антифолат (например, флоксуридин), аналог пиримидина (например, гемцитабин, 5ФУ, капецитабин), алкилирующий агент (например, циклофосфамид, декарбазин, мелфалан, ифосфамид, темозоломид), ингибитор пути фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), ингибитор поли-АДФ рибоза полимеразы (ПАРП) и ингибитор mTOR. В одном варианте воплощения изобретения, в котором конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию вводят в комбинации с дополнительным химиотерапевтическим агентом, доза, при которой вводят конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию, составляет на 1%, 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% менее, чем описанные здесь дозы. В одном варианте воплощения изобретения, в котором конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-антифолат, частицу или композицию, например, CDP-пеметрексед, частицу или композицию, вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными химиотерапевтическими агентами, например, описанными здесь химиотерапевтическими агентами, конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-антифолат, частицу или композицию, например, CDP-пеметрексед, частицу или композицию, вводят в дозе 100-750 мг/м^2/месяц.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию вводят в комбинации с ингибитором ангиогенеза, например, ингибитором пути ФРЭС, например, сорафенибом или сунитинибом. В одном варианте воплощения изобретения ингибитор ангиогенеза, например, сорафениб, вводят в дозе примерно 400 мг в сутки или менее ежедневно, например, 350 мг в сутки, 300 мг в сутки, 250

мг в сутки, 200 мг в сутки или 150 мг в сутки. В одном варианте воплощения изобретения ингибитор ангиогенеза, например, сунитиниб, вводят в дозе примерно 50 мг в сутки или менее ежедневно, например, 45 мг в сутки, 40 мг в сутки, 38 мг в сутки, 30 мг в сутки, 25 мг в сутки, 20 мг в сутки или 15 мг в сутки. В одном варианте воплощения изобретения, в котором конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию вводят в комбинации с ингибитором ангиогенеза, доза, при которой вводят конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию, составляет на 1%, 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% или 30% менее, чем описанные здесь дозы.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-антиметаболический агент, частица или композиция, например, конъюгат CDP-антифолат, частица или композиция, например, конъюгат CDP-пеметрексед, частица или композиция, например, конъюгат CDP-пеметрексед, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки вводят в дозе 300 мг/м^2, 320 мг/м^2, 350 мг/м^2, 15 мг/м^2, 380 мг/м^2, 400 мг/м^2, 420 мг/м^2, 450 мг/м^2, 480 мг/м^2, 500 мг/м^2, 520 мг/м^2, 550 мг/м^2, 580 мг/м^2, 600 мг/м^2, 620 мг/м^2, 650 мг/м^2, 680 мг/м^2, 700 мг/м^2, 720 мг/м^2 или 750 мг/м^2 путем внутривенного введения в течение периода, равного или менее примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут или 90 минут, например, периода, равного или менее 30 минут, 45 минут или 60 минут.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение конъюгата CDP-пеметрексед, частицы или композиции субъекту в дозе 300 мг/м^2, 320 мг/м^2, 350 мг/м^2, 15 мг/м^2, 380 мг/м^2, 400 мг/м^2, 420 мг/м^2, 450 мг/м^2, 480 мг/м^2, 500 мг/м^2, 520 мг/м^2, 550 мг/м^2, 580 мг/м^2, 600 мг/м^2, 620 мг/м^2, 650 мг/м^2, 680 мг/м^2, 700 мг/м^2, 720 мг/м^2 или 750 мг/м^2 и

одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-пеметрексед, частицы или композиции субъекту в дозе 300 мг/м^2, 320 мг/м^2, 350 мг/м^2, 15 мг/м^2, 380 мг/м^2, 400 мг/м^2, 420 мг/м^2, 450 мг/м^2, 480 мг/м^2, 500 мг/м^2, 520 мг/м^2, 550 мг/м^2, 580 мг/м^2, 600 мг/м^2, 620 мг/м^2, 650 мг/м^2, 680 мг/м^2, 700 мг/м^2, 720 мг/м^2 или 750 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза, при этом каждое последующее введение проводится независимым образом спустя 18-24, например, 21, дней после предыдущего, например, начального, введения, и рак представлен, например, раком легкого, например, немелкоклеточным раком легкого или мелкоклеточным раком легкого (например, плоскоклеточным немелкоклеточным

раком легкого, плоскоклеточным мелкоклеточным раком легкого или неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого) или мезотелиомой.

В одном варианте воплощения изобретения субъекту не вводят конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-антифолат, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-пеметрексед, частицу или композицию, например, описанные здесь конъюгат CDP-пеметрексед, частицу или композицию, до начального введения.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию вводят для лечения рака в качестве терапии первой линии.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию вводят для лечения рака в качестве терапии второй, третьей или четвертой линии. В одном варианте воплощения изобретения рак чувствителен к одному или нескольким химиотерапевтическим агентам, например, агенту на основе платины, таксану, алкилирующему агенту, антиметаболиту и/или алкалоиду барвинка. В одном варианте воплощения изобретения рак рефрактерный, рецидивирующий или резистентный к одному или нескольким химиотерапевтическим агентам, например, агенту на основе платины, таксану, алкилирующему агенту, антрациклину (например, доксорубицину (например, липосомальному доксорубицину)), антиметаболиту и/или алкалоиду барвинка. В одном варианте воплощения изобретения рак представлен, например, раком легкого, и рак легкого рефрактерный, рецидивирующий или резистентный к таксану (например, паклитакселю, доцетакселю, ларотакселю, кабазитакселю), агенту на основе платины (например, карбоплатину, цисплатину, оксалиплатину), алкалоиду барвинка (например, винбластину, винкристину, виндесину, винорелбину), ингибитору пути фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) и/или ингибитору пути эпидермального фактора роста (ЭФР).

В одном варианте воплощения изобретения у субъекта имеется рак, например, неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого, или мезотелиома, которые рефрактерны, рецидивирующие или резистентны к агенту на основе платины, и субъекту вводят конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-антифолат, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-пеметрексед, частицу или композицию, например, описанные здесь конъюгат CDP-пеметрексед, частицу или композицию.

В одном варианте воплощения изобретения у субъекта имеется мезотелиома, и субъекту вводят конъюгат CDP-антиметаболически агент, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-антифолат, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-пеметрексед, частицу или композицию, например, описанные здесь конъюгат CDP-пеметрексед, частицу или композицию, до начального введения, в комбинации с агентом на основе платины (например, цисплатином, карбоплатином или оксалиплатином). В одном варианте воплощения изобретения агент на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин) вводят в дозе примерно 20 мг/м^2, примерно 30 мг/м^2, примерно 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 80 мг/м^2 каждые 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 дней, например, 21 день. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-антифолат, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-пеметрексед, частицу или композицию, например, описанные здесь конъюгат CDP-пеметрексед, частицу или композицию, вводят в дозе и/или при режиме введения доз, описанных в тексте данной заявки, и химиотерапевтический агент на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин) вводят в дозе примерно 20 мг/м^2, примерно 30 мг/м^2, примерно 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 80 мг/м^2 каждые 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 дней, например, 21 день. В одном варианте воплощения изобретения, в котором конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию вводят в комбинации с агентом на основе платины (например, цисплатином, карбоплатином или оксалиплатином), доза, при которой вводят конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию, составляет на 1%, 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% менее, чем описанные здесь дозы.

В одном варианте воплощения изобретения у субъекта был радикально иссечен немелкоклеточный рак легкого, и/или у него имеется распространенный неплоскоклеточный рак легкого с геном KRAS дикого типа, и субъекту вводят конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-антифолат, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-пеметрексед, частицу или композицию, например, описанные здесь конъюгат CDP-пеметрексед, частицу или композицию в комбинации с агентом на основе платины (например, цисплатином, карбоплатином или оксалиплатином). В одном варианте воплощения изобретения агент на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин) вводят в дозе примерно 20 мг/м^2,

примерно 30 мг/м^2, примерно 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 80 мг/м^2 каждые 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 дней, например, 21 день. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-антифолат, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-пеметрексед, частицу или композицию, например, описанные здесь конъюгат CDP-пеметрексед, частицу или композицию, вводят в дозе и/или при режиме введения доз, описанных в тексте данной заявки, и химиотерапевтический агент на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин) вводят в дозе примерно 20 мг/м^2, примерно 30 мг/м^2, примерно 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 80 мг/м^2 каждые 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 дней, например, 21 день. В одном варианте воплощения изобретения, в котором конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию вводят в комбинации с химиотерапевтическим агентом на основе платины (например, цисплатином, карбоплатином или оксалиплатином), доза, при которой вводят конъюгат CDP-антиметаболический агент, частицу или композицию, составляет на 1%, 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% менее, чем описанные здесь дозы.

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения рака у субъекта, например, субъекта человека. Способ включает:

осуществление начального введения конъюгата CDP-аналог пиримидина, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-капецитабин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-капецитабин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-цитарабин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-цитарабин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-5ФУ, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-5ФУ, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, указанному субъекту, и, в некоторых случаях, осуществление одного или нескольких последующих введений указанного конъюгата CDP-аналог пиримидина, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-антифолат, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-капецитабин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-капецитабин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-цитарабин, частицы или композиции,

например, конъюгата CDP-цитарабин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-5ФУ, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-5ФУ, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, при этом каждое последующее введение осуществляется независимым образом в период между 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 после предыдущего, например, начального, введения, для лечения рака.

В одном варианте воплощения изобретения доза для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинакова.

В одном варианте воплощения изобретения время для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинаковое.

В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 20-28, например, 24 дня после предыдущего введения.

В одном варианте воплощения изобретения субъекту осуществляют, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 50 или 100 введений.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, частица или композиция, например, конъюгат CDP-антифолат, частица или композиция, например, конъюгат CDP-капецитабин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-капецитабин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, или, например, конъюгат CDP-цитарабин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-цитарабин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, или, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, или, например, конъюгат CDP-5ФУ, частица или композиция, например, конъюгат CDP-5ФУ, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, вводятся внутривенно в течение периода, равного или менее чем примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 150 минут или 180 минут.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции в дозе 600 мг/м^2, 700 мг/м^2, 730 мг/м^2, 750 мг/м^2, 780 мг/м^2, 800 мг/м^2, 830 мг/м^2, 850 мг/м^2, 880 мг/м^2, 900 мг/м^2, 930 мг/м^2, 950 мг/м^2, 980 мг/м^2, 1000 мг/м^2, 1030 мг/м^2, 1050 мг/м^2, 1080 мг/м^2, 1100 мг/м^2, 1130 мг/м^2, 1150

мг/м^2, 1180 мг/м^2, 1200 мг/м^2, 1230 мг/м^2, 1250 мг/м^2, 1280 мг/м^2, 1300 мг/м^2, 1350 мг/м^2, 1380 мг/м^2, 1400 мг/м^2, 1430 мг/м^2, 1450 мг/м^2, 1480 мг/м^2, 1500 мг/м^2, 1530 мг/м^2, 1550 мг/м^2, 1580 мг/м^2, 1600 мг/м^2, 1630 мг/м^2 или 1650 мг/м^2 (при этом доза выражена в мг препарата в сравнении с мг конъюгата), и одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции в дозе 600 мг/м^2, 700 мг/м^2, 730 мг/м^2, 750 мг/м^2, 780 мг/м^2, 800 мг/м^2, 830 мг/м^2, 850 мг/м^2, 880 мг/м^2, 900 мг/м^2, 930 мг/м^2, 950 мг/м^2, 980 мг/м^2, 1000 мг/м^2, 1030 мг/м^2, 1050 мг/м^2, 1080 мг/м^2, 1100 мг/м^2, 1130 мг/м^2, 1150 мг/м^2, 1180 мг/м^2, 1200 мг/м^2, 1230 мг/м^2, 1250 мг/м^2, 1280 мг/м^2, 1300 мг/м^2, 1330 мг/м^2, 1350 мг/м^2, 1380 мг/м^2, 1400 мг/м^2, 1430 мг/м^2, 1450 мг/м^2, 1480 мг/м^2, 1500 мг/м^2, 1530 мг/м^2, 1550 мг/м^2, 1580 мг/м^2, 1600 мг/м^2, 1630 мг/м^2 или 1650 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза. В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение проводится независимым образом спустя 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 дней после предыдущего, например, начального, введения.

В одном варианте воплощения изобретения рак представлен описанным здесь заболеванием рака. Например, рак может быть представлен раком мочевого пузыря (включая распространенный и метастатический рак мочевого пузыря), молочной железы (например, эстроген-рецептор положительный рак молочной железы, эстроген-рецептор отрицательный рак молочной железы, HER-2 положительный рак молочной железы, HER-2 отрицательный рак молочной железы, тройной отрицательный рак молочной железы, воспалительный рак молочной железы), раком кишечника (включая колоректальный рак), раком почки (например, почечно-клеточная карцинома), печени, легкого (включая мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого (включая аденокарциному, плоскоклеточный рак, бронхоальвеолярную карциному и крупноклеточный рак)), мезотелиомой, раком мочеполового тракта, например, яичника (включая рак фаллопиевых труб, брюшины и эндометрия), шейки матки, предстательной железы и яичек, лимфатической системы, прямой кишки, глотки, поджелудочной железы (включая экзокринный рак поджелудочной железы), желудка (например, пищеводного отверстия, верхнего или нижнего отдела желудка), желудочно-кишечного тракта (например, рак анального отверстия), раком желчного пузыря, щитовидной железы, лимфомой (например, лимфома Беркитта, Ходжкина и неходжкинская лимфома), лейкозом (например, острый миелоидный лейкоз), саркомой Юинга, назоэзофагеальным раком, раком носоглотки, раком нейронов и глиальных клеток (например,

мультиформная глиобластома), а также раком головы и шеи. Преимущественные виды рака включают рак молочной железы (например, метастатический или локально распространенный рак молочной железы), предстательной железы (например, гормонрефрактерный рак предстательной железы), почечно-клеточную карциному, рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого (включая аденокарциному, плоскоклеточный рак, бронхоальвеолярную карциному и крупноклеточный рак)), рак поджелудочной железы (например, метастатический или локально распространенный рак поджелудочной железы), рак желудка (например, пищеводного отверстия, верхнего или нижнего отдела желудка), колоректальный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак яичника (например, распространенный рак яичника, рак яичника, резистентный к агентам на основе платины, или рецидивирующий рак яичника), лимфому (например, лимфома Беркитта, Ходжкина и неходжкинская лимфома), лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз) и рак желудочно-кишечного тракта.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частицу или композицию, вводят в дозе 1200-4950 мг/м^2/месяц, например, 2000-4000 мг/м^2/месяц или 3000-3750 мг/м^2/месяц.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными химиотерапевтическими агентами, например, описанным здесь химиотерапевтическим агентом (например, ингибитором ангиогенеза) или комбинацией химиотерапевтических агентов. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат, частицу или композицию вводят в комбинации с одним или более следующими препаратами: агент на основе платины (например, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин), таксан (например, паклитаксел, доцетаксел, ларотаксел, кабазитаксел), алкалоид барвинка (например, винбластин, винкристин, виндесин, винорелбин), антиметаболит (например, антифолат (например, флоксуридин, пеметрексед), аналог пиримидина (например, 5ФУ, капецитабин), алкилирующий агент (например, циклофосфамид, декарбазин, мелфалан, ифосфамид, темозоломид), ингибитор пути фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), ингибитор поли-АДФ рибоза полимеразы (ПАРП) и ингибитор mTOR. В одном варианте воплощения изобретения, в котором конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию вводят

в комбинации с дополнительным химиотерапевтическим агентом, доза, при которой вводят конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию, составляет на 1%, 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% менее, чем описанные здесь дозы. В одном варианте воплощения изобретения, в котором конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частицу или композицию, вводят в комбинации с один или более дополнительными химиотерапевтическими агентами, например, описанным здесь химиотерапевтическим агентом, конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частицу или композицию, вводят в дозе 1000-4000 мг/м^2/месяц.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, частица или композиция, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, например, вводят в дозе 600 мг/м^2, 700 мг/м^2, 730 мг/м^2, 750 мг/м^2, 780 мг/м^2, 800 мг/м^2, 830 мг/м^2, 850 мг/м^2, 880 мг/м^2, 900 мг/м^2, 930 мг/м^2, 950 мг/м^2, 980 мг/м^2, 1000 мг/м^2, 1030 мг/м^2, 1050 мг/м^2, 1080 мг/м^2, 1100 мг/м^2, 1130 мг/м^2, 1150 мг/м^2, 1180 мг/м^2, 1200 мг/м^2, 1230 мг/м^2, 1250 мг/м^2, 1280 мг/м^2, 1300 мг/м^2, 1350 мг/м^2, 1380 мг/м^2, 1400 мг/м^2, 1430 мг/м^2, 1450 мг/м^2, 1480 мг/м^2, 1500 мг/м^2, 1530 мг/м^2, 1550 мг/м^2, 1580 мг/м^2, 1600 мг/м^2, 1630 мг/м^2 или 1650 мг/м^2 путем внутривенного введения в течение периода, равного или менее примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут или 90 минут, например, периода, равного или менее 30 минут, 45 минут или 60 минут.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции субъекту в дозе 600 мг/м^2, 700 мг/м^2, 730 мг/м^2, 750 мг/м^2, 780 мг/м^2, 800 мг/м^2, 830 мг/м^2, 850 мг/м^2, 880 мг/м^2, 900 мг/м^2, 930 мг/м^2, 950 мг/м^2, 980 мг/м^2, 1000 мг/м^2, 1030 мг/м^2, 1050 мг/м^2, 1080 мг/м^2, 1100 мг/м^2, 1130 мг/м^2, 1150 мг/м^2, 1180 мг/м^2, 1200 мг/м^2, 1230 мг/м^2, 1250 мг/м^2, 1280 мг/м^2, 1300 мг/м^2, 1350 мг/м^2, 1380 мг/м^2, 1400 мг/м^2, 1430 мг/м^2, 1450 мг/м^2, 1480 мг/м^2, 1500 мг/м^2, 1530 мг/м^2, 1550 мг/м^2, 1580 мг/м^2, 1600 мг/м^2, 1630 мг/м^2 или 1650 мг/м^2, и

одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции субъекту в дозе 600 мг/м^2, 700 мг/м^2, 730 мг/м^2, 750 мг/м^2, 780 мг/м^2, 800 мг/м^2, 830 мг/м^2, 850 мг/м^2, 880 мг/м^2, 900 мг/м^2, 930 мг/м^2, 950 мг/м^2, 980 мг/м^2, 1000 мг/м^2, 1030 мг/м^2, 1050 мг/м^2, 1080 мг/м^2, 1100 мг/м^2, 1130 мг/м^2, 1150 мг/м^2, 1180 мг/м^2, 1200 мг/м^2, 1230

мг/м^2, 1250 мг/м^2, 1280 мг/м^2, 1300 мг/м^2, 1350 мг/м^2, 1380 мг/м^2, 1400 мг/м^2, 1430 мг/м^2, 1450 мг/м^2, 1480 мг/м^2, 1500 мг/м^2, 1530 мг/м^2, 1550 мг/м^2, 1580 мг/м^2, 1600 мг/м^2, 1630 мг/м^2 или1650 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза, при этом каждое последующее введение проводится независимым образом спустя 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 дней, например, 7 или 14, дней после предыдущего, например, начального, введения, и рак представлен, например, раком легкого, например, немелкоклеточным раком легкого и/или мелкоклеточным раком легкого (например, плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, плоскоклеточным мелкоклеточным раком легкого или неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого). В одном варианте воплощения изобретения рак легкого представлен локально распространенным или метастатическим раком легкого, например, немелкоклеточным раком легкого и/или мелкоклеточным раком легкого.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции субъекту в дозе 600 мг/м^2, 700 мг/м^2, 730 мг/м^2, 750 мг/м^2, 780 мг/м^2, 800 мг/м^2, 830 мг/м^2, 850 мг/м^2, 880 мг/м^2, 900 мг/м^2, 930 мг/м^2, 950 мг/м^2, 980 мг/м^2, 1000 мг/м^2, 1030 мг/м^2, 1050 мг/м^2, 1080 мг/м^2, 1100 мг/м^2, 1130 мг/м^2, 1150 мг/м^2, 1180 мг/м^2, 1200 мг/м^2, 1230 мг/м^2, 1250 мг/м^2, 1280 мг/м^2, 1300 мг/м^2, 1350 мг/м^2, 1380 мг/м^2, 1400 мг/м^2, 1430 мг/м^2, 1450 мг/м^2, 1480 мг/м^2, 1500 мг/м^2, 1530 мг/м^2, 1550 мг/м^2, 1580 мг/м^2, 1600 мг/м^2, 1630 мг/м^2 или 1650 мг/м^2, и

одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции субъекту в дозе 600 мг/м^2, 700 мг/м^2, 730 мг/м^2, 750 мг/м^2, 780 мг/м^2, 800 мг/м^2, 830 мг/м^2, 850 мг/м^2, 880 мг/м^2, 900 мг/м^2, 930 мг/м^2, 950 мг/м^2, 980 мг/м^2, 1000 мг/м^2, 1030 мг/м^2, 1050 мг/м^2, 1080 мг/м^2, 1100 мг/м^2, 1130 мг/м^2, 1150 мг/м^2, 1180 мг/м^2, 1200 мг/м^2, 1230 мг/м^2, 1250 мг/м^2, 1280 мг/м^2, 1300 мг/м^2, 1350 мг/м^2, 1380 мг/м^2, 1400 мг/м^2, 1430 мг/м^2, 1450 мг/м^2, 1480 мг/м^2, 1500 мг/м^2, 1530 мг/м^2, 1550 мг/м^2, 1580 мг/м^2, 1600 мг/м^2, 1630 мг/м^2 или1650 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза, при этом каждое последующее введение проводится независимым образом спустя 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 дней, например, 7 или 14, дней после предыдущего, например, начального, введения, и рак представлен, например, раком поджелудочной железы, например, неоперабельным или метастатическим раком поджелудочной железы.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции субъекту в дозе 600 мг/м^2, 700 мг/м^2, 730 мг/м^2, 750 мг/м^2, 780 мг/м^2, 800 мг/м^2, 830 мг/м^2, 850 мг/м^2, 880 мг/м^2, 900 мг/м^2, 930 мг/м^2, 950 мг/м^2, 980 мг/м^2, 1000 мг/м^2, 1030 мг/м^2, 1050 мг/м^2, 1080 мг/м^2, 1100 мг/м^2, 1130 мг/м^2, 1150 мг/м^2, 1180 мг/м^2, 1200 мг/м^2, 1230 мг/м^2, 1250 мг/м^2, 1280 мг/м^2, 1300 мг/м^2, 1350 мг/м^2, 1380 мг/м^2, 1400 мг/м^2, 1430 мг/м^2, 1450 мг/м^2, 1480 мг/м^2, 1500 мг/м^2, 1530 мг/м^2, 1550 мг/м^2, 1580 мг/м^2, 1600 мг/м^2, 1630 мг/м^2 или 1650 мг/м^2, и

одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-гемцитабин, частицы или композиции субъекту в дозе 600 мг/м^2, 700 мг/м^2, 730 мг/м^2, 750 мг/м^2, 780 мг/м^2, 800 мг/м^2, 830 мг/м^2, 850 мг/м^2, 880 мг/м^2, 900 мг/м^2, 930 мг/м^2, 950 мг/м^2, 980 мг/м^2, 1000 мг/м^2, 1030 мг/м^2, 1050 мг/м^2, 1080 мг/м^2, 1100 мг/м^2, 1130 мг/м^2, 1150 мг/м^2, 1180 мг/м^2, 1200 мг/м^2, 1230 мг/м^2, 1250 мг/м^2, 1280 мг/м^2, 1300 мг/м^2, 1350 мг/м^2, 1380 мг/м^2, 1400 мг/м^2, 1430 мг/м^2, 1450 мг/м^2, 1480 мг/м^2, 1500 мг/м^2, 1530 мг/м^2, 1550 мг/м^2, 1580 мг/м^2, 1600 мг/м^2, 1630 мг/м^2 или1650 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза, при этом каждое последующее введение проводится независимым образом спустя 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 дней, например, 7 или 14, дней после предыдущего, например, начального введения, и рак представлен раком молочной железы, например, эстроген-рецептор положительным раком молочной железы, эстроген-рецептор отрицательным раком молочной железы, HER-2 положительным раком молочной железы, HER-2 отрицательным раком молочной железы, тройным отрицательным раком молочной железы или воспалительным раком молочной железы. В одном варианте воплощения изобретения рак молочной железы представлен метастатическим раком молочной железы.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение конъюгата CDP-5ФУ, частицы или композиции в дозе 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг (при этом доза выражена в мг препарата в отличие от мг конъюгата), и одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-5ФУ, частицы или композиции в дозе 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг, например, в той же самой дозе, что и начальное введение. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждое последующее введение

проводится независимым образом спустя 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 дней после предыдущего, например, начального, введения.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-5ФУ, частица или композиция вводятся внутривенно один раз в день в течение 4 дней подряд.

В одном варианте воплощения изобретения рак представлен карциномой кишечника, прямой кишки, молочной железы, желудка или поджелудочной железы, и конъюгат CDP-аналог пиримидина, частица или композиция представлен конъюгатом CDP-5ФУ, частицей или композицией.

В одном варианте воплощения изобретения рак представлен метастатическим или рефрактерным колоректальным раком, колоректальным раком III степени, локально распространенной плоскоклеточной карциномой головы и шеи (ЛРПКГШ), или аденокарциномой желудка, и конъюгат CDP-аналог пиримидина, частица или композиция представлен конъюгатом CDP-5ФУ, частицей или композицией.

В одном варианте воплощения изобретения рак представлен поверхностной базальноклеточной карциномой или актиническим кератозом, и конъюгат CDP-аналог пиримидина, частица или композиция представлен конъюгатом CDP-5ФУ, частицей или композицией.

В одном варианте воплощения изобретения субъекту не вводят конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частицу или композицию, например, описанные здесь конъюгат CDP-гемцитабин, частицу или композицию, до начального введения.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию вводят для лечения рака в качестве терапии первой линии.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию вводят для лечения рака в качестве терапии второй, третьей или четвертой линии. В одном варианте воплощения изобретения рак чувствителен к одному или нескольким химиотерапевтическим агентам, например, агенту на основе платины, таксану, алкилирующему агенту, антрациклину, антиметаболиту и/или алкалоиду барвинка. В одном варианте воплощения изобретения рак рефрактерный, рецидивирующий или резистентный к одному или нескольким химиотерапевтическим агентам, например, агенту на основе платины, таксану, алкилирующему агенту, антиметаболиту и/или алкалоиду барвинка. В

одном варианте воплощения изобретения рак представлен, например, раком легкого, и рак рефрактерный, рецидивирующий или резистентный к таксану (например, паклитакселю, доцетакселю, ларотакселю, кабазитакселю), агенту на основе платины (например, карбоплатину, цисплатину, оксалиплатину), антрациклину, алкалоиду барвинка (например, винбластину, винкристину, виндесину, винорелбину), ингибитору пути фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) и/или ингибитору пути эпидермального фактора роста (ЭФР) и/или антиметаболиту (например, антифолату (например, пеметрекседу, флоксуридину, ралтитрекседу) и аналогу пиримидина (например, капецитабину, цитарабину, 5ФУ)). В одном варианте воплощения изобретения рак представлен, например, раком молочной железы, и рак рефрактерный, рецидивирующий или резистентный к таксану (например, паклитакселю, доцетакселю, ларотакселю, кабазитакселю), ингибитору пути фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), антрациклину (например, даунорубицину, доксорубицину (например, липосомальному доксорубицину), эпирубицину, валрубицину, идарубицину), агенту на основе платины (например, карбоплатину, цисплатину, оксалиплатину) и/или антиметаболиту (например, антифолату (например, пеметрекседу, флоксуридину, ралтитрекседу) и аналогу пиримидина (например, капецитабину, цитарабину, 5ФУ)).

В одном варианте воплощения изобретения у субъекта имеется рак молочной железы (например, метастатический рак молочной железы), и субъекту вводят конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частицу или композицию, например, описанные здесь конъюгат CDP-гемцитабин, частицу или композицию, вводят в комбинации с таксаном. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию вводят в комбинации с таксаном (например, доцетакселем, паклитакселем, ларотакселем или кабазитакселем). В одном варианте воплощения изобретения таксан (например, доцетаксел, паклитаксел, ларотаксел или кабазитаксел) вводят в дозе примерно 80 мг/м^2, 100 мг/м^2, 125 мг/м^2, 150 мг/м^2, 175 мг/м^2 или примерно 200 мг/м^2 каждые 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 дней, например, 21 день. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частицу или композицию, например, описанные здесь конъюгат CDP-гемцитабин, частицу или композицию, вводят в дозе и/или при режиме приема доз, описанных в тексте данной заявки, и таксан (например, доцетаксел, паклитаксел, ларотаксел или кабазитаксел) вводят в дозе

примерно 80 мг/м^2, 100 мг/м^2, 125 мг/м^2, 150 мг/м^2, 175 мг/м^2 или примерно 200 мг/м^2 каждые 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 дней, например, 21 день. В одном варианте воплощения изобретения, в котором конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию вводят в комбинации с таксаном (например, доцетакселем, паклитакселем, ларотакселем или кабазитакселем), доза, при которой вводят конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию, составляет на 1%, 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% менее, чем описанные здесь дозы.

В одном варианте воплощения изобретения у субъекта имеется немелкоклеточный рак легкого (например, локально распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого), и субъекту вводят конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частицу или композицию, например, описанные здесь конъюгат CDP-гемцитабин, частицу или композицию. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию вводят в комбинации с химиотерапевтическим агентом на основе платины (например, цисплатином, карбоплатином или оксалиплатином). В одном варианте воплощения изобретения химиотерапевтический агент на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин ил оксалиплатин) вводят в дозе примерно 60 мг/м^2, 80 мг/м^2, 100 мг/м^2, 120 мг/м^2 или 140 мг/м^2 каждые 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или 31 день, например, 28 дней. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частицу или композицию, например, описанные здесь конъюгат CDP-гемцитабин, частицу или композицию, вводят в дозе и/или при режиме приема доз, описанных в тексте данной заявки, и агент на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин) вводят в дозе примерно 60 мг/м^2, 80 мг/м^2, 100 мг/м^2, 120 мг/м^2 или 140 мг/м^2 каждые 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или 31 день, например, 28 дней. В одном варианте воплощения изобретения, в котором конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию вводят в комбинации с агентом на основе платины (например, цисплатином, карбоплатином или оксалиплатином), доза, при которой вводят конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию, составляет на 1%, 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% менее, чем описанные здесь дозы.

В одном варианте воплощения изобретения у субъекта имеется немелкоклеточный рак легкого (например, локально распространенный или метастатический немелкоклеточный рак

легкого), и конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию вводят в комбинации с ингибитором ангиогенеза, например, ингибитором пути ФРЭС, например, сораненибом или сунитинибом. В одном варианте воплощения изобретения ингибитор ангиогенеза, например, сорафениб, вводят в дозе примерно 400 мг в сутки или менее ежедневно, например, 350 мг в сутки, 300 мг в сутки, 250 мг в сутки, 200 мг в сутки или 150 мг в сутки. В одном варианте воплощения изобретения ингибитор ангиогенеза, например, сунитибин, вводят в дозе примерно 50 мг в сутки или менее ежедневно, например, 45 мг в сутки, 40 мг в сутки, 38 мг в сутки, 30 мг в сутки, 25 мг в сутки, 20 мг в сутки или 15 мг в сутки. В одном варианте воплощения изобретения, в котором конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию вводят в комбинации с ингибитором ангиогенеза, доза, при которой вводят конъюгат CDP-аналог пиримидина, частицу или композицию, составляет на 1%, 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% или 30% менее, чем описанные здесь дозы.

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения рака у субъекта, например, субъекта человека. Способ включает:

осуществление начального введения конъюгата CDP-противоопухолевый антибиотик, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ингибитор HSP90, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-гелданамицин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-гелданамицин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, указанному субъекту, и, в некоторых случаях, осуществление одного или более введений указанного конъюгата CDP-противоопухолевый антибиотик, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ингибитор HSP90, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-гелданамицин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-гелданамицин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, при этом каждое последующее введение осуществляется независимым образом в период между 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 днями, например, 3 или 7 дней, после предыдущего, например, начального, введения, для лечения рака.

В одном варианте воплощения изобретения доза для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинакова.

В одном варианте воплощения изобретения время для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинаковое.

В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 1-12, например, 3 или 7 дней после предыдущего введения.

В одном варианте воплощения изобретения субъекту осуществляют, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 50 или 100 введений.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-противоопухолевый антибиотик, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ингибитор HSP90, частица или композиция, например, конъюгат CDP-гелданамицин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-гелданамицин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, вводят путем внутривенного введения в течение периода, равного или менее примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 150 минут или 180 минут.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение конъюгата CDP-гелданамицин, частицы или композиции в дозе 20 мг/м^2, 30 мг/м^2, 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 75 мг/м^2, 80 мг/м^2, 85 мг/м^2, 90 мг/м^2, 95 мг/м^2, 100 мг/м^2, 105 мг/м^2, 110 мг/м^2, 115 мг/м^2, 120 мг/м^2, 125 мг/м^2, 130 мг/м^2, 140 мг/м^2, 150 мг/м^2, 160 мг/м^2 или 170 мг/м^2 и одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-гелданамицин, частицы или композиции в дозе 20 мг/м^2, 30 мг/м^2, 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 75 мг/м^2, 80 мг/м^2, 85 мг/м^2, 90 мг/м^2, 95 мг/м^2, 100 мг/м^2, 105 мг/м^2, 110 мг/м^2, 115 мг/м^2, 120 мг/м^2, 125 мг/м^2, 130 мг/м^2, 140 мг/м^2, 150 мг/м^2, 160 мг/м^2 или 170 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза. В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение проводится независимым образом спустя 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 день после предыдущего, например, начального, введения.

В одном варианте воплощения изобретения рак представлен описанным здесь заболеванием рака. Например, рак может быть представлен раком мочевого пузыря (включая распространенный и метастатический рак мочевого пузыря), молочной железы (например, эстроген-рецептор положительный рак молочной железы, эстроген-рецептор отрицательный рак молочной железы, HER-2 положительный рак молочной железы, HER-2 отрицательный рак молочной железы, тройной отрицательный рак молочной железы, воспалительный рак молочной железы), раком кишечника (включая колоректальный рак), раком почки (например, почечно-клеточная карцинома), печени, легкого (включая мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого (включая аденокарциному, плоскоклеточный рак, бронхоальвеолярную карциному и крупноклеточный рак)), мезотелиомой, раком

мочеполового тракта, например, яичника (включая рак фаллопиевых труб, брюшины и эндометрия), шейки матки, предстательной железы и яичек, лимфатической системы, прямой кишки, глотки, поджелудочной железы (включая экзокринный рак поджелудочной железы), желудка (например, пищеводного отверстия, верхнего или нижнего отдела желудка), желудочно-кишечного тракта (например, рак анального отверстия), раком желчного пузыря, щитовидной железы, лимфомой (например, лимфома Беркитта, Ходжкина и неходжкинская лимфома (например, лимфома клеток мантийной зоны или анапластическая крупноклеточная лимфома)), миеломой, лейкозом (например, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз и хронический лимфобластный лейкоз), саркомой Юинга, назоэзофагеальным раком, раком носоглотки, раком нейронов и глиальных клеток (например, мультиформная глиобластома, нейробластома), а также раком головы и шеи. Преимущественные виды рака включают рак молочной железы (например, метастатический или локально распространенный рак молочной железы), предстательной железы (например, гормонрефрактерный рак предстательной железы), почечно-клеточную карциному, рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого (включая аденокарциному, плоскоклеточный рак, бронхоальвеолярную карциному и крупноклеточный рак)), рак поджелудочной железы (например, метастатический или локально распространенный рак поджелудочной железы), рак желудка (например, пищеводного отверстия, верхнего или нижнего отдела желудка), рак мочевого пузыря, колоректальный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак яичника (например, распространенный рак яичника, рак яичника, резистентный к агентам на основе платины, или рецидивирующий рак яичника), лимфому (например, лимфома Беркитта, Ходжкина и неходжкинская лимфома), лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз и хронический лимфобластный лейкоз), миелому и рак желудочно-кишечного тракта.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-гелданамицин, частицу или композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными химиотерапевтическими агентами, например, описанным здесь химиотерапевтическим агентом (например, ингибитором ангиогенеза) или комбинацией химиотерапевтических агентов. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат, частицу или композицию вводят в комбинации с одним или более следующими препаратами: таксан (например,

паклитаксел, доцетаксел, ларотаксел, кабазитаксел), антиметаболит (например, антифолат (например, флоксуридин, пеметрексед), ингибитор протеасомы (например, молекула, содержащая бороновую кислоту, например, бортезомиб), аналог пиримидина (например, 5ФУ, цитарабин, капецитабин)), ингибитор киназы (например, иматиниб), ингибитор пути фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) (например, сорафениб), ингибитор поли-АДФ рибоза полимеразы (ПАРП) и ингибитор mTOR. В одном варианте воплощения изобретения, в котором конъюгат CDP-гелданамицин, частицу или композицию вводят в комбинации с дополнительным химиотерапевтическим агентом, доза, при которой вводят конъюгат CDP-гелданамицин, частицу или композицию, составляет на 1%, 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% менее, чем описанные здесь дозы. В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-гелданамицин, частицу или композицию вводят в комбинации с бортезомибом, гемцитабином, белиностатом, цитарабином, паклитакселем, ритуксимабом, сорафенибом, иматинибом, иринотеканом или доцетакселем.

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения рака у субъекта, например, субъекта человека. Способ включает:

осуществление начального введения конъюгата CDP-агент на основе платины, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-карбоплатин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-карбоплатин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-оксалиплатин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-оксалиплатин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, и, в некоторых случаях, осуществление одного или нескольких последующих введений указанного конъюгата CDP-агента на основе платины, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-карбоплатин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-карбоплатин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, или, например, конъюгата CDP-оксалиплатин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-оксалиплатин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, при этом каждое последующее введение осуществляется независимым образом в период между 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,

15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 дней после предыдущего, например, начального, введения, для лечения рака.

В одном варианте воплощения изобретения доза для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинакова.

В одном варианте воплощения изобретения время для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинаковое.

В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 20-28, например, 21 или 28 дней после предыдущего введения. В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 1-5 дней, например, 1, 3 дня после предыдущего введения.

В одном варианте воплощения изобретения субъекту осуществляют, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 50 или 100 введений.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-агент на основе платины, частица или композиция, например, конъюгат CDP-цисплатин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-цисплатин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, или, например, конъюгат CDP-карбоплатин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-карбоплатин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, или, например, конъюгат CDP-оксалиплатин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-оксалиплатин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, вводятся внутривенно в течение периода, равного или менее чем примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 150 минут или 180 минут.

В одном варианте воплощения изобретения способ включает начальное введение конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции в дозе 10 мг/м^2, 15 мг/м^2, 20 мг/м^2, 25 мг/м^2, 30 мг/м^2, 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 75 мг/м^2, 80 мг/м^2, 85 мг/м^2, 90 мг/м^2, 95 мг/м^2, 100 мг/м^2, 105 мг/м^2, 110 мг/м^2, 115 мг/м^2, 120 мг/м^2, 125 мг/м^2, 130 мг/м^2, 140 мг/м^2, 150 мг/м^2, 160 мг/м^2 или 170 мг/м^2 и одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции в дозе 10 мг/м^2, 15 мг/м^2, 20 мг/м^2, 25 мг/м^2, 30 мг/м^2, 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 75 мг/м^2, 80 мг/м^2, 85 мг/м^2, 90 мг/м^2, 95 мг/м^2, 100 мг/м^2, 105 мг/м^2, 110 мг/м^2, 115 мг/м^2, 120 мг/м^2, 125 мг/м^2, 130 мг/м^2, 140 мг/м^2, 150 мг/м^2, 160 мг/м^2 или 170 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальная доза. В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение проводится независимым

образом спустя 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или 31 день после предыдущего, например, начального, введения.

В одном варианте воплощения изобретения рак представлен описанным здесь заболеванием рака. Например, рак может быть представлен раком мочевого пузыря (включая распространенный и метастатический рак мочевого пузыря), молочной железы (например, эстроген-рецептор положительный рак молочной железы, эстроген-рецептор отрицательный рак молочной железы, HER-2 положительный рак молочной железы, HER-2 отрицательный рак молочной железы, тройной отрицательный рак молочной железы, воспалительный рак молочной железы), раком кишечника (включая колоректальный рак), раком почки (например, почечно-клеточная карцинома), печени, легкого (включая мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого (включая аденокарциному, плоскоклеточный рак, бронхоальвеолярную карциному и крупноклеточный рак)), мезотелиомой, раком мочеполового тракта, например, яичника (включая рак фаллопиевых труб, брюшины и эндометрия), шейки матки, предстательной железы и яичек (например, метастатический рак яичек), лимфатической системы, прямой кишки, глотки, поджелудочной железы (включая экзокринный рак поджелудочной железы), желудка (например, пищеводного отверстия, верхнего или нижнего отдела желудка), желудочно-кишечного тракта (например, рак анального отверстия), раком желчного пузыря, щитовидной железы, лимфомой (например, лимфома Беркитта, Ходжкина и неходжкинская лимфома (например, лимфома клеток мантийной зоны или анапластическая крупноклеточная лимфома)), миеломой, лейкозом (например, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз и хронический лимфобластный лейкоз), саркомой Юинга, назоэзофагеальным раком, раком носоглотки, раком нейронов и глиальных клеток (например, мультиформная глиобластома, нейробластома), а также раком головы и шеи. Преимущественные виды рака включают рак молочной железы (например, метастатический или локально распространенный рак молочной железы), предстательной железы (например, гормонрефрактерный рак предстательной железы) и рак яичек (например, метастатический рак яичек), почечно-клеточную карциному, рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого (включая аденокарциному, плоскоклеточный рак, бронхоальвеолярную карциному и крупноклеточный рак)), рак поджелудочной железы (например, метастатический или локально распространенный рак поджелудочной железы),

рак желудка (например, пищеводного отверстия, верхнего или нижнего отдела желудка), рак мочевого пузыря (например, распространенный рак мочевого пузыря), колоректальный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак яичника (например, распространенный рак яичника, резистентный или рецидивирующий рак яичника), лимфому (например, лимфома Беркитта, Ходжкина и неходжкинская лимфома), лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз и хронический лимфобластный лейкоз), миелому и рак желудочно-кишечного тракта.

В одном варианте воплощения изобретения способ представлен способом лечения рака яичек, например, метастатического рака яичек, у субъекта, и такой способ включает начальное введения конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции в дозе 10 мг/м^2, 15 мг/м^2, 20 мг/м^2, 25 мг/м^2, 30 мг/м^2 или 40 мг/м^2, и, в некоторых случаях, одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции в дозе 10 мг/м^2, 15 мг/м^2, 20 мг/м^2, 25 мг/м^2, 30 мг/м^2 или 40 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальное введение. В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение проводится независимым образом спустя 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней после предыдущего, например, начального, введения.

В одном варианте воплощения изобретения способ представлен способом лечения рака яичника, например, метастатического рака яичника, у субъекта, и такой способ включает начальное введения конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции в дозе 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 80 мг/м^2, 90 мг/м^2, 100 мг/м^2 или 110 мг/м^2, 120 мг/м^2 или 130 мг/м^2, и, в некоторых случаях, одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции в дозе 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 80 мг/м^2, 90 мг/м^2, 100 мг/м^2 или 110 мг/м^2, 120 мг/м^2 или 130 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальное введение. В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение проводится независимым образом спустя 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или 31 день после предыдущего, например, начального, введения. В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-цисплатин, частицу или композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом, например, циклофосфамидом. В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-цисплатин, частицу или композицию вводят в комбинации с хирургическим вмешательством или облучением.

В одном варианте воплощения изобретения способ представлен способом лечения рака мочевого пузыря, например, распространенного рака мочевого пузыря, у субъекта и такой способ включает:

начальное введения конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции в дозе 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 80 мг/м^2, 90 мг/м^2, 100 мг/м^2 или 110 мг/м^2, 120 мг/м^2 или 130 мг/м^2, и, в некоторых случаях, одно или несколько последующих введений конъюгата CDP-цисплатин, частицы или композиции в дозе 40 мг/м^2, 50 мг/м^2, 60 мг/м^2, 70 мг/м^2, 80 мг/м^2, 90 мг/м^2, 100 мг/м^2 или 110 мг/м^2, 120 мг/м^2 или 130 мг/м^2, например, в той же самой дозе, что и начальное введение. В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение проводится независимым образом спустя 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или 31 день после предыдущего, например, начального, введения. В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-цисплатин, частицу или композицию вводят в комбинации с хирургическим вмешательством или облучением.

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения рака у субъекта, например, субъекта человека. Способ включает:

проведение начального введения конъюгата CDP-ингибитора киназы, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ингибитора серонин/треонин киназы, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ингибитора mTOR, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-рапамицин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-рапамицин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, и, в некоторых случаях, проведение одного или нескольких последующих введений указанного конъюгата CDP-ингибитор киназы, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ингибитора серонин/треонин киназы, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-ингибитора mTOR, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-рапамицин, частицы или композиции, например, конъюгата CDP-рапамицин, частицы или композиции, описанных в тексте данной заявки, указанному субъекту, при этом каждое последующее введение проводиться независимым образом спустя 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 дней после предыдущего, например, начального введения, для лечения рака.

В одном варианте воплощения изобретения доза для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинакова.

В одном варианте воплощения изобретения время для, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15 или 20 введений одинаковое.

В одном варианте воплощения изобретения каждое последующее введение осуществляется спустя 1-9 дней, например, 1, 2, 3, 4 дня после предыдущего введения.

В одном варианте воплощения изобретения субъекту осуществляют, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 50 или 100 введений.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор киназы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ингибитор серонин/треонин киназы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-mTOR, частица или композиция, например, конъюгат CDP-рапамицин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-рапамицин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, вводят путем внутривенного введения в течение периода, равного или менее примерно 30 минут, 45 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 150 минут или 180 минут.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор киназы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-ингибитор серонин/треонин киназы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-mTOR, частица или композиция, например, конъюгат CDP-рапамицин, частица или композиция, например, конъюгат CDP-рапамицин, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, вводят в дозе 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 12 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг или 50 мг (при этом доза выражена в мг терапевтического агента в отличие от мг конъюгата).

В одном варианте воплощения изобретения рак представлен описанным здесь заболеванием рака. Например, рак может быть представлен раком мочевого пузыря (включая распространенный и метастатический рак мочевого пузыря), молочной железы (например, эстроген-рецептор положительный рак молочной железы, эстроген-рецептор отрицательный рак молочной железы, HER-2 положительный рак молочной железы, HER-2 отрицательный рак молочной железы, тройной отрицательный рак молочной железы, воспалительный рак молочной железы), раком кишечника (включая колоректальный рак), раком почки (например, почечно-клеточная карцинома), печени, легкого (включая мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого (включая аденокарциному, плоскоклеточный рак, бронхоальвеолярную карциному и крупноклеточный рак)), мезотелиомой, раком мочеполового тракта, например, яичника (включая рак фаллопиевых труб, брюшины и

эндометрия), шейки матки, предстательной железы и яичек (например, метастатический рак яичек), лимфатической системы, прямой кишки, глотки, поджелудочной железы (включая экзокринный рак поджелудочной железы), желудка (например, пищеводного отверстия, верхнего или нижнего отдела желудка), желудочно-кишечного тракта (например, рак анального отверстия), раком желчного пузыря, щитовидной железы, лимфомой (например, лимфома Беркитта, Ходжкина и неходжкинская лимфома (например, лимфома клеток мантийной зоны или анапластическая крупноклеточная лимфома)), миеломой, лейкозом (например, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз и хронический лимфобластный лейкоз), саркомой Юинга, назоэзофагеальным раком, раком носоглотки, раком нейронов и глиальных клеток (например, мультиформная глиобластома, нейробластома), а также раком головы и шеи. Преимущественные виды рака включают рак молочной железы (например, метастатический или локально распространенный рак молочной железы), предстательной железы (например, гормонрефрактерный рак предстательной железы) и рак яичек (например, метастатический рак яичек), почечно-клеточную карциному, рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого (включая аденокарциному, плоскоклеточный рак, бронхоальвеолярную карциному и крупноклеточный рак)), рак поджелудочной железы (например, метастатический или локально распространенный рак поджелудочной железы), рак желудка (например, пищеводного отверстия, верхнего или нижнего отдела желудка), рак мочевого пузыря (например, распространенный рак мочевого пузыря), колоректальный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак яичника (например, распространенный рак яичника, резистентный или рецидивирующий рак яичника), лимфому (например, лимфома Беркитта, Ходжкина и неходжкинская лимфома), лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз и хронический лимфобластный лейкоз), миелому и рак желудочно-кишечного тракта.

В одном варианте воплощения изобретения способ представлен способом лечения AKT-положительных лимфом у субъекта, и такой способ включает введение конъюгата CDP-рапамицин, частицы или композиции, например, описанных здесь конъюгата CDP-рапамицин, частицы или композиции, в дозе 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 12 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг или 50 мг (при этом доза выражена в мг терапевтического агента в отличие от мг конъюгата). В некоторых вариантах воплощения

изобретения конъюгат CDP-рапамицин, частицу или композицию, например, описанные здесь конъюгат CDP-рапамицин, частицу или композицию, вводят в комбинации с антрациклином (например, доксорубицином (например, липосомальным доксорубицином)).

В одном аспекте изобретение описывает способ лечения рака, например, у субъекта. Способ включает введение двух или более конъюгатов CDP-терапевтический агент, при этом один CDP конъюгирован с терапевтическим агентом и другой CDP конъюгирован со вторым терапевтическим агентом, или композиция или частица включает один или более конъюгатов CDP-терапевтический агент, субъекту для лечения заболевания. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент представлен конъюгатом CDP-цитотоксический агент, например, конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы, например, конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I (например, конъюгат CDP-камптотецин, конъюгат CDP-иринотекан, конъюгат CDP-SN-38, конъюгат CDP-топотекан, конъюгат CDP-ламеллярин D, конъюгат CDP-луротекан, частица или композиция, конъюгат CDP-экзатекан, частица или композиция, конъюгат CDP-дифломотекан, частица или композиция, и конъюгаты CDP-ингибитор топоизомеразы I, которые включают производные камптотецина, иринотекана, SN-38, ламеллярина D, луротекана, экзатекана и дифломотекана), конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы II (например, конъюгат CDP-этопозид, конъюгат CDP-тенопозид, конъюгат CDP-амсакрин и конъюгаты CDP-ингибитор топоизомеразы II, которые включают производные этопозида, тенопозида и амсакрина), конъюгат CDP-антиметаболический агент (например, конъюгат CDP-антифолат (например, конъюгат CDP-пеметрексед, конъюгат CDP-флоксуридин, конъюгат CDP-ралтитрексед) или конъюгат CDP-аналог пиримидина (например, конъюгат CDP-капецитабин, конъюгат CDP-цитарабин, конъюгат CDP-гемцитабин, конъюгат CDP-5ФУ)), конъюгат CDP-алкилирующий агент, конъюгат CDP-антрациклин, конъюгат CDP-противоопухолевый антибиотик (например, конъюгат CDP-ингибитор HSP90, например, конъюгат CDP-гелданамицин, конъюгат CDP-танеспимицин или конъюгат CDP-алвеспимицин), конъюгат CDP-агент на основе платины (например, конъюгат CDP-цисплатин, конъюгат CDP-карбоплатин, конъюгат CDP-оксалиплатин), конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек, конъюгат CDP-ингибитор киназы (например, конъюгат CDP-ингибитор серонин/треонин киназы, например, конъюгат CDP-ингибитор mTOR, например, конъюгат CDP-рапамицин) или конъюгат CDP-ингибитор протеасом (конъюгат CDP-молекула, содержащая бороновую кислоту, например, конъюгат

CDP-бортезомиб); конъюгат CDP-иммуномодулятор (например, конъюгат кортикостероид или аналог рапамицина).

В любом из представленных выше аспектов изобретения или вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент может быть введен в форме фармацевтической композиции или частицы, например, наночастицы, например, наночастицы со средним диаметром от 10 до 300 нм, например, от 15 до 280, от 30 до 250, от 30 до 200, от 20 до 150, от 30 до 100, от 20 до 80, от 30 до 70, от 30 до 60 или от 30 до 50 нм. В одном варианте воплощения изобретения диаметр наночастицы составляет от 15 до 50 нм. В одном варианте воплощения изобретения средний диаметр наночастиц составляет от 30 до 60 нм. В одном варианте воплощения изобретения поверхностный заряд молекулы нейтральный или слабо-отрицательный. В некоторых вариантах воплощения изобретения дзета-потенциал поверхности частицы составляет от примерно -80 мВ до примерно 50 мВ, от примерно -20 мВ до примерно 20 мВ, от примерно -20 мВ до примерно -10 мВ, или от примерно -10 мВ до примерно 0.

Детали одного или нескольких вариантов воплощения изобретения представлены в описании ниже. Другие характеристики, объекты и преимущества изобретения будут очевидными из описания, фигур и формулы изобретения.

Краткое описание фигур

ФИГ. 1 отображает типичные содержащие циклодекстрин полимеры (CDP), которые могут использоваться для доставки терапевтических агентов.

ФИГ. 2 отображает схематическое представление (β)-циклодекстрина.

ФИГ. 3 отображает структуру типичного содержащего циклодекстрин полимера, который может использоваться для доставки терапевтических агентов.

ФИГ. 4 представляет таблицу, отображающую примеры различных конъюгатов CDP-таксан.

ФИГ. 5 отображает структуру типичных эпотилонов, которые могут использоваться в конъюгатах CDP-эпотилон.

ФИГ. 6 представляет таблицу, отображающую различные конъюгаты CDP-эпотилон.

ФИГ. 7 представляет таблицу, отображающую различные конъюгаты CDP-ингибитор протеасомы.

ФИГ. 8 отображает общую стратегию синтеза линейных, разветвленных или привитых содержащих циклодекстрин полимеров (CDP) для нагрузки терапевтическими агентами, и, в некоторых случаях, для связывания с лигандами.

ФИГ. 9 отображает общую схему прививания CDP.

ФИГ. 10 отображает общую схему получения линейных CDP.

Детальное описание изобретения

Данное изобретение описывает композиции терапевтических и содержащих циклодекстрин полимеров (CDP), разработанных для доставки описанных здесь препаратов терапевтических агентов. В определенных вариантах воплощения изобретения содержащие циклодекстрин полимеры улучшают стабильность препарата и/или растворимость, и/или снижают токсичность, и/или улучшают эффективность терапевтического агента при использовании *in vivo*.

Более того, при выборе из различных групп линкеров, которые связывают или соединяют CDP с описанным здесь терапевтическим агентом, и/или лигандами-мишенями, скорость высвобождения препарата из полимеров может быть снижена для контролируемой доставки. Изобретение также описывает способы лечения субъектов описанными здесь композициями. Изобретение дополнительно описывает способы ведения фармацевтического бизнеса, включающего производство, лицензирование или наборы для распространения, содержащие или относящиеся к описанным здесь конъюгатам CDP-терапевтический агент, частицам и композициям.

В целом, данное изобретение описывает растворимые в воде конъюгаты биосовместимого полимера, включающие растворимый в воде биосовместимый полимер, содержащий циклодекстрин, который ковалентным образом присоединен к ингибитору топоизомеразы посредством связей, расщепляемых в биологических условиях для высвобождения терапевтического агента.

Полимерные конъюгаты, описанные в представленных здесь способах, могут использоваться для улучшения растворимости и/или стабильности биологически активного/терапевтического агента, снижать взаимодействия между препаратами, снижать взаимодействие с элементами крови, включая белки плазмы, снижать или элиминировать иммуногенность, защищать агент от метаболизма, модулировать кинетику высвобождения препарата, улучшать время циркуляции, улучшать период полувыведения препарата (например, в сыворотке или в избранных тканях, таких как опухоли), снижать токсичность, улучшать эффективность, нормализировать метаболизм препарата у субъектов различных видов, национальностей и/или рас, и/или обеспечивать направленную доставку в специфические клетки или ткани.

Определения

Термин «условия окружающей среды» в контексте данного изобретения относится к условиям окружающей среды при давлении примерно в одну атмосферу, относительной влажности 50% и температуре примерно 25 °C.

В контексте данного изобретения при использовании относительно взаимосвязи первой молекулы со второй молекулой, например, присоединение терапевтического агента к полимеру, термин «присоединить» обозначает образование ковалентной связи между первой молекулой и второй молекулой. В этом же самом контексте термин «присоединение» обозначает ковалентную связь. Например, присоединенный к полимеру терапевтический агент представлен терапевтическим агентом, связанным ковалентной связью с полимером (например, описанным здесь гидрофобным полимером). Присоединение может быть представлено прямым присоединением, например, по прямой связи первой молекулы и второй молекулы, или посредством линкера (например, посредством присоединенной ковалентным образом цепи с расположением одного или нескольких атомов между первой и второй молекулой). Например, если присоединение происходит через линкер, первая молекула (например, препарат) ковалентно присоединяется к линкеру, который, в свою очередь, ковалентно присоединяется ко второй молекуле (например, описанному здесь гидрофобному полимеру).

Термин «биоразрушаемый» известен в науке и включает полимеры, композиции и составы, такие как описанные в тексте данной заявки, которые должны разлагаться в период использования. Как правило, биоразрушаемые полимеры отличаются от не поддающихся

биологическому разрушению полимеров тем, что во время использования могут подвергаться разложению. В определенных вариантах воплощения изобретения такое использование предполагает *in vivo* использование, такое как терапия *in vivo*, а в других вариантах воплощения изобретения такое использование предполагает *in vitro* использование. В целом, свойственное биоразрушению разложение включает разложение поддающегося биологическому разложению полимера на компонентные субъединицы или расщепление, например, в ходе биохимического процесса, полимера на более меньшие неполимерные субъединицы. В определенных вариантах воплощения изобретения в целом могут быть выделены два различных типа биоразрушения. Например, один тип биоразрушения может включать расщепление связей (ковалентных или других) в остове полимера. При таком биоразрушении обычно образуются мономеры и олигомеры, и часто такое биоразрушение возникает при расщеплении связи, соединяющей одну или несколько субъединиц полимера. В отличие от этого, второй тип биоразрушения может включать расщепление связи (ковалентной или другой) внутри боковой цепи или связи, соединяющей боковую цепь с остовом полимера. В определенных вариантах воплощения изобретения во время использования полимера может возникать один или другой или оба типа биоразрушения.

В контексте данного изобретения термин «биоразрушение» включает два общих типа биоразрушения. Скорость разложения биоразлагаемого полимера часто зависит от целого ряда факторов, включая химическую природу связи, ответственной за любой вид разложения, молекулярный вес, кристаллическую структуру, биостабильность, а также наличие перекрестных связей в таком полимере, физические характеристики полимера (например, форма и размер), сборку полимеров или частиц, а также вид и путь введения. Например, чем больше молекулярный вес, чем выше степень кристаллизации и/или чем выше биостабильность, тем, как правило, медленнее биоразложение.

В контексте данного изобретения термин «углевод» относится к моносахаридам, дисахаридам, олигосахаридам и полисахаридам.

Фраза «расщепляемый в физиологических условиях» относится к связи с периодом полужизни менее чем примерно 100 часов под воздействием физиологических условий. Например, ферментативное разложение может возникнуть в течение периода менее чем примерно пять лет, один год, шесть месяцев, три месяца, один месяц, пятнадцать дней, пять дней, три дня или один день под воздействием физиологических условий (например, водного

раствора с pH от примерно 4 до примерно 8 и температуры от примерно 25°C до примерно 37°C).

«Эффективное количество» или «количество, эффективное для» относится к количеству конъюгата CDP-терапевтический агент, которое эффективно при введении субъекту в одной или нескольких дозах в лечении клетки, или лечении, ослаблении, исчезновении или улучшении симптома нарушения. Эффективное количество композиции может варьировать в зависимости от факторов, таких как состояние заболевания, возраст, пол и вес индивидуума, а также способность соединения вызывать необходимый ответ у индивидуума. Эффективное количество также является количеством, в котором любые токсичные или губительные эффекты композиции перевешиваются терапевтическими полезными эффектами.

«Фармацевтически приемлемый носитель или адъювант» в контексте данного изобретения представляет собой носитель или адъювант, который может быть введен пациенту вместе с описанным здесь конъюгатом CDP-терапевтический агент, и который не устраняет фармакологической активности такого конъюгата и является нетоксичным при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества частицы. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза, маннитол и сахароза; (2) крахмал, такой как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как какао масло и воск для свечей; (9) масла, такие как ореховое масло, масло семян льна, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбитол, маннитол и полиэтиленгликоль; (12) эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как магния гидроксид и алюминия гидроксид; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический физиологический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксические совместимые вещества, используемые в фармацевтических композициях.

В контексте данного изобретения термин «полимер» обладает принятым в науке значением, т.е. представляет собой молекулярную структуру с одной или несколькими повторяющимися субъединицами (мономерами), соединенными ковалентными связями. Повторяющиеся единицы могут быть идентичными или, в некоторых случаях, в полимере может присутствовать более одного типа повторяющихся единиц. В некоторых случаях полимер имеет биологическое происхождение, т.е. является биополимером. Неограничивающие примеры биополимеров включают пептиды или белки (т.е. полимеры различных аминокислот), или нуклеиновые кислоты, такие как ДНК или РНК. В некоторых случаях полимер может состоять из субъединиц, например, описанной здесь субъединицы, и такая субъединица может состоять из полимеров, например ПЭГ, при этом субъединица в конъюгате может повторяться. В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат может включать только одну описанную здесь субъединицу; однако конъюгаты могут состоять из более чем одной идентичной субъединицы.

В контексте данного изобретения термин «низкая растворимость в воде» обозначает нерастворимые в воде соединения с плохой растворимостью в воде, составляющей <5 мг/мл при физиологическом значении pH (6,5-7,4). Преимущественно, растворимость в воде таких соединений составляет <1 мг/мл, более преимущественно <0,1 мг/мл. Желательно, чтобы препарат был устойчив в воде в виде дисперсии; в других случаях желательным является лиофилизированная или высушенная распылением твердая форма.

В контексте данного изобретения термин «гидроксильная защитная группа» широко известен в науке и включает понятия, описанные подробно в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene и P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, содержание которых включено сюда посредством ссылки. Подходящие гидроксильные защитные группы включают, например, ацил (например, ацетил), триэтилсилил (TES), *t*–бутилдиметилсилил (TBDMS), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc) и карбобензилокси (Cbz).

В контексте данного изобретения термин «инертная атмосфера» относится к атмосфере, состоящей преимущественно из инертного газа, который не реагирует химическим образом с конъюгатами CDP-терапевтический агент, частицами, композициями или описанными здесь смесями. Примеры инертных газов включают азот (N_2), гелий и аргон.

В контексте данного изобретения термин «линкер» представляет собой молекулу с, по меньшей мере, двумя функциональными группами. Одна функциональная группа способна

реагировать с функциональной группой описанного здесь полимера, а вторая функциональная группа способна реагировать с функциональной группой описанного здесь агента. В некоторых вариантах воплощения изобретения линкер имеет только две функциональные группы. Линкер может иметь более двух функциональных групп (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более функциональных групп), которые могут использоваться, например, для связывания нескольких агентов с полимером. В зависимости от контекста, линкер может относиться к линкерной молекуле до присоединения к первой или второй молекуле (например, агента или полимера), после присоединения к одной молекуле, но перед присоединением ко второй молекуле, или остатку линкера, присутствующему после присоединения к обеим первой и второй молекуле.

В контексте данного изобретения термин «лиопротектор» относится к веществу, присутствующему в лиофилизированном препарате. Как правило, оно присутствует до процесса лиофилизации и сохраняется в полученном лиофилизированном составе. Оно может использоваться для защиты наночастиц, липосом и/или мицелл во время лиофилизации, например, для снижения или предотвращения агрегации, разрушения частиц и/или других типов повреждений. В одном варианте воплощения изобретения лиопротектор представлен криопротектором. В одном варианте воплощения изобретения лиопротектор представлен углеводом.

В контексте данного изобретения и введения агента субъекту термин «предотвратить» или «предотвращение» обозначает нахождение субъекта на режиме, например, введения конъюгата CDP-терапевтический агент, что вызывает задержку возникновения, по меньшей мере, одного симптома нарушения в сравнении с тем, что наблюдалось бы в отсутствие такого режима.

В контексте данного изобретения термин «субъект» включает человека и животных. Типичные субъекты-люди включают пациента-человека с нарушением, например, описанным здесь нарушением, или здорового субъекта. Термин «животные» включает всех позвоночных, например, не принадлежащих к млекопитающим (таких как цыплята, амфибии, рептилии) и млекопитающих, таких как нечеловекообразные приматы, одомашненные и/или используемые в сельском хозяйстве животные, например, овцы, собаки, кошки, коровы, свиньи и т.д.

В контексте данного изобретения термин «терапевтический агент» относится к молекуле, которую вводят субъекту, вслед за чем у субъекта отмечается терапевтический эффект (например, введение терапевтического агента проводится для лечения клеток, или выздоровления, уменьшения, снижения или улучшения симптома заболевания).

В контексте данного изобретения термин «лечить» или «лечение» субъекта с нарушением обозначает нахождение субъекта в режиме, например, введения конъюгата CDP-терапевтический агент, что приводит к излечению, по меньшей мере, от одного симптома нарушения, выздоровления, снижения, исчезновения, изменения, устранения, улучшения или оптимизации такого симптома. Лечение включает введение количества, эффективного для устранения, выздоровления, изменения, сглаживания, снижения степени тяжести, улучшения или воздействия на заболевания или симптомов нарушения. Лечение может ингибировать ухудшение или усиление степени тяжести симптома нарушения.

Термин «ацил» относится к заместителю алкилкарбонил, циклоалкилкарбонил, арилкарбонил, гетероциклилкарбонил или гетероарилкарбонилу, любой из которых может быть дополнительно замещен (например, одним или несколькими заместителями). Типичные ацильные группы включают ацетил ($CH_3C(O)$-), бензоил ($C_6H_5C(O)$-) и ацетиламинокислоты (например, ацетилглицин, $CH_3C(O)NHCH_2C(O)$-.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, как это определено ниже, с присоединенным кислородным радикалом. Репрезентативные алкоксильные группы включают метокси, этокси, пропилокси, трет-бутокси и т.п.

Термин «алкил» относится к радикалу насыщенной алифатической группы, включая алкильные группы с неразветвленной цепью, алкильные группы с разветвленной цепью, циклоалкильные (алициклические) группы, алкил-замещенные циклоалкильные группы и циклоалкил-замещенные алкильные группы. В преимущественных вариантах воплощения изобретения алкил с неразветвленной или разветвленной цепью имеет 30 или менее атомов углерода в своем остове (например, C_1-C_{30} для неразветвленных цепей, C_3-C_{30} для разветвленных цепей), и более преимущественно 20 или менее, и еще более преимущественно 10 или менее атомов. Подобным образом, преимущественные циклоалкилы имеют 3-10 атомов углерода в своей кольцевой структуре, и более преимущественно, имеют 5, 6 или 7 атомов углерода в своей кольцевой структуре. Термин

«алкиленил» относится к двухвалентному алкилу, например, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ и $-CH_2CH_2CH_2-$.

Термин «алкенил» относится к алифатической группе, содержащей, по меньшей мере, одну двойную связь.

Термин «алкоксил» или «алкокси» относится к алкильной группе, как это определено ниже, с присоединенным кислородным радикалом. Репрезентативные алкоксильные группы включают метокси, этокси, пропилокси, трет-бутокси и т.п. «Эфир» представляет собой два углеводорода, ковалентно присоединенных друг к другу через кислород.

Термин «алкил» относится к радикалу насыщенной алифатической группы, включая алкильные группы с неразветвленной цепью, алкильные группы с разветвленной цепью, циклоалкильные (алициклические) группы, алкил-замещенные циклоалкильные группы и циклоалкил-замещенные алкильные группы. В преимущественных вариантах воплощения изобретения алкил с неразветвленной или разветвленной цепью имеет 30 или менее атомов углерода в своем остове (например, C_1-C_{30} для неразветвленных цепей, C_3-C_{30} для разветвленных цепей), и более преимущественно 20 или менее, и еще более преимущественно 10 или менее атомов. Подобным образом, преимущественные циклоалкилы имеют 3-10 атомов углерода в своей кольцевой структуре, и более преимущественно, имеют 5, 6 или 7 атомов углерода в своей кольцевой структуре.

Термин «алкинил» относится к алифатической группе, содержащей, по меньшей мере, одну тройную связь.

Термин «аралкил» или «арилалкил» относится к алкильной группе, замещенной арильной группой (например, фенилом или нафтилом).

Термин «арил» включает 5-14-членное одно кольцо или бициклические ароматические группы, например, бензол, нафталин и т.п. Ароматическое кольцо может быть замещено в одном или нескольких положениях такими заместителями, которые представлены выше, например, галогеном, азидом, алкилом, аралкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, полициклилом, гидроксилом, алкоксилом, амино, нитро, сульфгидрилом, имино, амидо, фосфатом, фосфонатом, фосфинатом, карбонилом, карбоксилом, силилом, эфиром, алкилтио, сульфонилом, сульфонамидо, кетоном, альдегидом, простым эфиром, гетероциклилом, ароматическими или гетероароматическими молекулами, $-CF_3$, -CN или т.п. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических

кольца, в которых два или более атомов углерода общие для двух прилегающих колец (кольца являются «слитыми кольцами»), при этом, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть представлены циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами и/или гетероциклилами. Каждое кольцо может содержать, например, 5-7 членов. Термин «арилен» относится к двухвалентному арилу, как это определено в тексте данной заявки.

Термин «арилалкенил» относится к алкенильной группе, замещенной арильной группой. Термин «карбокси» относится к –C(O)OH или ее соли.

Термин «гидрокси» и «гидроксил» используются взаимозаменяемым образом и относится к –OH. Термин «заместители» относится к группе, «замещенной» алкилом, циклоалкилом, алкенилом, алкинилом, гетероциклилом, гетероциклоалкенилом, циклоалкенилом, арилом или гетероарилом на месте любого атома в данной группе. Может быть замещен любой атом. Подходящие заместители включают, без ограничения, алкил (например, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12 прямые или разветвленные цепи алкила), циклоалкил, галоалкил (например, перфторалкил, такой как CF_3), арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил, алкокси, галоалкокси (например, перфторалкокси, такой как OCF_3), галоген, гидрокси, карбокси, карбоксилат, циано, нитро, амино, алкиламино, SO_3H, сульфат, фосфат, метилендиокси (-O-CH_2-O-, при этом атомы кислорода присоединены к соседним атомам), этилендиокси, оксо, тиоксо (например, C=S), имино (алкил, арил, аралкил), $S(O)_n$алкил (при этом n составляет 0-2), $S(O)_n$ арил (при этом n составляет 0-2), $S(O)_n$ гетероарил (при этом n составляет 0-2), $S(O)_n$ гетероциклил (при этом n составляет 0-2), амин (моно-, ди-, алкил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил и их комбинации), эфир (алкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил), амид (моно-, ди-, алкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил и их комбинации), сульфонамид (моно-, ди-, алкил, аралкил, гетероаралкил и их комбинации). В одном аспекте заместители группы представлены независимым образом, или же являются группой представленных выше заместителей. В другом аспекте заместитель может быть замещен любым из представленных выше заместителей.

Термины «гало» и «галоген» обозначают галоген и включают хлор, фтор, бром и йод.

Термины «гетероалкил», «гетероаралкил» или «гетероарилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой.

Термин «гетероарил» относится к ароматической 5-8 членной моноциклической, 8-12 членной бициклической или 11-14 членной трициклической кольцевой системе с 1-3 гетероатомами (для моноциклической), 1-6 гетероатомами (для бициклической) или 1-9 гетероатомами (для трициклической), и указанные гетероатомы выбирают из O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов O, N или S для моноциклической, бициклической или трициклической систем, соответственно), при этом 0, 1, 2, 3 или 4 атомов в каждом кольце могут быть замещены заместителем. Примеры гетероарильных групп включают пиридил, фурил или фуранил, имидазолил, бензимидазолил, пиримидинил, тиофенил или тиенил, хинолинил, индолил, тиазолил и т.п. Термин «гетероарилен» относится к двухвалентному гетероарилу, как это определено в тексте данной заявки.

Термин «гетероарилалкенил» относится к алкенильной группе, замещенной гетероарильной группой.

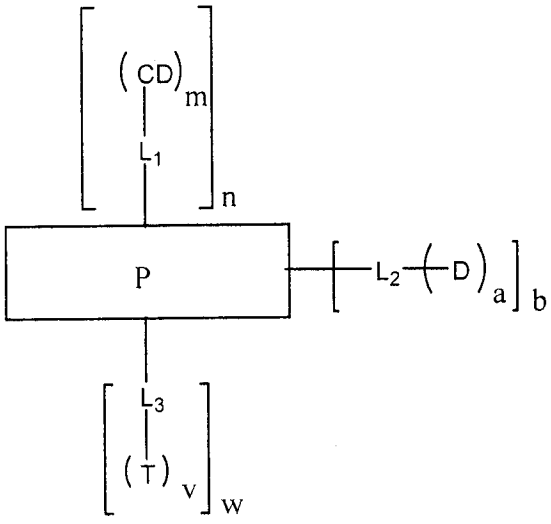
Конъюгаты CDP-терапевтический агент, частицы и композиции

В тексте данной заявки является описание конъюгатов полимера, содержащего циклодекстрин («CDP»), и терапевтического агента, при этом к CDP ковалентно присоединено один или несколько терапевтических агентов (например, напрямую или посредством линкера). Конъюгаты CDP-терапевтический агент включают линейные или разветвленные содержащие циклодекстрин полимеры и полимеры с привитым циклодекстрином. Типичные содержащие циклодекстрин полимеры, которые могут быть модифицированы в соответствии с текстом данной заявки, описаны в патентах США No. 7270808, 6509323, 7091192, 6884789, публикациях США No. 20040087024, 20040109888 и 20070025952.

Конъюгат CDP-терапевтический агент может включать терапевтический агент, таким образом, конъюгат CDP-терапевтический агент может использоваться для лечения аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания или рака. Типичные терапевтические агенты, которые могут использоваться в описанном здесь конъюгате, включают следующие: ингибитор топоизомеразы, антиметаболический агент, аналог

пиримидина, алкилирующий агент, антрациклин, противоопухолевый антибиотик, агент на основе платины, ингибитор микротрубочек, ингибитор протеасом и кортикостероид.

В соответствии с этим, в одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент представлен по Формуле I:



(I)

где

P представляет собой цепь линейного или разветвленного полимера;

CD представляет собой циклическую молекулу, такую как молекулу циклодекстрина;

L_1, L_2 и L_3, независимо один от другого, могут отсутствовать или представлять собой линкерную группу;

D независимым образом представляет собой терапевтический агент или соответствующее пролекарство;

T независимым образом представляет собой лиганд-мишень или соответствующий предшественник;

a, m и v, независимо один от другого, представляют собой целые числа в диапазоне от 1 до 10 (преимущественно от 1 до 8, от 1 до 5, или даже от 1 до 3);

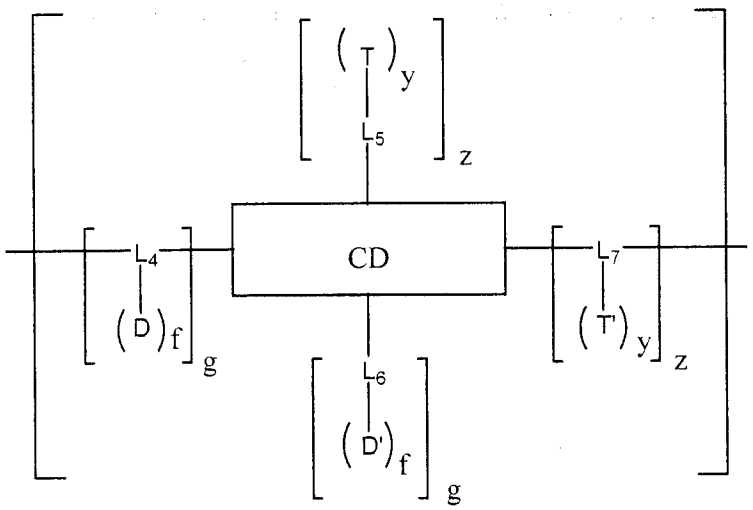
n и w, независимо один от другого, представляют собой целое число в диапазоне от 0 до примерно 30 000 (преимущественно <25000, <20000, <15000, <10000, <5000, <1000, <500, <100, <50, <25, <10, или даже <5); и

b представляет собой целое число в диапазоне от 1 до примерно 30000 (преимущественно <25000, <20000, <15000, <10000, <5000, <1000, <500, <100, <50, <25, <10, или даже <5),

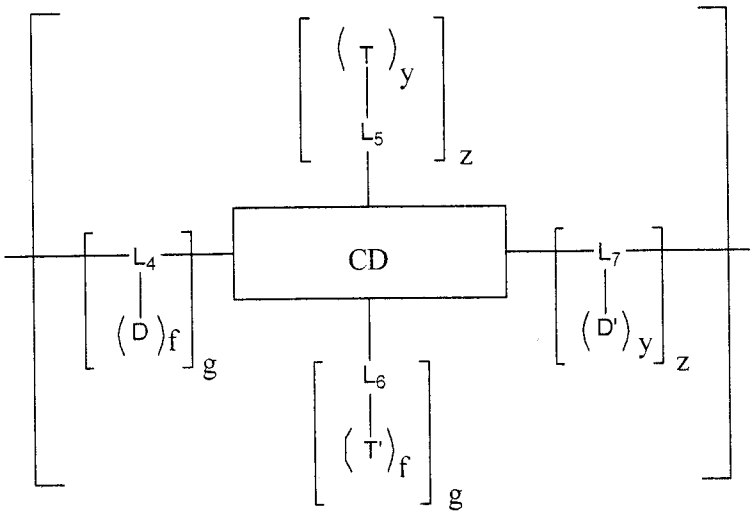
при этом P включает молекулы циклодекстрина или n составляет, по меньшей мере, 1.

В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором. Примеры других цитотоксических агентов приводятся в тексте данной заявки. Примеры иммуномодуляторов включают стероид, например, преднизон, и НСПВП.

В определенных вариантах воплощения изобретения P содержит множество молекул циклодекстрина в полимерной цепи в отличие от молекул циклодекстрина, которые привиты к боковым подвешенным группам полимерной цепи. Таким образом, в определенных вариантах воплощения изобретения полимерная цепь по формуле I включает n' единиц U, при этом n' представляет собой целое число в диапазоне от 1 до примерно 30000, например, 4-100, 4-50, 4-25, 4-15, 6-100, 6-50, 6-25 и 6-15 (преимущественно <25000, <20000, <15000, <10000, <5000, <1000, <500, <100, <50, <25, <20, <15, <10 или даже <5); и U является по одной из общих формул ниже:



или



где

CD представляет собой циклическую молекулу, такую как молекулу циклодекстрина или его производное;

L_4, L_5, L_6 и L_7, независимо один от другого, могут отсутствовать или представлять собой линкерную группу;

D и D', независимо один от другого, представляют один и тот же или различный терапевтический агент или их формы пролекарств;

T и T', независимо один от другого, представляют один и тот же или различный лиганд-мишень или их предшественники;

f и y, независимо один от другого, представляют собой целое число в диапазоне от 1 до 10; и

g и z, независимо один от другого, представляют собой целое число в диапазоне от 0 до 10.

В некоторых вариантах воплощения изобретения один g представлен 0 и другой g представлен 1-10. В некоторых вариантах воплощения изобретения один z представлен 0 и другой z представлен 1-10.

Преимущественно, полимер содержит множество молекул D или D'. В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, 50% единиц U содержат, по меньшей мере, один D или D'. В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены

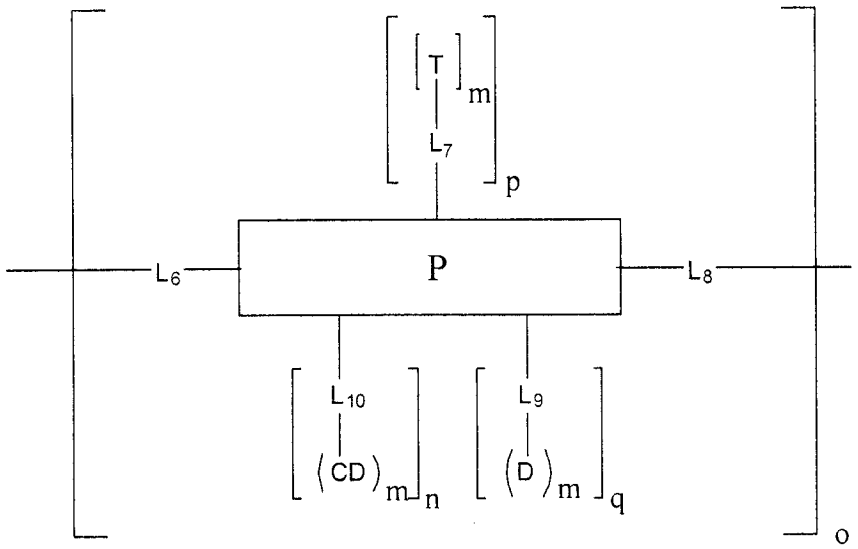
другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

В преимущественных вариантах воплощения изобретения L_4 и L_7 представляют собой линкерные группы.

CDP может включать поликатион, полианион или неионный полимер. Поликатионный или полианионный полимер имеет, по меньшей мере, один сайт с положительным или отрицательным зарядом, соответственно. В определенных вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, одна линкерная молекула и цикличная молекула включает такой заряженный сайт, поэтому в каждой такой встречающейся молекуле имеется заряженный сайт. В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP является биосовместимым.

В определенных вариантах воплощения изобретения CDP может включать полисахариды и другие небелковые биосовместимые полимеры и их комбинации, которые содержат, по меньшей мере, одну терминальную гидроксильную группу, такие как поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль (ПЭГ), полисукциниловый ангидрид, полисебациловая кислота, ПЭГ-фосфат, полиглутамат, полиэтиленимин, дивинилэфир малеинового ангидрида (DIVMA), целлюлоза, пуллулан, инулин, поливиниловый спирт (ПВС), N-(2-гидроксипропил)метакриламид (HPMA), декстран и гидроксиэтиловый крахмал (НЭК), и в некоторых случаях полимеры имеют подвешенные боковые цепи для прививания терапевтических агентов, лигандов-мишеней и/или молекул циклодекстрина. В определенных вариантах воплощения изобретения полимер может быть биологически разрушаемым, таким как полимолочная кислота, полигликолевая кислота, полиалкил 2-цианоакрилаты, полиангидриды и полиортоэфиры, или подвергаться биологической эрозии, такими как сополимеры полилактида-гликолида и их производные, непептидные полиаминокислоты, полииминокарбонаты, полиальфа-аминокислоты, полиалкилцианоакрилат, полифосфазены или ацилоксометилполиаспартат и сополимеры полиглутамата, а также их смеси.

В другом варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент представлен по Формуле II:



(II)

где

P представляет собой мономерную единицу полимера, который включает молекулы циклодекстрина;

T независимым образом представляет собой лиганд-мишень или соответствующий предшественник;

L_6, L_7, L_8, L_9 и L_{10}, независимо один от другого, могут отсутствовать или представлять собой линкерную группу;

CD независимым образом представляет собой молекулу циклодекстрина или его производного;

D независимым образом представляет собой терапевтический агент или соответствующее пролекарство;

m независимым образом представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 10 (преимущественно от 1 до 8, от 1 до 5, или даже от 1 до 3);

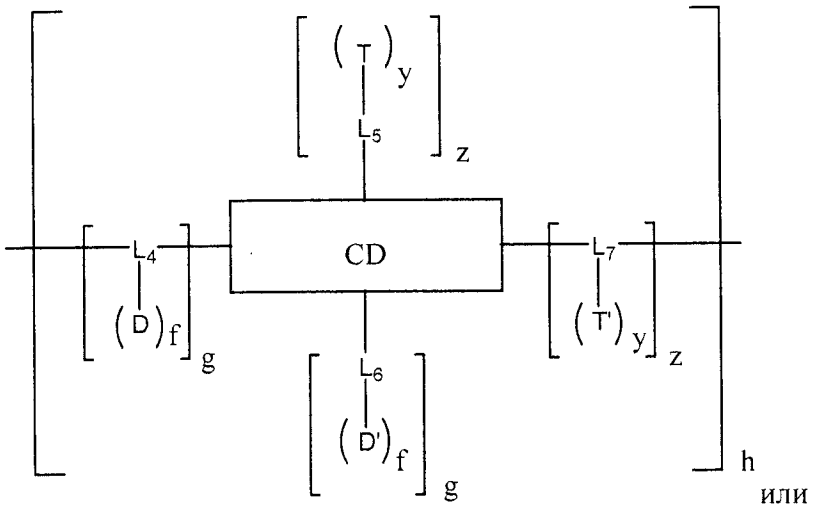
o представляет собой целое число в диапазоне от 1 до примерно 30000 (преимущественно <25000, <20000, <15000, <10000, <5000, <1000, <500, <100, <50, <25, <10, или даже <5); и

p, n и q, независимо один от другого, представляют собой целые числа в диапазоне от 0 до 10 (преимущественно от 0 до 8, от 0 до 5, от 0 до 3, или даже от 0 до примерно 2),

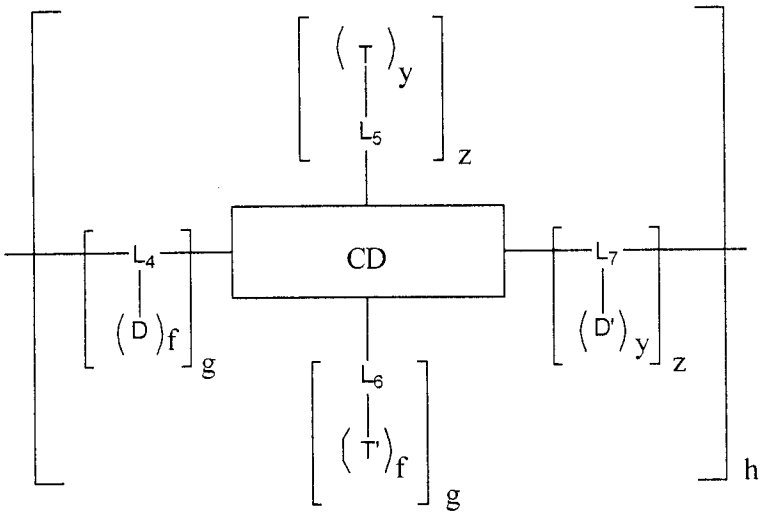
при этом CD и D преимущественным образом присутствуют, по меньшей мере, в 1 положении (преимущественно, по меньшей мере. в 5, 10, 25 или даже 50 или 100 положениях) в соединении.

В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором. Примеры цитотоксических агентов приводятся в тексте данной заявки. Примеры иммуномодуляторов включают стероид, например, преднизон, или НСПВП.

В другом варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент представлен по любой из представленных ниже формул:



или



где

CD представляет собой циклическую молекулу, такую как молекулу циклодекстрина или его производное;

L_4, L_5, L_6 и L_7, независимо один от другого, могут отсутствовать или представлять собой линкерную группу;

D и D', независимо один от другого, представляют один и тот же или различный терапевтический агент;

T и T', независимо один от другого, представляют один и тот же или различный лиганд-мишень или их предшественники;

f и y, независимо один от другого, представляют собой целое число в диапазоне от 1 до 10 (преимущественно от 1 до 8, от 1 до 5, или даже от 1 до 3);

g и z, независимо один от другого, представляют собой целые числа в диапазоне от 0 до 10 (преимущественно от 0 до 8, от 0 до 5, от 0 до 3, или даже от 0 до примерно 2); и

h представляет собой целое число в диапазоне от 1 и 30000 , например, 4-100, 4-50, 4-25, 4-15, 6-100, 6-50, 6-25 и 6-15 (преимущественно <25000, <20000, <15000, <10000, <5000, <1000, <500, <100, <50, <25, <20, <15, <10, или даже <5),

по этом, по меньшей мере, при каждом присутствии (и преимущественно, по меньшей мере, 5, 10 или даже, по меньшей мере, 20, 100 или 100 раз) g представляет собой целое число больше 0.

В некоторых вариантах воплощения изобретения один g представлен 0 и другой g представлен 1-10. В некоторых вариантах воплощения изобретения один z представлен 0 и другой z представлен 1-10.

Преимущественно, полимер содержит множество молекул D или D'. В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, 50% повторяющихся единиц полимера содержат, по меньшей мере, один D или D'. В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

В преимущественных вариантах воплощения изобретения L4 и L7 представляют собой линкерные группы.

В определенных таких вариантах воплощения изобретения CDP включает циклические молекулы, чередующиеся с линкерными молекулами, которые присоединены к

циклическим структурам, например, в линейных или разветвленных полимерах, преимущественно линейных полимерах. Циклические молекулы могут быть представлены любыми подходящими циклическими структурами, такими как циклодекстрины, краун-эфиры (например, 18-краун-6 эфир, 15-краун-5 эфир, 12-краун-4 эфир и т.д.), циклические олигопептиды (например, включающие от 5 до 10 остатков аминокислот), криптанды или криптаты (например, криптанд [2.2.2], криптанд-2,1,1, и их комплексы), каликсарены или кавитанды, или любые их комбинации. Преимущественно, циклическая структура растворима в воде (или модифицирована для растворения в воде). В определенных вариантах воплощения изобретения, например, для получения линейного полимера, циклическая структура выбирается таким образом, чтобы в условиях полимеризации точным образом две молекулы каждой циклической структуры реагировали с линкерными молекулами, таким образом, полученный полимер включает (или состоит по существу из) чередующиеся серии циклических молекул и линкерных молекул, таких как, по меньшей мере, четыре молекулы каждого типа. Подходящие бифункциональные циклические молекулы включают множество представленных на рынке молекул и/или подходящих для получения полимеров с использованием опубликованных протоколов. В определенных вариантах воплощения изобретения конъюгаты растворимы в воде до концентрации, по меньшей мере, 0,1 г/мл, преимущественно, по меньшей мере, 0,25 г/мл.

Таким образом, в некоторых вариантах воплощения изобретение описывает новейшие композиции терапевтических полимерных соединений, содержащих циклодекстрин, разработанных для доставки описанного здесь терапевтического агента. В определенных вариантах воплощения изобретения CDP улучшают стабильность препарата и/или растворимость, и/или снижают токсичность, и/или улучшают эффективность терапевтического агента при использовании *in vivo*. Более того, путем отбора из целого ряда линкерных групп, и/или лигандов-мишеней, скорость высвобождения терапевтического агента от CDP может быть снижена для контролируемого высвобождения.

Данное изобретение описывает различные типы линейных, разветвленных или привитых CDP, при этом терапевтический агент ковалентно связан с полимером. В определенных вариантах воплощения изобретения терапевтический агент ковалентно

присоединен посредством биологически гидролизируемой связи, например, эфира, амида, карбамата или карбоната. Общие стратегии синтеза линейных, разветвленных или привитых содержащих циклодекстрин полимеров (CDP) для нагрузки терапевтическими агентами и, в некоторых случаях, связывания с лигандами, описаны в патентах США No 7270808, 6509323, 7091192, 6884789, публикациях США No. 20040087024, 20040109888 и 20070025952 (содержание всех документов включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки). Как это показано на ФИГ. 1, общие стратегии могут использоваться для получения различных содержащих циклодекстрин полимеров для доставки терапевтических агентов, например, цитотоксических агентов, например, ингибиторов топоизомеразы, например, ингибитора топоизомеразы I (например, камптотецин, иринотекан, SN-38, топотекан, ламеллярин D, луротекан, экзатекан, дифломотекан или их производные) или ингибиторов топоизомеразы II (например, этопозид, тенопозид, амсакрин или их производные), антиметаболического агента (например, антифолат (например, пеметрексед, флоксуридин или ралтитрексед) или конъюгат пиримидина (например, капецитабин, цитарабин или гемцитабин или 5ФУ)), алкилирующего агента, антрациклина, противоопухолевого антибиотика (например, ингибитор HSP90, например, гелданамицин), агента на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин), ингибитора микротрубочек, ингибитора киназы (например, ингибитор серонин/треонин киназы, например, ингибитор mTOR, например, рапамицин) или ингибитора протеасомы. Получаемые CDP изображены графически в виде полимеров на ФИГ. 1 (A)-(L). Как правило, если R может быть представлен терапевтическим агентом или OH, необходимо, чтобы, по меньшей мере, один R в полимере был представлен терапевтическим агентом, например, нагрузка не равна нулю. Как правило, m, n и o, если присутствуют, представлены независимым образом от 1 до 1000, например, от 1 до 500, например, от 1 до 100, например, от 1 до 50, например, от 1 до 25, например, от 10 до 20, например, примерно 14.

В определенных вариантах воплощения изобретения CDP включает линейный и содержащий циклодекстрин полимер, например, остов полимера включает молекулы циклодекстрина. Например, полимер может быть растворим в воде, быть представленным линейным полимером с циклодекстрином, полученным для предоставления, по меньшей мере, одного производного циклодекстрина, модифицированного для несения одного

реакционного сайта в каждом из двух точно установленных положениях, для реакции с производным циклодекстрина с линкером, содержащим точно две реакционные молекулы, способные образовывать ковалентную связь с реакционными сайтами в условиях полимеризации, что способствует реакции реакционных сайтов с реакционными молекулами с образованием ковалентных связей между линкером и производным циклодекстрина, при этом линейный полимер включает чередующиеся единицы производных циклодекстрина и линкеров. С другой стороны, полимер может быть представлен водорастворимым линейным полимером с циклодекстрином с линейным полимерным остовом, и такой полимер включает множество замещенных или незамещенных молекул циклодекстрина и линкерных молекул в линейном остове полимера, при этом каждая молекула циклодекстрина, в отличие от молекулы циклодекстрина на конце полимерной цепи, присоединена к двум указанным линкерным молекулам, и каждая линкерная молекула ковалентно присоединена к двум молекулам циклодекстрина. В еще одном варианте воплощения изобретения полимер представлен водорастворимым линейным полимером с циклодекстрином, включающим множество молекул циклодекстрина, ковалентно связанным вместе множеством линкерных молекул, при этом каждая молекула циклодекстрина, в отличие от молекулы циклодекстрина на конце полимерной цепи, присоединена к двум линкерным молекулам с образованием линейного полимера циклодекстрина.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент включает конъюгат водорастворимого линейного полимера, включающего: молекулы циклодекстрина; сомономеры, которые не содержат молекулы циклодекстрина (сомономеры); и множество терапевтических агентов; при этом конъюгат CDP-терапевтический агент включает, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь и т.д. молекул циклодекстрина и, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь и т.д. молекул сомономеров. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент представлен описанным здесь терапевтическим агентом, например, конъюгат CDP-терапевтический агент представлен конъюгатом CDP-цитотоксический агент, например, конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы, например, конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I (например, конъюгат CDP-камптотецин, конъюгат CDP-иринотекан, конъюгат CDP-SN-38, конъюгат CDP-топотекан, конъюгат CDP-ламеллярин D, конъюгат

CDP-луротекан, частица или композиция, конъюгат CDP-экзатекан, частица или композиция, конъюгат CDP-дифломотекан, частица или композиция, и конъюгаты CDP-ингибитор топоизомеразы I, которые включают производные камптотецина, иринотекана, SN-38, ламеллярина D, луротекана, экзатекана и дифломотекана), конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы II (например, конъюгат CDP-этопозид, конъюгат CDP-тенопозид, конъюгат CDP-амсакрин и конъюгаты CDP-ингибитор топоизомеразы II, которые включают производные этопозида, тенопозида и амсакрина), конъюгат CDP-антиметаболический агент (например, конъюгат CDP-антифолат (например, конъюгат CDP-пеметрексед, конъюгат CDP-флоксуридин, конъюгат CDP-ралтитрексед) или конъюгат CDP-аналог пиримидина (например, конъюгат CDP-капецитабин, конъюгат CDP-цитарабин, конъюгат CDP-гемцитабин, конъюгат CDP-5ФУ)), конъюгат CDP-алкилирующий агент, конъюгат CDP-антрациклин, конъюгат CDP-противоопухолевый антибиотик (например, конъюгат CDP-ингибитор HSP90, например, конъюгат CDP-гелданамицин, конъюгат CDP-танеспимицин или конъюгат CDP-алвеспимицин), конъюгат CDP-агент на основе платины (например, конъюгат CDP-цисплатин, конъюгат CDP-карбоплатин, конъюгат CDP-оксалиплатин), конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек, конъюгат CDP-ингибитор киназы (например, конъюгат CDP-ингибитор серонин/треонин киназы, например, конъюгат CDP-ингибитор mTOR, например, конъюгат CDP-рапамицин) или конъюгат CDP-ингибитор протеасомы (например, конъюгат CDP-молекула, содержащая бороновую кислоту, например, конъюгат CDP-бортезомиб) или конъюгат CDP-иммуномодулятор (например, конъюгат CDP-кортикостероид или конъюгат CDP-аналог рапамицина).

Терапевтический агент может быть присоединен к CDP посредством функциональной группы, такой как гидроксильная группа, или, где это подходит, аминогруппа.

В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим противораковым агентом или противовоспалительным агентом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, четыре молекул циклодекстрина и, по меньшей мере, четыре сомономера чередуются в конъюгате CDP-терапевтический агент. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент отщепляется от указанного конъюгата CDP-терапевтический агент в биологических

условиях для высвобождения терапевтического агента. В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулы циклодекстрина включают линкеры, к которым присоединены терапевтические агенты. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтические агенты присоединены посредством линкеров.

В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает остатки, по меньшей мере, двух функциональных групп, посредством которых осуществляется реакция и присоединение мономеров циклодекстрина. В некоторых вариантах воплощения изобретения функциональные группы, которые могут быть одинаковыми или разными, терминальными или внутренними, каждого сомономера включают аминную, кислотную, имидазольную, гидроксильную, тио, ацил-галидную, -HC=CH-, —C≡C— группу или их производные. В некоторых вариантах воплощения изобретения две функциональные группы являются одинаковыми и расположены на конце предшественника сомономера. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает одну или несколько подвешенных боковых групп с, по меньшей мере, одной функциональной группой, посредством которой происходит реакция и, следовательно, присоединение терапевтического агента. В некоторых вариантах воплощения изобретения функциональные группы, которые могут быть одинаковыми или разными, терминальными или внутренними, боковой подвешенной группы каждого сомономера включают аминную, кислотную, имидазольную, гидроксильную, тиоловую, ацил-галидную, этилен, этиленовую группу или их производные. В некоторых вариантах воплощения изобретения боковая подвешенная группа представленная алкилом с замещенной или не замещенной разветвленной, цикличной или прямой цепью C1-C10 алкил, или арилалкилом, в некоторых случаях включая один или более гетероатомов в цепи или кольце. В некоторых вариантах воплощения изобретения молекула циклодекстрина включает молекулу альфа, бета или гамма циклодекстрина. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент составляет, по меньшей мере, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% или 35% по весу конъюгата CDP-терапевтический агент.

В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает полиэтиленгликоль с молекулярным весом 3400 Да, молекула циклодекстрина включает бета-циклодекстрин, теоретическая максимальная нагрузка терапевтическим агентом, таким как ингибитор топоизомеразы, на конъюгат CDP-терапевтический агент (например, конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы) составляет 25% (например, 20%, 15%, 13% или 10%) по весу,

и терапевтический агент (например, ингибитор топоизомеразы) составляет 4-20% по весу (например, 6-10% по весу) конъюгата CDP-терапевтический агент (например, конъюгата CDP-ингибитор топоизомеразы). В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент (например, ингибитор топоизомеразы) плохо растворим в воде. В некоторых вариантах воплощения изобретения растворимость терапевтического агента (например, ингибитора топоизомеразы) составляет <5 мг/мл при физиологическом значении pH. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент (например, ингибитор топоизомеразы) является гидрофобным соединением с log P>0,4, >0,6, >0,8, >1, >2, >3, >4 или >5.

В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент присоединен к CDP посредством другого соединения (например, линкера).

В некоторых вариантах воплощения изобретения введение конъюгата CDP-терапевтический агент субъекту приводит к высвобождению терапевтического агента в течение периода, по меньшей мере, 6 месяцев. В некоторых вариантах воплощения изобретения введение конъюгата CDP-терапевтический агент субъекту приводит к высвобождению терапевтического агента в течение периода 2 часа, 3 часа, 5 часов, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 15 часов, 20 часов, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 7 дней, 10 дней, 14 дней, 17 дней, 20 дней, 24 дней, 27 дней до месяца. В некоторых вариантах воплощения изобретения после введения конъюгата CDP-терапевтический агент субъекту, скорость высвобождения терапевтического агента зависит преимущественно от скорости гидролиза, в отличие от ферментативного расщепления.

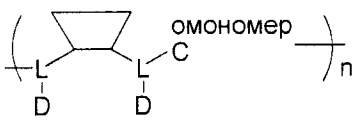
В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент имеет молекулярный вес 10000-500000 Да (например, 20000-300000, 30000-200000 или 40000-200000 или 50000-100000). В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулы циклодекстрина составляют, по меньшей мере, примерно 2%, 5%, 10%, 20%, 30%, 50% или 80% от веса конъюгата CDP-терапевтический агент.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент получают способом, включающим предоставление предшественников молекулы циклодекстрина, модифицированного для присутствия одного реакционного сайта в каждом из двух определенных положений, и реакцию предшественников молекулы циклодекстрина с предшественниками сомономера, имеющими точно две реакционоспособные молекулы,

способные образовывать ковалентную связь с реакционными сайтами в условиях полимеризации, что способствует реакции реакционных центров с реакционными молекулами с образованием ковалентной связи между сомономерами и молекулами циклодекстрина, таким образом, полученный CDP включает чередующиеся единицы молекул циклодекстрина и сомономера. В некоторых вариантах воплощения изобретения предшественники молекул циклодекстрина включены в композицию, и такая композиция по существу не содержит молекулы циклодекстрина, имеющие более двух модифицированных положений с наличием реакционного сайта (например, молекулы циклодекстрина имеют 1, 3, 4, 5, 6 или 7 положений, модифицированных для наличия реакционного сайта).

В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер конъюгата CDP-терапевтический агент включает молекулу, выбранную из группы, включающей: цепь алкилена, ангидрид полисукциниловой кислоты, поли-L-глутаминовую кислоту, полиэтиленимин, олигосахарид и аминокислотную цепь. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер конъюгата CDP-терапевтический агент включает цепь полиэтиленгликоля. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает молекулу, выбираемую из: полигликолевой кислоты и цепи полимолочной кислоты. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает группу гидрокарбилена, при этом одна или несколько метиленовых групп в некоторых случаях замещены группой Y (при условии, что ни одна из групп Y не прилегает друг к другу), при этом каждая группа Y, независимо одна от другой, выбирается, замещается или незамещена арилом, гетероарилом, циклоалкилом, гетероциклоалкила или -O-, C(=X) (при этом X представлен NR_1, O или S), -OC(O)-, -C(=O)O, -NR_1-, -NR_1CO-, -C(O)NR_1-, -$S(O)_n$- (при этом n представлен 0, 1 или 2), -OC(O)-NR_1, -NR_1-C(O)-NR_1-, -$NR_1$1-C(NR_1)-NR_1- и -B(OR_1)-; и R_1, в каждом отдельном случае, представляет H или низший алкил.

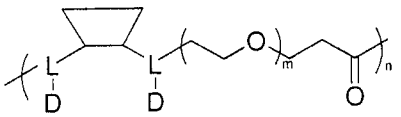
В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент представлен полимером, присоединенным к множеству молекул D по следующей формуле:



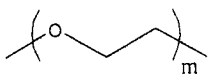
при этом каждый L представлен независимым образом линкером, и каждый D представлен независимым образом терапевтическим агентом, пролекарством, его производным, или отсутствовать; и каждый сомономер представлен независимым образом описанным здесь сомономером, и n представлен, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, при условии, что полимер включает, по меньшей мере, один терапевтический агент и, в некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, два терапевтических агента. В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулярный вес сомономера составляет от примерно 2000 до примерно 5000 Да (например, от примерно 3000 до примерно 4000 Да (например, примерно 3400 Да)).

В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент представлен описанным здесь терапевтическим агентом. Терапевтический агент может быть присоединен к CDP посредством функциональной группы, такой как гидроксильная группа, или, где это подходит, аминогруппа. В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент представлен полимером, присоединенным к множеству молекул D по следующей формуле:



при этом каждый L представлен независимым образом линкером, и каждый D представлен независимым образом терапевтическим агентом, пролекарством, его производным, или отсутствовать, при этом полимер включает, по меньшей мере, один терапевтический агент, а в некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, два терапевтических агента; и

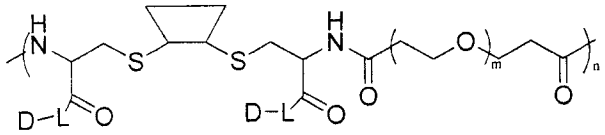
при этом группа 

имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

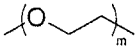
В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент представлен описанным здесь терапевтическим агентом. Терапевтический агент может быть присоединен к CDP посредством функциональной группы, такой как гидроксильная группа, или, где это подходит, аминогруппа. В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

В некоторых вариантах воплощения изобретения менее чем все молекулы L присоединены к молекулам D, обозначая, что в некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, один D отсутствует. В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка молекул D в конъюгате CDP-терапевтический агент составляет от примерно 1 до примерно 50% (например, от примерно 1 до примерно 40%, от примерно 1 до примерно 25%, от примерно 5 до примерно 20% или от примерно 5 до примерно 15%). В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L независимым образом включает аминокислоту или ее производное. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L независимым образом включает множество аминокислот или их производных. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L независимым образом представлен дипептидом или его производным. В одном варианте воплощения изобретения L представлен одним или несколькими следующими веществами: аланин, аргинин, гистидин, лизин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, серин, треонин, аспарагин, глутамин, цистеин, глицин, пролин, изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, тирозин и валин.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент представлен полимером, присоединенным к множеству молекул L-D по следующей формуле:



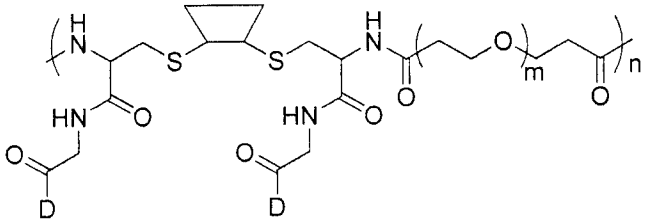
при этом каждый L представлен независимым образом линкером или отсутствует, и каждый D представлен независимым образом описанным здесь терапевтическим агентом,

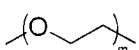
пролекарством, его производным, или отсутствует; и группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да или менее, и n представлен, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20, при условии, что полимер включает, по меньшей мере, один терапевтический агент, а в некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, два терапевтических агента.

В некоторых вариантах воплощения изобретения менее чем все молекулы C(=O) присоединены к молекулам L-D, обозначая, что в некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, один L и/или D отсутствует. В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка молекул L, D и/или L-D в конъюгате CDP-терапевтический агент составляет от примерно 1 до примерно 50% (например, от примерно 1 до примерно 40%, от примерно 1 до примерно 25%, от примерно 5 до примерно 20% или от примерно 5 до примерно 15%). В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L независимым образом представлен аминокислотой или его производным. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L независимым образом представлен глицином или его производным.

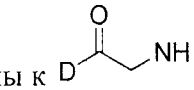
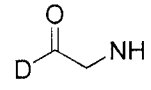
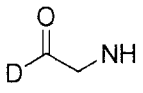
В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент представлен полимером со следующей формулой:



при этом D представлен независимым образом описанным здесь терапевтическим агентом, пролекарством, его производным, или отсутствует, и группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да или менее, и n представлен, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, при условии, что полимер включает, по

меньшей мере, один терапевтический агент, а в некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, два терапевтических агента.

В некоторых вариантах воплощения изобретения менее чем все молекулы C(=O) присоединены к  , и это обозначает, что в некоторых вариантах воплощения изобретения,  отсутствует, при условии, что полимер включает, по меньшей мере, один терапевтический агент, а в некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, два терапевтических агента. В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка молекул  в конъюгате CDP-терапевтический агент составляет от примерно 1 до примерно 50% (например, от примерно 1 до примерно 40%, от примерно 1 до примерно 25%, от примерно 5 до примерно 20% или от примерно 5 до примерно 15%).

В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP-терапевтический агент будет содержать терапевтический агент и, по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент (например, первый и второй терапевтический агенты, при этом первый и второй терапевтический агенты являются разными терапевтическими агентами). Например, описанный здесь терапевтический агент и дополнительные различные препараты от рака, иммуносупрессант, антибиотик или противовоспалительный агент могут быть привиты на полимер посредством соответствующих линкеров. Путем выбора различных линкеров для различных препаратов, высвобождение каждого препарата может быть снижено для достижения максимальной дозы и эффективности.

Циклодекстрины

В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулы циклодекстрина составляют, по меньшей мере, примерно 2%, 5% или 10% по весу, до 20%, 30%, 50% или

даже 80% CDP по весу. В определенных вариантах воплощения изобретения терапевтические агенты или лиганды-мишени составляют, по меньшей мере, примерно 1%, 5%, 10% или 15%, 20%, 25%, 30% или даже 35% по весу CDP. Среднечисловой молекулярный вес (M_n) также может сильно варьировать, однако обычно он попадает в диапазон от примерно 1000 до примерно 500000 дальтон, преимущественно от примерно 5000 до примерно 200000 дальтон, и даже более преимущественно от примерно 10000 до примерно 100000. Более преимущественно, M_n варьирует от примерно 12000 до примерно 65000 дальтон. В определенных вариантах воплощения изобретения M_n варьирует от примерно 3000 до примерно 150000 дальтон. Для отдельного образца взятого полимера может отмечаться широкий диапазон значений молекулярного веса. Например, молекулы из образца могут иметь значения молекулярного веса, которые отличаются на фактор 2, 5, 10, 20, 50, 100 или более, или которые отличаются от среднего молекулярного веса на фактор 2, 5, 10, 20, 50, 100 или более. Типичные молекулы циклодекстрина включают циклические структуры, состоящие по существу из 7-9 молекул олигосахаридом, таких как циклодекстрин и окисленный циклодекстрин. Молекула циклодекстрина в некоторых случаях включает линкерную молекулу, которая образует ковалентную связь между циклической структурой и остовом полимера, преимущественно имеющего от 1 до 20 атомов в цепи, такой как алкильная цепь, включая производные дикарбоновых кислот (такие как производные глутаровой кислоты, производные сукциниловой кислоты и т.п.), и гетероалкильная цепь, такая как цепи олигоэтиленгликоля.

Циклодекстрины представляют собой циклические полисахариды, содержащие встречающиеся в природе единицы D-(+)-глюкопиранозы в связи α-(1,4). Наиболее часто встречающиеся циклодекстрины представлены альфа ((α)-циклодекстринами, бета (β)-циклодекстринами и гамма (γ)-циклодекстринами, которые содержат, соответственно, шесть, семь или восемь единиц глюкопиранозы. В структурном отношении циклическая природа циклодекстрина образует тороидальную или торовидную форму с внутренней аполярной или гидрофобной полостью, вторичные гидроксильные группы расположены на одной стороне тора циклодекстрина, и начальные гидроксильные группы расположены на другой стороне. Таким образом, с использованием (β)-циклодекстрина в качестве образца, очень часто циклодекстрин отображают схематически так, как это показано на ФИГ. 2. Присоединение к

трапеции, представляющей циклодекстрин, отображается только в том случае, когда молекула присоединяется посредством начального гидроксила циклодекстрина, т.е. присоединение отображается в основании трапеции, или отображается в том случае, когда молекула присоединяется посредством вторичного гидроксила циклодекстрина, т.е. присоединение отображается в верхнем основании трапеции. Например, трапеция с двумя молекулами, присоединенными справа и слева в нижнем основании трапеции не указывает на относительное расположение молекул вокруг кольца циклодекстрина. Присоединение молекул может осуществляться по любой глюкопиранозе в кольце циклодекстрина. Типичные относительные позиции двух молекул в кольце циклодекстрина включают следующие: молекулы расположены таким образом, что дериватизация в циклодекстрине происходит на молекулах A и D глюкопиранозы, молекулы расположены таким образом, что дериватизация в циклодекстрина происходит на молекулах A и C глюкопиранозы, молекулы расположены таким образом, что дериватизация в циклодекстрина происходит на молекулах A и F глюкопиранозы, или молекулы расположены таким образом, что дериватизации в циклодекстрине происходит на молекулах A и E глюкопиранозы.

Сторона, на которой расположены вторичные гидроксильные группы, имеет больший диаметр, чем сторона, на которой расположены начальные гидроксильные группы. Данное изобретение предусматривает ковалентные связи молекул циклодекстрина с начальными и/или вторичными гидроксильными группами. Гидрофобная природа внутренней полости циклодекстрина позволяет образовывать комплексы включения по типу «хозяин-гость» различных соединений, например, адамантана. (Comprehensive Supramolecular Chemistry, Volume 3, J.L. Atwood et al., eds., Pergamon Press (1996); T. Cserhati, Analytical Biochemistry, 225:328-332(1995); Husain et al., Applied Spectroscopy, 46:652-658 (1992); FR 2 665 169). Дополнительные способы модификации полимеров описаны в Suh, J. and Noh, Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, *8*, 1327-1330.

В определенных вариантах воплощения изобретения соединения включают молекулы циклодекстрина, при этом, по меньшей мере, одна или множество молекул циклодекстрина конъюгата CDP-терапевтический агент окислены. В определенных вариантах воплощения изобретения молекулы циклодекстрина P чередуются с линкерными молекулами в полимерной цепи.

Сомономеры

Кроме молекулы циклодекстрина, CDP также может включать сомономер, например, описанный здесь сомономер. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер конъюгата CDP-ингибитор топоизомеразы включает молекулу, выбранную из группы, включающей: цепь алкилена, ангидрид полисукциниловой кислоты, поли-L-глутаминовую кислоту, полиэтиленимин, олигосахарид и аминокислотную цепь. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер конъюгата CDP-ингибитор топоизомеразы включает цепь полиэтиленгликоля. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает молекулу, выбираемую из: полигликолевой кислоты и цепи полимолочной кислоты. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает группу гидрокарбилена, при этом одна или несколько метиленовых групп в некоторых случаях замещены группой Y (при условии, что ни одна из групп Y не прилегает друг к другу), при этом каждая группа Y, независимо одна от другой, выбирается, замещается или незамещена арилом, гетероарилом, циклоалкилом, гетероциклоалкила или -O-, C(=X) (при этом X представлен NR_1, O или S), -OC(O)-, -C(=O)O, -NR_1-, -NR_1CO-, -C(O)NR_1-, -$S(O)_n$- (при этом n представлен 0, 1 или 2), -OC(O)-NR_1, -NR_1-C(O)-NR_1-, -$NR_1$1-C(NR_1)-NR_1- и -B(OR_1)-; и R_1, в каждом отдельном случае, представляет H или низший алкил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер может присутствовать и/или включать линкер, такой как описанный здесь линкер.

Линкеры/привязка

Описанные здесь CDP могут включать один или более линкеров. В некоторых вариантах воплощения изобретения линкер может связывать описанный здесь терапевтический агент с CDP. В некоторых вариантах воплощения изобретения, например, при ссылке на линкер, который связывает терапевтический агент с CDP, линкер может указываться как привязка.

В определенных вариантах воплощения изобретения множество линкерных молекул присоединено к терапевтическому агенту или его пролекарству и отщепляются в биологических условиях.

В данной заявке описаны конъюгаты CDP-терапевтический агент, которые включают CDP, ковалентно присоединенный к терапевтическому агенту посредством связей, которые расщепляются в биологических условиях для высвобождения терапевтического агента. В определенных вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент включает терапевтический агент, присоединенный ковалентной связью к полимеру, преимущественно биосовместимому полимеру, посредством привязки, например, линкером, при этом такой линкер включает определяющий избирательность участок и самоциклизующийся участок, который ковалентным образом присоединен к еще одному линкеру, например, между полимером и терапевтическим агентом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения такие терапевтические агенты ковалентно присоединены к CDP посредством функциональных групп, включающих один или несколько гетероатомов, например, гидрокси, тиол, карбокси, амино и амидные группы. Такие группы могут быть ковалентно присоединены к указанным полимерам посредством линкерных групп, как это описано в тексте данной заявки, например, биологически расщепляемых линкерных групп, и/или посредством привязок, таких как линкер, включающий определяющий избирательность участок и самоциклизующийся участок, которые ковалентным образом присоединены друг к другу.

В определенных вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент включает терапевтический агент, присоединенный ковалентной связью к CDP посредством линкера, при этом линкер включает самоциклизующийся участок. В некоторых вариантах воплощения изобретения линкер дополнительно включает определяющий избирательность участок. Таким образом, один аспект изобретения описывает конъюгат полимера, включающий терапевтический агент, присоединенный ковалентным образом к полимеру, преимущественно биосовместимому полимеру, посредством линкера, и такой линкер включает определяющий избирательность участок и самоциклизующийся участок, которые ковалентным образом присоединены друг к другу.

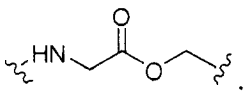
В некоторых вариантах воплощения изобретения определяющий избирательность участок привязан к самоциклизующемуся участку между самоциклизующимся участком и CDP.

В определенных вариантах воплощения изобретения определяющий избирательность участок представляет собой участок, который обеспечивает избирательность расщепления связи между определяющим избирательность участком и самоциклизующимся участком. Такой участок может, например, способствовать ферментативному расщеплению связи между определяющим избирательность участком и самоциклизующимся участком. С другой стороны, такой участок может способствовать расщеплению связи между определяющим избирательность участком и самоциклизующимся участком в кислых условиях или щелочных условиях.

В определенных вариантах воплощения изобретение описывает любую комбинацию из вышеизложенного. Специалисту в данной области будет очевидно, что, например, любой описанный здесь терапевтический агент в комбинации с любым линкером (например, самоциклизирующимся участком, любым определяющим избирательность участком и/или любым описанным здесь терапевтическим агентом) охватываются данным изобретением.

В определенных вариантах воплощения изобретения определяющий избирательность участок выбирают таким образом, что связь расщепляется при кислых условиях.

В некоторых вариантах воплощения изобретения, когда определяющий избирательность участок выбирают таким образом, что связь расщепляется при щелочных условиях, определяющий избирательность участок представлен молекулой аминоалкилкарбонилоксиалкилом. В определенных вариантах воплощения изобретения определяющий избирательность участок имеет структуру



.

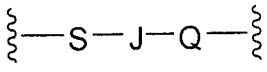
В определенных вариантах воплощения изобретения определяющий избирательность участок выбирают таким образом, что связь расщепляется под действием ферментов, и такой

участок может быть выбран таким образом, чтобы связь расщеплялась отдельным ферментом или классом ферментов. В определенных таких преимущественных вариантах воплощения изобретения определяющий избирательность участок может быть выбран таким образом, что связь расщепляется катепсином, преимущественно катепсином B.

В определенных вариантах воплощения изобретения определяющий избирательность участок включает пептид, преимущественно дипептид, трипептид или тетрапептид. В определенных таких преимущественных вариантах воплощения изобретения пептид представлен дипептидом, который выбирают из KF и FK. В определенных вариантах воплощения изобретения пептид представлен трипептидом, выбираемым из GFA, GLA, AVA, GVA, GIA, GVL, GVF и AVF. В определенных вариантах воплощения изобретения пептид представлен тетрапептидом, выбираемым из GFYA и GFLG, преимущественно GFLG.

В определенных таких вариантах воплощения изобретения пептид, такой как GFLG, выбирают таким образом, что связь между определяющим избирательность участком и самоциклизующимся участком расщепляется катепсином, преимущественно катепсином B.

В определенных вариантах воплощения изобретения определяющий избирательность участок представлен Формулой A:

 (A),

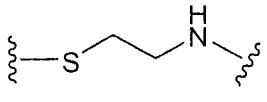
где

S является атомом серы, образуя часть дисульфидного мостика;

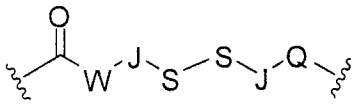
J является замещенным в некоторых случаях гидрокарбилом; и

Q является O или NR^{13}, при этом R^{13} представлен водородом или алкилом.

В определенных вариантах воплощения изобретения J может быть представлен полиэтиленгликолем, полиэтиленом, полиэфиром, алкенилом или алкилом. В определенных вариантах воплощения изобретения J может представлять собой группу гидрокарбилена, включающую одну или несколько метиленовых групп, при этом одна или несколько метиленовых групп в некоторых случаях замещены группой Y (при условии, что ни одна из групп Y не прилегает друг к другу), при этом каждая группа Y, независимо одна от другой, выбирается, замещается или незамещена арилом, гетероарилом, циклоалкилом,

гетероциклоалкила или -O-, C(=X) (при этом X представлен NR^{30}, O или S), --OC(O)-, -C(=O)O, $-NR^{30}-$, $-NR_1CO-$, $-C(O)NR^{30}-$, $-S(O)_n-$ (при этом n представлен 0, 1 или 2), $-OC(O)-NR^{30}$, $-NR^{30}-C(O)-NR^{30}-$, $-NR^{30}-C(NR^{30})-NR^{30}-$ и $-B(OR^{30})-$; и R^{30}, в каждом отдельном случае, представляет H или низший алкил. В определенных вариантах воплощения изобретения J может быть представлен замещенным или незамещенным низшим алкиленом, таким как этилен. Например, определяющий избирательность участок может быть представлен  .

В определенных вариантах воплощения изобретения определяющий избирательность участок представлен Формулой B:

 (B),

где

W представляет собой прямую связь или выбирают из низшего алкила, NR^{14}, S, O;

S представляет собой серу;

J, независимо один от другого, представлен гидрокарбилом или полиэтиленгликолем;

Q является O или NR^{13}, при этом R^{13} представлен водородом или алкилом; и

R^{14} выбирают из водорода и алкила.

В таких определенных вариантах воплощения изобретения J может быть представлен замещенным или незамещенным низшим алкилом, таким как метилен. В таких определенных вариантах воплощения изобретения J может быть представлен арильным кольцом. В определенных вариантах воплощения изобретения арильное кольцо является бензойным кольцом. В определенных вариантах воплощения изобретения W и S находятся в положении 1,2 арильного кольца. В определенных вариантах воплощения изобретения арильное кольцо может быть в некоторых случаях замещено алкилом, алкенилом, алкокси, аралкилом, арилом, гетероарилом, галогеном, -CN, азидо, $-NR^xR^x$, $-CO_2OR^x$, $-C(O)-NR^xR^x$, $-C(O)-R^x$, $-NR^x-C(O)-R^x$, $-NR^xSO_2R^x$, $-SR^x$, $-S(O)R^x$, $-SO_2R^x$, $-SO_2NR^xR^x$, $-(C(R^x)_2)_n-OR^x$,

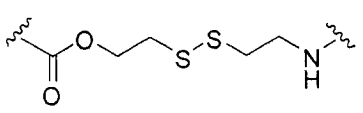
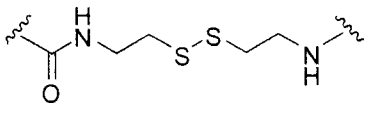
$-(C(R^x)_2)_n-NR^xR^x$ и $-(C(R^x)_2)_n-SO_2R^x$; при этом R^x в каждом отдельном случае представлен H или низшим алкилом; и n в каждом отдельном случае представлен целым числом от 0 до 2.

В определенных вариантах воплощения изобретения арильное кольцо может быть в некоторых случаях замещено алкилом, алкенилом, алкокси, аралкилом, арилом, гетероарилом, галогеном, -CN, азидо, $-NR^xR^x$, $-CO_2OR^x$, $-C(O)-NR^xR^x$, $-C(O)-R^x$, $-NR^x-C(O)-R^x$, $-NR^xSO_2R^x$, $-SR^x$, $-S(O)R^x$, $-SO_2R^x$, $-SO_2NR^xR^x$, $-(C(R^x)_2)_n-OR^x$, $-(C(R^x)_2)_n-NR^xR^x$ и $-(C(R^x)_2)_n-SO_2R^x$; при этом R^x в каждом отдельном случае представлен H или низшим алкилом; и n в каждом отдельном случае представлен целым числом от 0 до 2.

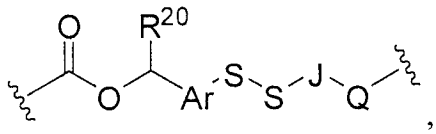
В определенных вариантах воплощения изобретения J в каждом отдельном случае может быть представлен полиэтиленгликолем, полиэтиленом, полиэфиром, алкенилом или алкилом.

В определенных вариантах воплощения изобретения в каждом отдельном случае линкер включает группу гидрокарбилена, включающую одну или несколько метиленовых групп, при этом одна или несколько метиленовых групп в некоторых случаях замещены группой Y (при условии, что ни одна из групп Y не прилегает друг к другу), при этом каждая группа Y, независимо одна от другой, выбирается, замещается или незамещена арилом, гетероарилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом или -O-, C(=X) (при этом X представлен NR^{30}, O или S), --OC(O)-, -C(=O)O, $-NR^{30}-$, $-NR_1CO-$, $-C(O)NR^{30}-$, $-S(O)_n-$ (при этом n представлен 0, 1 или 2), $-OC(O)-NR^{30}$, $-NR^{30}-C(O)-NR^{30}-$, $-NR^{30}-C(NR^{30})-NR^{30}-$ и $-B(OR^{30})-$; и R^{30}, в каждом отдельном случае, представляет H или низший алкил.

В определенных вариантах воплощения изобретения J в каждом отдельном случае представлен замещенным или незамещенным низшим алкиленом. В определенных вариантах воплощения изобретения J в каждом отдельном случае представлен замещенным или незамещенным этиленом.

В определенных вариантах воплощения изобретения определяющий избирательность участок выбирают из  и  .

Определяющий избирательность участок может включать группы со связями, которые расщепляются при определенных условиях, такие как дисульфидные группы. В определенных вариантах воплощения изобретения определяющий избирательность участок включает содержащий дисульфид участок, например, включает арильные и/или алкильные группы, связанные с дисульфидной группой. В определенных вариантах воплощения изобретения определяющий избирательность участок имеет структуру



,

где

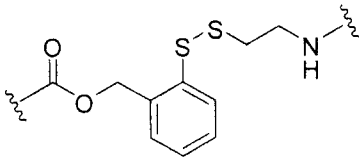
Ar является замещенным или незамещенным бензойным кольцом;

J является замещенным в некоторых случаях гидрокарбилом; и

Q является O или NR^{13},

при этом R^{13} является водородом или алкилом.

В определенных вариантах воплощения изобретения Ar является незамещенным. В определенных вариантах воплощения изобретения Ar представлен 1,2-бензойным кольцом.

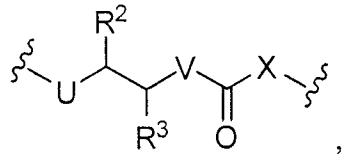
Например, подходящие участки в Формуле B включают:  .

В определенных вариантах воплощения изобретения самоциклизующийся участок выбирают таким образом, чтобы при расщеплении связи между определяющим избирательность участком и самоциклизующимся участком происходила циклизация, приводя к высвобождению терапевтического агента. Такой каскад расщепления-циклизации-высвобождения может возникать последовательно дискретно или по существу одновременно. Таким образом, в определенных вариантах воплощения изобретения может существовать временное и/или пространственное различие между расщеплением и самоциклизацией. Скорость каскада самоциклизации может зависеть от pH, например, основной pH может повышать скорость самоциклизации после расщепления. Самоциклизация может характеризоваться периодом полужизни после введения *in vivo*, который составляет 24 часа,

18 часов, 14 часов, 10 часов, 6 часов, 3 часа, 2 часа, 1 час, 30 минут, 10 минут, 5 минут или 1 минуту.

В таких определенных вариантах воплощения изобретения самоциклизующийся участок может быть выбран таким образом, чтобы после циклизации образовывалось пяти- или шестичленное кольцо, преимущественно пятичленное кольцо. В таких определенных вариантах воплощения изобретения пяти- или шестичленное кольцо включает, по меньшей мере, один гетероатом, выбираемый из кислорода, азота или серы, преимущественно, по меньшей мере, двух, при этом гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. В таких определенных вариантах воплощения изобретения гетероциклическое кольцо содержит, по меньшей мере, один атом азота, преимущественно, два атома. В таких определенных вариантах воплощения изобретения самоциклизующийся участок подвергается циклизации с образованием имидазолидона.

В определенных вариантах воплощения изобретения самоциклизующий участок имеет структуру



,

где

U выбирают из NR^1 и S;

X выбирают из O, NR^5 и S, преимущественно O или S;

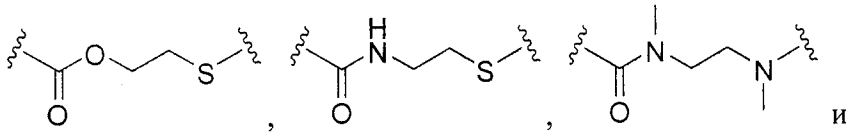
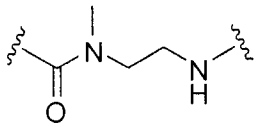
V выбирают из O, S и NR^4, преимущественно O или NR^4;

R^2 и R^3 выбирают независимым образом из водорода, алкила и алкокси; или R^2 и R^3 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо; и

R^1, R^4 и R^5 выбирают независимым образом из водорода и алкила.

В определенных вариантах воплощения изобретения U представлен NR^1 и/или V представлен NR^4, и R^1 и R^4 выбирают независимым образом из метила, этила, пропила и изопропила. В определенных вариантах воплощения изобретения R^1 и R^4 представлены метилом. В определенных вариантах воплощения изобретения R^2 и R^3 представлены водородом. В определенных вариантах воплощения изобретения R^2 и R^3 представлены

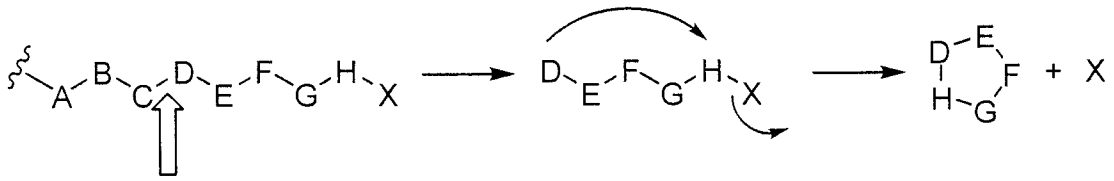
независимым образом алкилом, преимущественно, низшим алкилом. В определенных вариантах воплощения изобретения R^2 и R^3 вместе представляют собой $-(CH_2)_n-$, при этом n является 3 или 4, образуя кольцо циклопентила или циклогексила. В определенных вариантах воплощения изобретения природа R^2 и R^3 может влиять на скорость циклизации самоциклизирующегося участка. В таких определенных вариантах воплощения изобретения будет предполагаться, что скорость циклизации будет больше, когда R^2 и R^3, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо, чем степень циклизации, когда R^2 и R^3 выбирают независимым образом из водорода, алкила и алкокси. В определенных вариантах воплощения изобретения U связан с самоциклизующимся участком.

В определенных вариантах воплощения изобретения самоциклизующийсяучасток выбирают из  , , и  .

В определенных вариантах воплощения изобретения определяющий избирательность участок может связываться с самоциклизующимся участком посредством связей гетероатома карбонила, например, амида, карбамата, карбоната, эфира, тиоэфира и мочевины.

В определенных вариантах воплощения изобретения терапевтический агент ковалентно присоединен к полимеру посредством линкера, и такой линкер включает определяющий избирательность участок и самоциклизующийся участок, которые ковалентно присоединены друг к другу. В определенных вариантах воплощения изобретения самоциклизующийся участок выбирают таким образом, чтобы после расщепления связи между определяющим избирательность участком и самоциклизующимся участком происходила циклизация самоциклизующегося участка, приводя к высвобождению терапевтического агента. В качестве примера: ABC может представлять собой определяющий избирательность участок; и DEFGH может представлять собой самоциклизующийся участок, и ABC может выбираться таким образом, что фермент Y расщепляет связь между C и D. После того, как расщепление связи между C и D

прогрессирует до определенного этапа, произойдет циклизация D в H, что высвобождает терапевтический агент X или его пролекарство.



В определенных вариантах воплощения изобретения конъюгат может дополнительно включать дополнительные инвертирующие компоненты, включая, но не ограничиваясь, другой самоциклизующийся участок или линкер замещающей группы, такой как CO_2 или метоксиметил, которые спонтанно диссоциируют от остатка молекулы после расщепления.

В некоторых вариантах воплощения изобретения линкер может присутствовать и/или включать цепь алкилена, цепь полиэтиленгликоля (ПЭГ), ангидрид полисукцинида, поли-L-глутаминовую кислоту, полиэтиленимин, олигосахарид, аминокислоту (например, глицин или цистеин), аминокислотную цепь или любую другую подходящую связь. В определенных вариантах воплощения изобретения линкерная группа сама по себе может быть стабильна при физиологических условиях, таких как цепь алкилена, или может расщепляться при физиологических условиях, таких как фермент (например, связь содержит пептидную последовательность, являющуюся субстратом для пептидазы), или путем гидролиза (например, связь содержит гидролизируемую группу, такую как эфир или тиоэфир). Линкерные группы могут быть биологически неактивными, такими как ПЭГ, полигликолевая кислота или полимолочная кислота, или могут быть биологически активными, такими как олиго- или полипептид, которые, при расщеплении от молекул, связываются с рецептором, инактивируют фермент и т.д. В науке известны различные олигомерные линкерные группы, которые биологически совместимы и/или биологически разрушаемы, и выбор связи может влиять на окончательные свойства вещества, такие как прочность при имплантации, постепенная деформация или сокращение после имплантации, или постепенное разрушение и абсорбция в организме. Линкерная группа может быть присоединена к участкам путем любой подходящей связи или функциональной группы, включая связь углерод-углерод, эфиры, простые эфиры, амиды, амины, карбонаты, карбаматы, сульфонамиды и т.д.

В определенных вариантах воплощения изобретения линкерная группа (-ы) по данному изобретению может представлять собой группу гидрокарбилена, при этом одна или несколько метиленовых групп в некоторых случаях замещены группой Y (при условии, что ни одна из групп Y не прилегает друг к другу), при этом каждая группа Y, независимо одна от другой, выбирается, замещается или незамещена арилом, гетероарилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом или -O-, C(=X) (при этом X представлен NR_1, O или S), -OC(O)-, -C(=O)O, -NR_1-, -NR_1CO-, -C(O)NR_1-, -$S(O)_n$- (при этом n представлен 0, 1 или 2), -OC(O)-NR_1, -NR_1-C(O)-NR_1-, -NR_1-C(NR_1)-NR_1- и -B(OR_1)-; и R_1, в каждом отдельном случае, представляет H или низший алкил.

В определенных вариантах воплощения изобретения линкерная группа является дериватизированной или недериватизированной аминокислотой (например, глицином или цистеином). В определенных вариантах воплощения изобретения линкерные группы с одной или несколькими терминальными карбоксильными группами могут быть конъюгированы с полимером. В определенных вариантах воплощения изобретения одна или более таких терминальных карбоксильных групп может быть блокирована путем ковалентного присоединения к ним терапевтического агента, молекулы-мишени или молекулы циклодекстрина посредством (тио)эфирной или амидной связи. В еще одних вариантах воплощения изобретения линкерные группы с одной или более терминальными гидроксильными, тиоловыми или аминогруппами могут быть включены в полимер. В преимущественных вариантах воплощения изобретения одна или более таких терминальных гидроксильных групп может быть блокирована путем ковалентного присоединения к ним терапевтического агента, молекулы-мишени или молекулы циклодекстрина посредством (тио)эфирной, амидной, карбонатной, карбаматной, тиокарбонатной или тиокарбаматной связи. В определенных вариантах воплощения изобретения такие (тио)эфирные, амидные, (тио)карбонатные или (тио)карбаматные связи могут быть биологически гидролизируемыми, т.е. способными гидролизироваться в биологических условиях.

В определенных вариантах воплощения изобретения линкерная группа может представлять собой группу гидрокарбилена, при этом одна или несколько метиленовых групп в некоторых случаях замещены группой Y (при условии, что ни одна из групп Y не прилегает

друг к другу), при этом каждая группа Y, независимо одна от другой, выбирается, замещается или незамещена арилом, гетероарилом, циклоалкилом, гетероциклоалкила или -O-, C(=X) (при этом X представлен NR_1, O или S), -OC(O)-, -C(=O)O, -NR_1-, -NR_1CO-, -C(O)NR_1-, -$S(O)_n$- (при этом n представлен 0, 1 или 2), -OC(O)-NR_1, -NR_1-C(O)-NR_1-, -NR_1-C(NR_1)-NR_1-, и -B(OR_1)-; и R_1, в каждом отдельном случае, представляет H или низший алкил.

В определенных вариантах воплощения изобретения линкерная группа, например, между терапевтическим агентом и CDP, включает самоциклизующийся участок. В определенных вариантах воплощения изобретения линкерная группа, например, между терапевтическим агентом и CDP, включает определяющий избирательность участок.

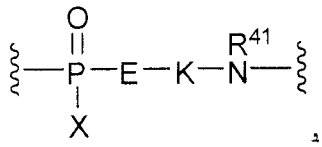
В определенных вариантах воплощения изобретения, как это описано в данной заявке, линкерная группа, например, между терапевтическим агентом и CDP, включает самоциклизующийся участок и определяющий избирательность участок.

В определенных вариантах воплощения изобретения, как это описано в данной заявке, терапевтический агент или лиганд-мишень ковалентно присоединен к линкерной группе посредством биологически гидролизируемой связи (например, эфирной, амидной, карбонатной, карбаматной или фосфатной).

В определенных вариантах воплощения изобретения, как это описано в данной заявке, CDP включает молекулы циклодекстрина, которые чередуются с линкерными молекулами в цепи полимера.

В определенных вариантах воплощения изобретения линкерная молекула присоединяется к терапевтическим агентам или их пролекарствам, которые расщепляются в биологических условиях.

В определенных вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, один линкер, который соединяет терапевтический агент или его пролекарство с полимером, включает группу, представленную формулой



где

P является фосфором;

O является кислородом;

E является кислородом или NR^{40};

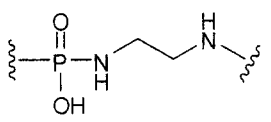
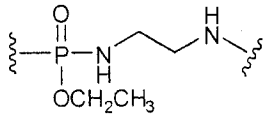
K является гидрокарбилом;

X выбирают из OR^{42} или $NR^{43}R^{44}$; и

R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43} и R^{44} в каждом отдельном случае представлены водородом или замещенным в некоторых случаях алкилом.

В определенных вариантах воплощения изобретения E представлен NR^{40} и R^{40} является водородом.

В определенных вариантах воплощения изобретения K представлен низшим алкиленом (например, этиленом).

В определенных вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, один линкер включает группу, выбираемую из  и  .

В определенных вариантах воплощения изобретения X является OR^{42}.

В определенных вариантах воплощения изобретения линкерная группа включает аминокислоту или пептид, или их производные (например, глицин или цистеин).

В определенных вариантах воплощения изобретения, как это описано в тексте данной заявки, линкер присоединяется к терапевтическому агенту посредством гидроксильной группы. В определенных вариантах воплощения изобретения, как это описано в тексте данной заявки, линкер присоединяется к терапевтическому агенту посредством аминогруппы.

В определенных вариантах воплощения изобретения линкерная группа, которая присоединена к терапевтическому агенту, может включать самоциклизующийся участок, или определяющий избирательность участок, или оба участка. В определенных вариантах воплощения изобретения определяющий избирательность участок представляет собой участок, который обеспечивает избирательность расщепления связи между определяющим

избирательность участком и самоциклизующимся участком. Такой участок может, например, способствовать ферментативному расщеплению связи между определяющим избирательность участком и самоциклизующимся участком. С другой стороны, такой участок может способствовать расщеплению связи между определяющим избирательность участком и самоциклизующимся участком в кислых условиях или щелочных условиях.

В определенных вариантах воплощения изобретения любая линкерная группа может включать самоциклизующийся участок, или определяющий избирательность участок, или оба участка. В определенных вариантах воплощения изобретения определяющий избирательность участок привязан к самоциклизующемуся участку между самоциклизующимся участком и полимером.

В определенных вариантах воплощения изобретения любая линкерная группа может присутствовать независимым образом или включать цепь алкила, цепь полиэтиленгликоля (ПЭГ), ангидрид полисукцинида, поли-L-глутаминовую кислоту, полиэтиленимин, олигосахарид, аминокислотную цепь или любой другой подходящий линкер. В определенных вариантах воплощения изобретения линкерная группа сама по себе может быть стабильна при физиологических условиях, таких как цепь алкила, или может расщепляться при физиологических условиях, таких как фермент (например, связь содержит пептидную последовательность, являющуюся субстратом для пептидазы), или путем гидролиза (например, связь содержит гидролизируемую группу, такую как эфир или тиоэфир). Линкерные группы могут быть биологически неактивными, такими как ПЭГ, полигликолевая кислота или полимолочная кислота, или могут быть биологически активными, такими как олиго- или полипептид, которые, при расщеплении от молекул, связываются рецептором, инактивируют фермент и т.д. В науке известны различные олигомерные линкерные группы, которые биологически совместимы и/или биологически разрушаемы, и выбор связи может влиять на окончательные свойства вещества, такие как прочность при имплантации, постепенная деформация или сокращение после имплантации, или постепенное разрушение и абсорбция в организме. Линкерная группа может быть присоединена к участкам путем любой подходящей связи или функциональной группы, включая связь углерод-углерод, эфиры, простые эфиры, амиды, амины, карбонаты, карбаматы, сульфонамиды и т.д.

В определенных вариантах воплощения изобретения любая линкерная группа может независимым образом представлять собой группу алкила, при этом одна или несколько метиленовых групп в некоторых случаях замещены группой Y (при условии, что ни одна из групп Y не прилегает друг к другу), при этом каждая группа Y, независимо одна от другой, выбирается из арила, гетероарила, карбоциклила, гетероциклила или -O-, C(=X) (при этом X представлен NR^1, O или S), -OC(O)-, -C(=O)O-, -NR^1-, -NR^1CO-, -C(O)NR^1-, -$S(O)_n$- (при этом n представлен 0, 1 или 2), -OC(O)-NR^1-, -NR^1-C(O)-NR^1-, -NR^1-C(NR^1)-NR^1- и -B(OR^1)-; и R^1, в каждом отдельном случае, представляет H или низший алкил.

В определенных вариантах воплощения изобретения данное изобретение описывает CDP, при этом множество терапевтических агентов ковалентно присоединено к полимеру посредством связей, которые расщепляются в биологических условиях для высвобождения терапевтических агентов, как это обсуждается выше, при этом введение полимеру субъекту приводит к высвобождению терапевтического агента в течение периода, по меньшей мере, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 15, 20, 24, 36, 48 или даже 72 часа.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгация терапевтического агента с CDP улучшает растворимость терапевтического агента в воде и, следовательно, биодоступность. В соответствии с этим, в одном варианте воплощения изобретения терапевтический агент имеет log P >0,4, >0,6, >0,8, >1, >2, >3, >4 или даже >5.

CDP-терапевтический агент по данному изобретению преимущественно имеет молекулярный вес в диапазоне от 10000 до 500000; от 30000 до 200000; или даже от 70000 до 150000 Да.

В определенных вариантах воплощения изобретения данное изобретение описывает ослабление скорости высвобождения терапевтического агента путем введения различных линкеров и/или линкерных групп между терапевтическим агентом и полимером. Таким образом, в определенных вариантах воплощения изобретения конъюгаты CDP-терапевтический агент по данному изобретению представляют собой композиции для контролируемой доставки терапевтического агента.

Характеристики конъюгатов CDP-терапевтический агент, частиц или композиций

В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP и/или конъюгат CDP–терапевтический агент, частица или композиция, как это описано в тексте данной заявки, имеет значение полидисперсности менее чем примерно 3, или даже менее чем примерно 2 (например, 1,5, 1,25 или менее).

Один вариант воплощения данного изобретения описывает улучшенную доставку определенных терапевтических агентов путем их ковалентного присоединения с одним или несколькими терапевтическими агентами с CDP. Такая конъюгация может улучшить водную растворимость и, следовательно, биодоступность терапевтического агента.

В определенных вариантах воплощения изобретения, как это описано в тексте данной заявки, конъюгат CDP-терапевтический агент имеет среднее значение молекулярного веса (M_n), составляющее от 1000 до 500000 Да, или от 5000 до 200000 да, или от 10000 до 100000 Да. Другой способ для определения молекулярного веса заключается в использовании гельпроникающей хроматографии («ГПХ»), например, колонки со смешанным сорбентом, растворителя CH_2Cl_2 или HFIP (*гексафторизопропанол*), рассеивающего свет детектора и автономного dn/dc. Науке известны и другие способы.

В определенных вариантах воплощения изобретения, как это описано в тексте данной заявки, конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция является биоразрушаемым или биэродируемым.

В определенных вариантах воплощения изобретения, как это описано в тексте данной заявки, терапевтический агент составляет, по меньшей мере, 3% (например, по меньшей мере, 5%) по весу конъюгата CDP-терапевтический агент или частицы. В определенных вариантах воплощения изобретения терапевтический агент составляет, по меньшей мере, 20% по весу конъюгата CDP-терапевтический агент. В определенных вариантах воплощения изобретения терапевтический агент составляет, по меньшей мере, 5%, 10%, 15% или, по меньшей мере, 20% по весу конъюгата CDP-терапевтический агент или частицы.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент образует частицу, например, наночастицу. Частица может включать множество конъюгатов

CDP-терапевтический агент, например, множество конъюгатов CDP-терапевтический агент, например, конъюгатов CDP-терапевтический агент с одинаковыми терапевтическими агентами или разными терапевтическими агентами. Наночастица может варьировать в размере от 10 до 300 нм в диаметре, например, от 15 до 280, от 30 до 250, от 40 до 200, от 20 до 150, от 30 до 100, от 20 до 80, от 30 до 70, от 40 до 60 или от 40 до 50 нм в диаметре. В одном варианте воплощения изобретения диаметр частицы составляет от 50 до 60 нм, от 20 до 60 нм, от 30 до 60 нм, от 35 до 55 нм, от 35 до 50 нм или от 35 до 45 нм.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент образует комплекс включения. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, содержащий комплекс включения, образует частицу, например, наночастицу. Наночастица может варьировать в размере от 10 до 300 нм в диаметре, например, от 15 до 280, от 30 до 250, от 40 до 200, от 20 до 150, от 30 до 100, от 20 до 80, от 30 до 70, от 40 до 60 или от 40 до 50 нм в диаметре. В одном варианте воплощения изобретения диаметр частицы составляет от 50 до 60 нм, от 20 до 60 нм, от 30 до 60 нм, от 35 до 55 нм, от 35 до 50 нм или от 35 до 45 нм.

В одном варианте воплощения изобретения поверхностный заряд молекулы нейтральный или слабо-отрицательный. В некоторых вариантах воплощения изобретения дзета-потенциал поверхности частицы составляет от примерно -80 мВ до примерно 50 мВ, от примерно -20 мВ до примерно 20 мВ, от примерно -20 мВ до примерно -10 мВ, или от примерно -10 мВ до примерно 0.

Полимерные конъюгаты CDP-терапевтический агент, частицы и композиции по данному изобретению могут использоваться для улучшения растворимости и/или стабильности терапевтического агента, снижать взаимодействия между препаратами, снижать взаимодействие с элементами крови, включая белки плазмы, снижать или элиминировать иммуногенность, защищать терапевтический агент от метаболизма, модулировать кинетику высвобождения препарата, улучшать время циркуляции, улучшать период полувыведения препарата (например, в сыворотке или в избранных тканях, таких как опухоли), снижать токсичность, улучшать эффективность, нормализировать метаболизм терапевтического агента у субъектов различных видов, национальностей и/или рас, и/или обеспечивать направленную доставку в специфические клетки или ткани.

В других вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция может быть представлен гибким или сыпучим материалом. Если используемый CDP является сам по себе сыпучим, композиция CDP по изобретению, даже если она вязкая, не нуждается во включении сыпучего биосовместимого растворителя, хотя могут присутствовать следы или остаточные количества биосовместимых растворителей.

В то время как допускается возможность растворения биоразрушаемого полимера или биологически активного агента в небольшом количестве растворителя, являющегося нетоксичным, с получением повышенного образования аморфного, монолитного распределения или тонкой дисперсии биологический активного агента в сыпучей или жидкостной композиции, преимуществом изобретения является то, что в некоторых вариантах воплощения изобретения для образования жидкостной композиции нет необходимости в использовании растворителя. Более того, использования растворителей следует преимущественно избегать по причине того, что как только композиция полимера, содержащая растворитель, будет полностью или частично введена в организм, растворитель рассеивается или диффундирует из полимера и должен быть переработан и элиминирован организмом, что предполагает дополнительную нагрузку на клиренс организма во время заболевания (и/или другого лечения заболевания) с оказанием определенного воздействия.

Однако если растворитель используют для облегчения смешивания или поддержания сыпучести конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции, он должен быть нетоксичным, в других случаях биосовместимым, и должен использоваться в относительно небольших количествах. Токсические растворители не должны использоваться ни в одном материале, который будет соприкасаться, даже частично, с живым организмом. Такой растворитель также не должен вызывать значительное раздражение кожи или некроз в месте введения.

Примеры подходящих биосовместимых растворителей, при их использовании, включают N-метил-2-пирролидон, 2-пирролидон, этанол, пропиленгликоль, ацетон, метилацетат, этилацетат, метилэтилкетон, диметилформамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, капролактам, олеиновую кислоту или 1-додецилазациклогептанон. Преимущественные растворители включают N-метилпирролидон, 2-пирролидон,

диметилсульфоксид и ацетон по причине их растворяющейся способности и их биосовместимости.

В определенных вариантах воплощения изобретения конъюгаты CDP-терапевтический агент, частицы и композиции растворимы в одном или более общеиспользуемых органических растворителях для облегчения производства и обработки. Общеиспользуемые органические растворители включают такие растворители, как хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан, 2-бутанон, бутилацетат, этилбутират, ацетон, этилацетат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилформамид и диметилсульфоксид.

В определенных вариантах воплощения изобретения конъюгаты CDP-терапевтический агент, частицы и композиции, описанные в тексте данной заявки, при контакте с жидкостями организма подвергаются постепенному разложению. Период жизни биорастворимого полимера *in vivo* зависит, помимо всего прочего, от его молекулярной массы, кристаллической структуры, биостабильности и степени образовании перекрестных связей. В целом, чем больше молекулярный вес, тем выше степень кристаллизации, и чем больше биостабильность, тем медленнее биоразрушение.

Если указанная композиция включает терапевтический агент или другой материал, высвобождение терапевтического агента или другого материала обычно происходит в течение продолжительного или продленного периода в сравнении с высвобождением из изотонического физиологического раствора. Такой профиль высвобождения может приводить к продолжительной доставке (в течение, скажем, от 1до примерно 2000 часов, или, наоборот, от примерно 2 до примерно 800 часов) эффективных количеств (например, от примерно 0,0001 мг/кг/час до примерно 10 мг/кг/час, например, 0,001 мг/кг/час, 0,01 мг/кг/час, 0,1 мг/кг/час, 1,0 мг/кг/час) терапевтического агента или любого другого материала, связанного с полимером.

На требуемую скорость гидролиза конъюгатов CDP-терапевтический агент, частицы и композиции, требуемую мягкость и пластичность образующихся твердых субстратов, скорость и степень высвобождения биоактивного материала может влиять целый ряд факторов. Некоторые такие факторы включают выбор/идентичность различных субъединиц, энантиомерную или диастереомерную чистоту мономерных субъединиц, однородность субъединиц, находящихся в полимере, а также длину полимеру. Например, данное изобретение описывает гетерополимеры с различными видами связей и/или включение

других мономерных элементов в полимер для контроля, например, скорости биоразрушения матрицы.

В качестве дополнительного примера: путем коррекции гидрофобности остова или боковых цепей полимеров при сохранении достаточной способности к биоразрушению для использования относительно любого такого полимера можно получить широкий диапазон скоростей разрушения. Такой результат может быть достигнут путем варьирования различных функциональных групп полимера. Например, приветствуется комбинация гидрофобного остова и гидрофильной связи, что приводит к гетерогенной деградации по причине расщепления, в то время как сохраняется резистентность к проникновению воды.

Для определения скорости высвобождения терапевтического агента или другого материала, нагруженного на конъюгаты CDP-терапевтический агент, частицы или композиции по данному изобретению может использоваться один общепринятый в науке протокол, который включает расщепление любого такого матрикса в растворе ФСБ 0,1 М (pH 7,4) при температуре 37 °C. В целях данного изобретения термин «протокол ФСБ» в контексте данного изобретения относится к такому протоколу.

В определенных случаях скорости высвобождения различных конъюгатов CDP-терапевтический агент, частиц или композиций по данному изобретению могут быть сопоставлены путем подвергания конъюгатов с использованием такого протокола. В определенных случаях может оказаться необходимым обработка полимерных систем одним и тем же самым образом для обеспечения прямого и относительно точного сравнения различных получаемых систем. Например, данное изобретение описывает несколько различных способов по составлению конъюгатов CDP-терапевтический агент, частиц или композиций. Такие сравнения могут указывать, что любой конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция высвобождает включенный материал при скорости от примерно 2 или менее до примерно 1000 или более раз больше, чем для другой полимерной системы.

С другой стороны сравнение может выявить разницу в скорости, которая составляет примерно 3, 5, 7, 10, 25, 50, 100, 250, 500 или 750 раз. Данным изобретением и протоколами скорости высвобождения предусмотрены даже большие различия в значениях скоростей.

В определенных вариантах воплощения изобретения при использовании составления композиции определенным способом скорость высвобождения для конъюгатов CDP-

терапевтический агент, частиц или композиций по данному изобретению может быть представлена как моно- или двухфазная.

Высвобождение любого материала, включенного в матрикс полимера, который часто представлен в виде микросферы, может быть охарактеризовано в определенных случаях по начальной повышенной скорости высвобождения, которая может привести к высвобождению от примерно 5 до примерно 50% или более любого включенного материала, или, с другой стороны, примерно 10, 15, 20, 25, 30 или 40% с последующим снижением амплитуды скорости высвобождения.

Скорость высвобождения любого включенного материала также может охарактеризовываться по количеству такого материала, высвобождаемого в сутки на мг матрицы полимера. Например, в определенных вариантах воплощения изобретения скорость высвобождения может варьировать от примерно 1 нг или менее любого включенного материала в сутки на мг системы полимера до примерно 500 или более нг/сутки/мг. С другой стороны, скорость высвобождения может составлять примерно 0,05, 0,5, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 нг/сутки/мг. В еще других вариантах воплощения изобретения скорость высвобождения любого включенного материала может составлять 10000 нг/сутки/мг, или даже больше. В определенных случаях материалы, включенные и охарактеризованные по таким протоколам скорости высвобождения, могут включать терапевтические агенты, наполнители и другие вещества.

В другом аспекте изобретения скорость высвобождения любого материала из любого конъюгата CDP-CDP-терапевтический агент, частицы или композиции по данному изобретению может быть представлена в виде периода полужизни такого материала в матриксе.

Кроме варианта воплощения изобретения, включающего протоколы для *in vitro* определения скоростей высвобождения, *in vivo* протоколы, в которых в определенных случаях скорости высвобождения для полимерных систем могут быть определены *in vivo*, также предусмотрены данным изобретением. В науке известны и другие анализы, используемые для определения высвобождения любого материала из полимеров данных систем.

Физические структуры конъюгатов CDP-терапевтический агент, частиц и композиций

Конъюгаты CDP-терапевтический агент, частицы и композиции могут иметь различную форму. Например, в определенных вариантах воплощения изобретения конъюгаты CDP-терапевтический агент могут быть представлены в форме микрочастиц или наночастиц. Микросферы обычно включают биоразрушаемый полимерный матрикс, содержащий препарат. Микросферы могут быть образованы с использованием широкого ряда способов, известных специалисту в данной области. Примеры способов получения микросфер включают, но не ограничиваются, следующие: (a) разделение фаз путем эмульгации с последующим испарением органического растворения (включая комплексные способы эмульгации, такие как эмульсии масло в воде, эмульсии вода в масле и эмульсии вода-масло-вода); (b) коацервация-разделение фаз; (c) дисперсия расплава; (d) депонирование на границе раздела фаз; (e) полимеризация *in situ*; (f) сушка распылением и распыление для затвердевания; (g) покрытие воздушной взвесью; и (h) покрытие распылением и установкой. Такие способы, а также свойства и характеристики микросфер описаны, например, в патенте США No. 4438253; патенте США No. 4652441; патенте США No. 5100669; патенте США No. 5330768; патенте США No. 4526938; патенте США No. 5889110; патенте США No. 6034175; и Европейском патенте 0258780 (описание всех документов включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки).

Для получения микросфер может использоваться несколько способов, в зависимости от необходимого применения носителей для доставки. Подходящие способы включают, но не ограничиваются, сушку распылением, лиофилизацию, сушку воздухом, сушку вакуумом, сушку в кипящем слое, измельчение, ко-преципитацию и сверхкритическую флюидную экстракцию. В случае использования сушки распылением, лиофилизации, сушки воздухом, сушки в вакууме, сушки в кипящем слое и сверхкритической флюидной экстракции, компоненты (стабилизирующий полиол, биоактивный материал, буферы и т.д.) вначале растворяют или суспендируют в водных условиях. В случае использования измельчения, компоненты смешивают в сухой форме и измельчают с использованием любого известного в науке способа. В случае использования ко-преципитации, компоненты смешивают в органических условиях и подвергают обработке, как это описано ниже. Сушка распылением может использоваться для нагрузки стабилизирующего полиола биоактивным материалом. Компоненты смешивают в водных условиях и высушивают с использованием сверхточных

форсунок с получением равномерных и одинаковых капель в сушильной камере. Подходящие машины для сушки распылением включают, но не ограничиваются, сушилки распылением Buchi, NIRO, APV и Lab-plant с использованием в соответствии с инструкциями производителя.

Форма микрочастиц и наночастиц может быть определена путем сканирующей электронной микроскопии. Наночастицы со сферической формой используют в определенных вариантах воплощения изобретения для циркуляции по кровотоку. При желании частицы могут быть получены с использованием известных способов и преобразованы в частицы с другой формой, которая более удобна для отдельного применения.

Кроме внутриклеточной доставки терапевтического агента, также возможно, чтобы наночастицы конъюгатов CDP-терапевтический агент, такие как микрочастицы или наночастицы, могли подвергаться эндоцитозу, предоставляя доступ к клетке. Частота такого процесса эндоцитоза с большей вероятностью будет зависеть от размера любой частицы. В одном варианте воплощения изобретения поверхностный заряд частицы нейтральный или слабо-отрицательный. В некоторых вариантах воплощения изобретения дзета–потенциал поверхности частицы составляет от примерно -80 мВ до примерно 50 мВ, например, от примерно -40 мВ до примерно 30 мВ, например, от примерно -20 мВ до примерно 30 мВ.

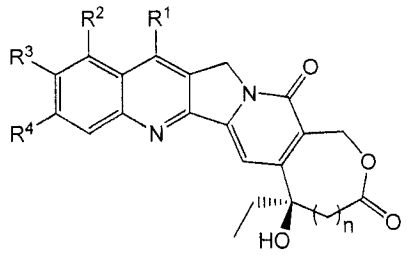
Типичные конъюгаты CDP-терапевтический агент

В тексте данной заявки представлено описание конъюгатов полимера, содержащего циклодекстрин («CDP»), и терапевтического агента, при этом к CDP ковалентно присоединено один или несколько терапевтических агентов (например, напрямую или посредством линкера). Такие конъюгаты циклодекстринсодержащий полимер («CDP»)-терапевтический агент полезны в качестве носителей для доставки терапевтического агента и могут улучшать стабильность терапевтического агента и растворимость при использовании *in vivo*. Конъюгат CDP-терапевтический агент может включать терапевтический агент, таким образом, что конъюгат CDP-терапевтический агент может использоваться для лечения аутоиммунного заболевания или рака. В одном варианте воплощения изобретения терапевтический агент в конъюгате CDP-терапевтический агент представлен

цитотоксическим агентом или иммуномодулятором. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент представлен конъюгатом CDP-цитотоксический агент, например, конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы, например, конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I (например, конъюгат CDP-камптотецин, конъюгат CDP-иринотекан, конъюгат CDP-SN-38, конъюгат CDP-топотекан, конъюгат CDP-ламеллярин D, конъюгат CDP-луротекан, частица или композиция, конъюгат CDP-экзатекан, частица или композиция, конъюгат CDP-дифломотекан, частица или композиция, и конъюгаты CDP-ингибитор топоизомеразы I, которые включают производные камптотецина, иринотекана, SN-38, ламеллярина D, луротекана, экзатекана и дифломотекана), конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы II (например, конъюгат CDP-этопозид, конъюгат CDP-тенопозид, конъюгат CDP-амсакрин и конъюгаты CDP-ингибитор топоизомеразы II, которые включают производные этопозида, тенопозида и амсакрина), конъюгат CDP-антиметаболический агент (например, конъюгат CDP-антифолат (например, конъюгат CDP-пеметрексед, конъюгат CDP-флоксуридин, конъюгат CDP-ралтитрексед) или конъюгат CDP-аналог пиримидина (например, конъюгат CDP-капецитабин, конъюгат CDP-цитарабин, конъюгат CDP-гемцитабин, конъюгат CDP-5ФУ)), конъюгат CDP-алкилирующий агент, конъюгат CDP-антрациклин, конъюгат CDP-противоопухолевый антибиотик (например, конъюгат CDP-ингибитор HSP90, например, конъюгат CDP-гелданамицин, конъюгат CDP-танеспимицин или конъюгат CDP-алвеспимицин), конъюгат CDP-агент на основе платины (например, конъюгат CDP-цисплатин, конъюгат CDP-карбоплатин, конъюгат CDP-оксалиплатин), конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек, конъюгат CDP-ингибитор киназы (например, конъюгат CDP-ингибитор серонин/треонин киназы, например, конъюгат CDP-ингибитор mTOR, например, конъюгат CDP-рапамицин) или конъюгат CDP-ингибитор протеасом.

В одном варианте воплощения изобретения цитотоксические агенты включают ингибиторы топоизомеразы, например, ингибитор топоизомеразы I (например, камптотецин, иринотекан, SN-38, топотекан, ламеллярин D, луротекан, экзатекан, дифломотекан и их производные), ингибитор топоизомеразы II (например, этопозид, тенопозид, амсакрин и их производные).

В одном варианте воплощения изобретения ингибитор топоизомеразы в конъюгате CDP-ингибитор топоизомеразы, частице или композиции представлен камптотецином или производным камптотецина. Например, производные камптотецина могут иметь следующую структуру:



где

R^1 представлен H, OH, замещенным в некоторых случаях алкилом (например, замещенным в некоторых случаях NR^a_2 или OR_a или SiR^a_3) или SiR^a_3; или R^1 и R^2 могут быть объединены с образованием замещенного в некоторых случаях 5-8-членного кольца (например, замещенного в некоторых случаях NR^a_2 или OR^a);

R^2 представлен H, OH, NH_2, галогеном, нитро, замещенным в некоторых случаях алкилом (например, замещенным в некоторых случаях NR^a_2 или OR^a, NR^a_2, $OC(=O)NR^a_2$ или $OC(=O)OR^a$);

R^3 представлен H, OH, NH_2, галогеном, нитро, NR^a_2, $OC(=O)NR^a_2$ или $OC(=O)OR^a$;

R^4 представлен H, OH, NH_2, галогеном, CN или NR^a_2; или R^3 и R^4, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо (например, образуя кольцо, включающее $-OCH_2O-$ или $-OCH_2CH_2O-$);

каждый R^a представлен независимым образом H или алкилом; или два R^a, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членное кольцо (например, содержащее в некоторых случаях O или NR^b);

R^b представлен H или замещенным в некоторых случаях алкилом (например, замещенным в некоторых случаях OR^c или NR^c_2);

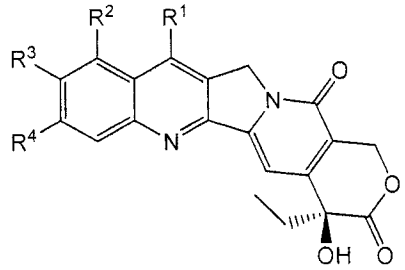
R^c представлен H или алкилом; или два R^c, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членное кольцо; и

n = 0 или 1.

В одном варианте воплощения изобретения R^1, R^2, R^3 и R^4 производного камптотецина представлены H, и n составляет 0.

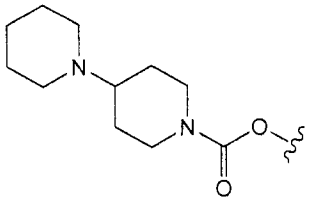
В одном варианте воплощения изобретения R^1, R^2, R^3 и R^4 производного камптотецина представлены H, и n составляет 1.

В некоторых вариантах воплощения изобретения камптотецин или производное камптотецина является соединением с нижеприведенной формулой.



В одном варианте воплощения изобретения R^1 производного камптотецина представлен H, R^2 представлен $-CH_2N(CH_3)_2$, R^3 представлен –OH, R^4 представлен H; и n составляет 0.

В одном варианте воплощения изобретения R^1 производного камптотецина представлен $-CH_2CH_3$, R^2 представлен H, R^3 представлен следующим:



, R^4 представлен H, и n составляет 0.

В одном варианте воплощения изобретения R^1 производного камптотецина представлен $-CH_2CH_3$, R^2 представлен H, R^3 представлен –OH, R^4 представлен H; и n составляет 0.

В одном варианте воплощения изобретения R^1 производного камптотецина представлен *трет*-бутилдиметилсилилом, R^2 представлен H, R^3 представлен –OH, R^4 представлен H; и n составляет 0.

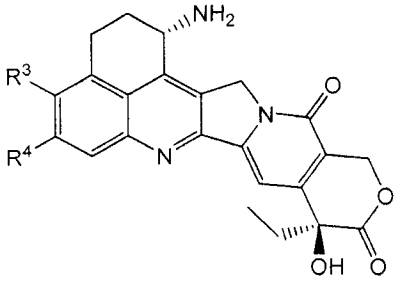
В одном варианте воплощения изобретения R^1 производного камптотецина представлен *трет*-бутилдиметилсилилом, R^2 представлен водородом, R^3 представлен –OH, R^4 представлен водородом; и n составляет 1.

В одном варианте воплощения изобретения R^1 производного камптотецина представлен *трет*-бутилдиметилсилилом, R^2, R^3 и R^4 производного камптотецина представлены H, и n составляет 0.

В одном варианте воплощения изобретения R^1 производного камптотецина представлен *трет*-бутилдиметилсилилом, R^2, R^3 и R^4 представлены H, и n составляет 1.

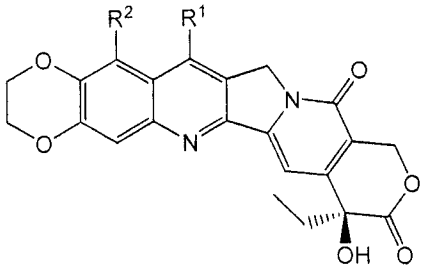
В одном варианте воплощения изобретения R^1 производного камптотецина представлен $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ и R^2, R^3 и R^4 представлены H.

В одном варианте воплощения изобретения R^1 и R^2 производного камптотецина соединены с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием замещенного в некоторых случаях кольца. В одном варианте воплощения изобретения R^1 и R^2 производного камптотецина соединены с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием замещенного 6-членного кольца. В одном варианте воплощения изобретения производное камптотецина имеет следующую формулу:

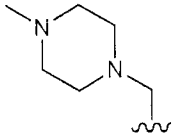


. В одном варианте воплощения изобретения R^3 представлен метилом и R^4 представлен фтором.

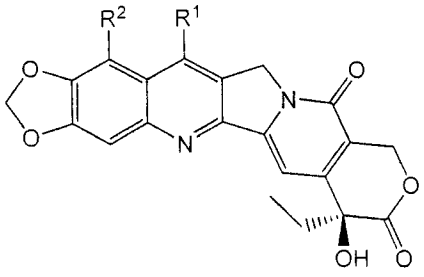
В одном варианте воплощения изобретения R^3 и R^4 соединены с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием замещенного в некоторых случаях кольца. В одном варианте воплощения изобретения R^3 и R^4 соединены с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 6-членного гетероцикличного кольца. В одном варианте воплощения изобретения производное камптотецина имеет следующую формулу:

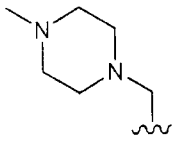


. В одном варианте воплощения изобретения R^1 представлен:

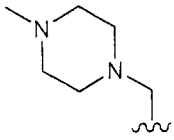
 и R^2 представлен водородом.

В одном варианте воплощения изобретения производное камптотецина имеет следующую формулу:

 . В одном варианте воплощения изобретения R^1 представлен:

 и R^2 представлен водородом.

В одном варианте воплощения изобретения R^1 представлен:

 ; R^2 представлен H, R^3 представлен метилом, R^4 представлен хлором; и n составляет 1.

В одном варианте воплощения изобретения R^1 представлен $-CH=NOC(CH_3)_3$, R^2, R^3 и R^4 представлены H и n составляет 0.

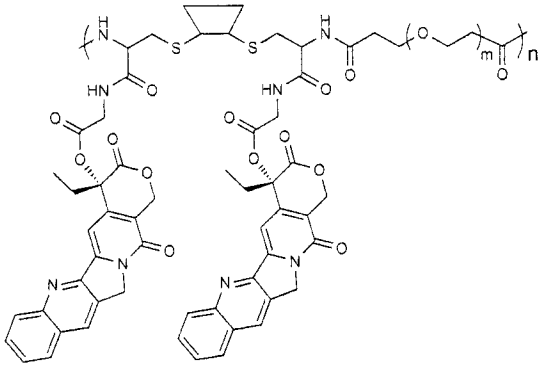
В одном варианте воплощения изобретения R^1 представлен $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, R^2, R^3 и R^4 представлены H и n составляет 0.

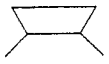
В одном варианте воплощения изобретения R^1 и R^2 представлены H, R^3 и R^4 представлены фтором и n составляет 1.

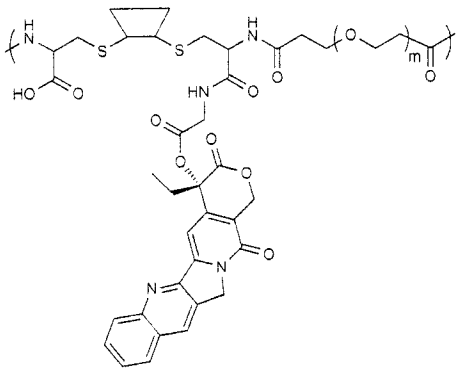
В одном варианте воплощения изобретения каждый R^1, R^3 и R^4 представлены H, R^2 представлен NH_2, и n составляет 0.

В одном варианте воплощения изобретения каждый R^1, R^3 и R^4 представлены H, R^2 представлен NO_2, и n составляет 0.

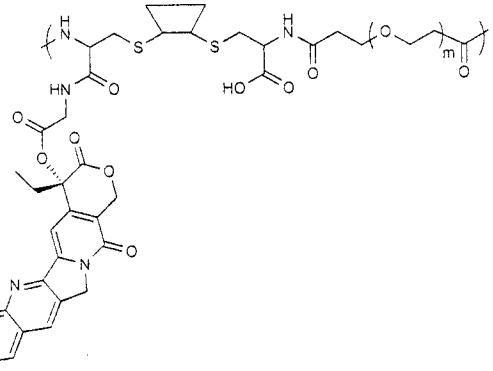
В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I представлен конъюгатом CDP-камптотецин, например, как это указано ниже,

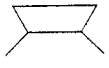


при этом  представляет собой циклодекстрин; n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I, например, конъюгат CDP-камптотецин, нагружен не полностью, например, один или несколько сайтов связывания, например, остатки цистеина, не связаны с ингибитором топоизомеразы I, например, молекулой камптотецина, например, глициновой связи камптотецина, например, конъюгат CDP-камптотецин включает одну или несколько субъединиц, имеющих представленную ниже формулу



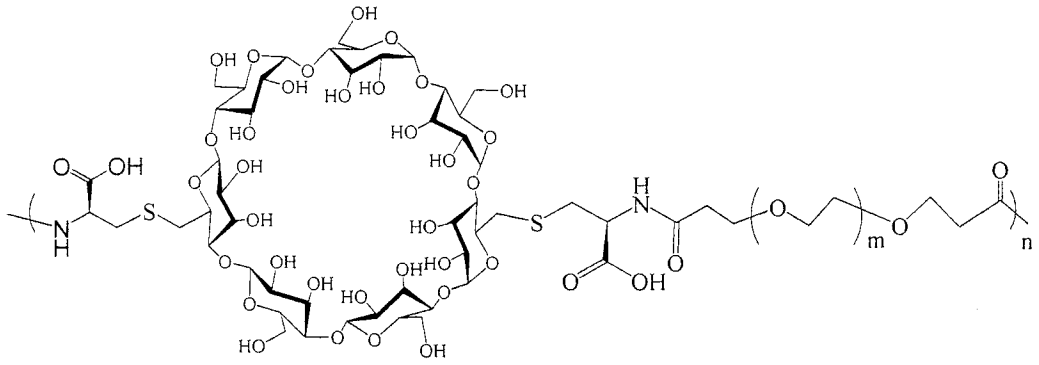
или

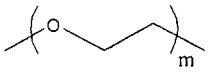


при этом  представляет циклодекстрин; m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до

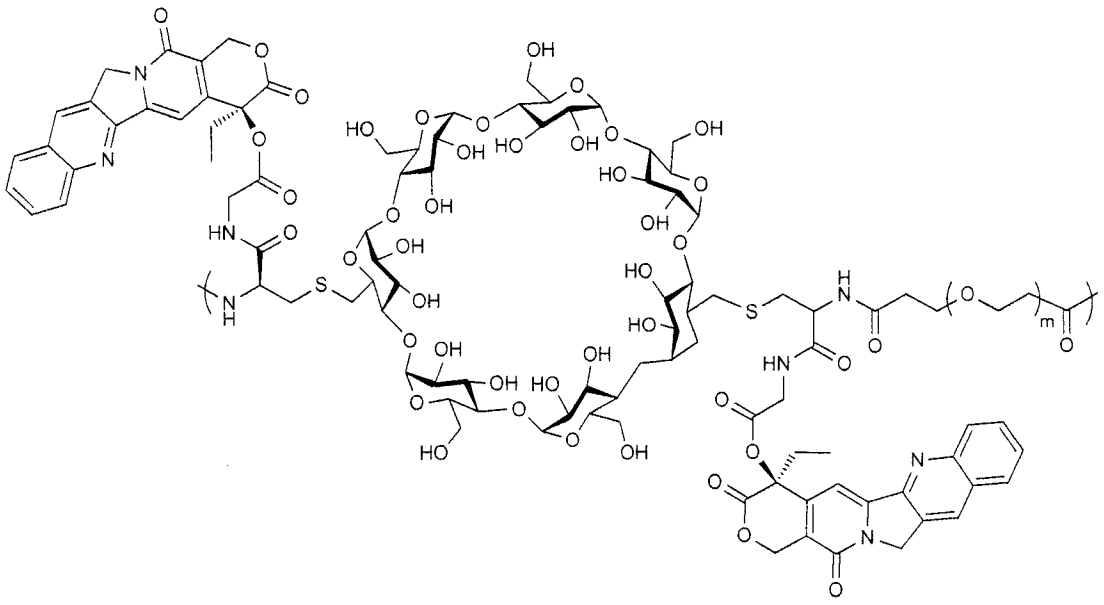
70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I, частица или композиция, например, конъюгат CDP-камптотецин, частица или композиция, включает смесь полностью нагруженных и частично нагруженных субъединиц CDP-ингибитор топоизомеразы I в конъюгатах, например, конъюгатах CDP-камптотецин.

В одном варианте воплощения изобретения CDP является содержащим циклодекстрин полимером, указанным ниже (а также на ФИГ. 3):



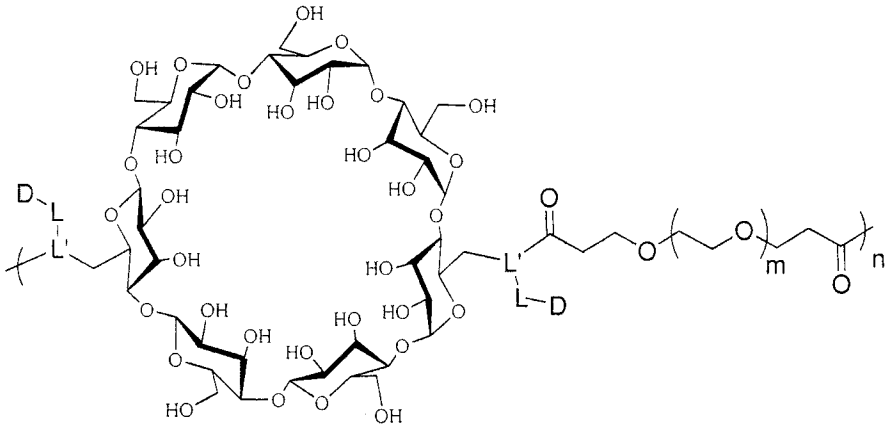
при этом группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20. Следует отметить, что таксан конъюгирован с CDP посредством молекул карбоновой кислоты полимера, как это указано выше. Полная нагрузка таксаном CDP не требуется. В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 молекул карбоновых кислот остаются несвязанными с таксаном после конъюгации (например, множество молекул карбоновых кислот остаются непрореагировавшими).

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I включает субъединицу

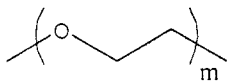


при этом m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40).

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы представлен полимером со следующей формулой:



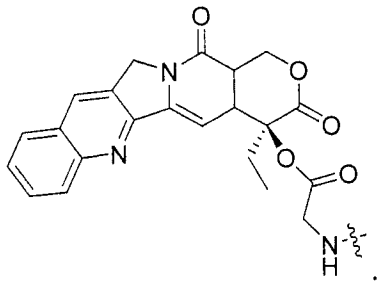
при этом L и L' в каждом отдельном случае представлен линкером, связью или -OH и D в каждом отдельном случае представлен ингибитором топоизомеразы, таким как камптотецин («CPT»), производным камптотецина или отсутствовать, и

при этом группа  имеет значение Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20, при условии, что, по меньшей мере, один D представлен CPT или производным камптотецина. В

некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, 2 молекулы D представлены CPT и/или производным камптотецина.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L'в каждом случае представлен цистеином. В некоторых вариантах воплощения изобретения цистеин присоединен к циклодекстрину через дисульфидную связь. В некоторых вариантах воплощения изобретения цистеин присоединен к содержащему участок ПЭГ полимеру посредством амидной связи.

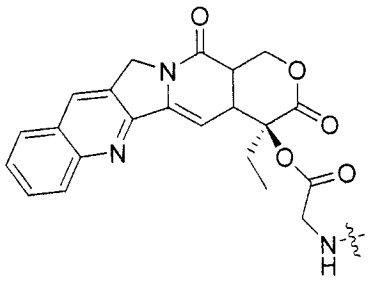
В некоторых вариантах воплощения изобретения L представлен линкером (например, аминокислотой, такой как глицин). В некоторых вариантах воплощения изобретения L отсутствует. В некоторых вариантах воплощения изобретения D-L вместе образуют



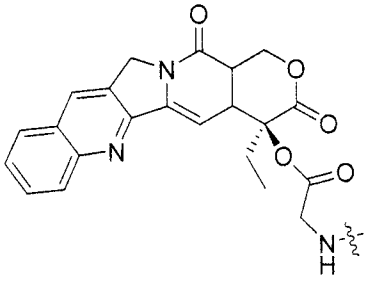
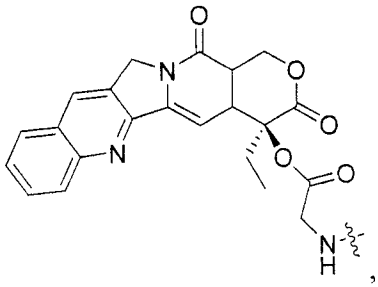
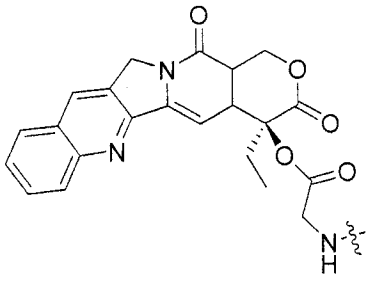
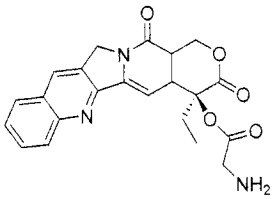
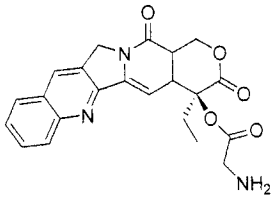
.

В некоторых вариантах воплощения изобретения множество молекул D отсутствует в одном и том же положении полимера, а соответствующий L представлен -OH.

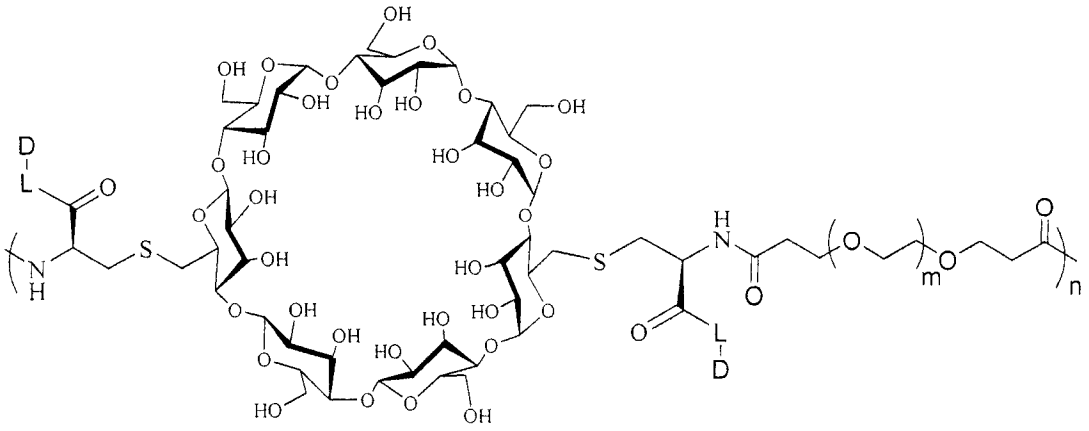
В некоторых вариантах воплощения изобретения менее чем все молекулы C(=O) в остатке цистеина в остове полимера присоединены к



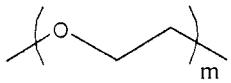
обозначая,

что в некоторых вариантах воплощения изобретения  отсутствует в одном или нескольких положениях остова полимера, при условии, что полимер включает, по меньшей мере, один  , и в некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, две молекулы  . В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка молекул  в конъюгате CDP-ингибитор топоизомеразы составляет от примерно 1 до примерно 50% (например, от примерно 1 до примерно 40%, от примерно 1 до примерно 25%, от примерно 5 до примерно 20% или от примерно 5 до примерно 15%, например, от примерно 6 до примерно 10%). В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка  в CDP составляет от примерно 6% до примерно 10% по весу всего полимера.

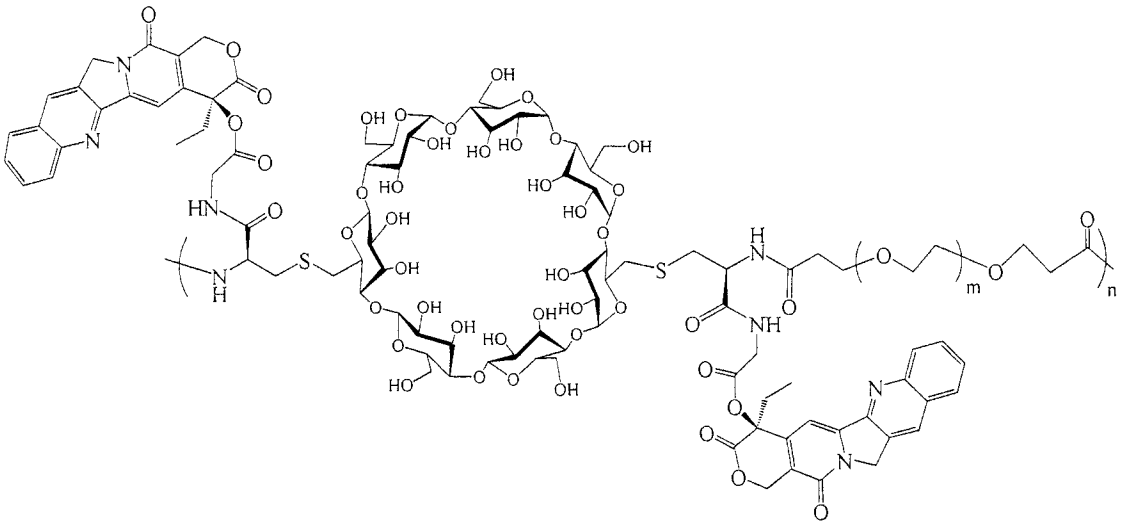
В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы представлен полимером со следующей формулой:



при этом L в каждом отдельном случае представлен линкером, связью или -OH и D в каждом отдельном случае представлен камптотецином («CPT»), производным камптотецина или отсутствовать, и

при этом группа  имеет значение Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20, при условии, что, по меньшей мере, один D представлен CPT или производным камптотецина. В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, 2 молекулы D представлены CPT и/или производным камптотецина.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-камптотецин представлен указанным ниже соединением, обозначаемым в тексте данной заявки как «CRLX101». В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-камптотецин может иметь один или несколько сайтов связывания, например, остаток цистеина, не связанный с CDP, например, как это описано ниже:



В представленной выше структуре:

m = примерно 77 или молекулярный вес молекулы ПЭГ составляет от примерно 3060 до примерно 3740 (например, примерно 3400) Да;

n = составляет от примерно 10 до примерно 18 (например, примерно 14);

молекулярный вес остова полимера (т.е. полимера за вычетом CPT-гли, что приводит к образованию молекул цистеина, имеющих несвязанные -C(O)OH) составляет от примерно 48 до примерно 8500 Да;

полидисперсность остова полимера менее чем примерно 2,2; и

нагрузка CPT на остов полимера составляет от примерно 6 до примерно 13% по весу, при этом 13% является теоретическим максимумом, обозначая, в некоторых случаях, что один или более остатков цистеина имеют несвязанные -C(O)OH (т.е. отсутствует CPT-гли).

В некоторых вариантах воплощения изобретения полидисперсность компонента ПЭГ в указанной выше структуре составляет менее чем примерно 1,1.

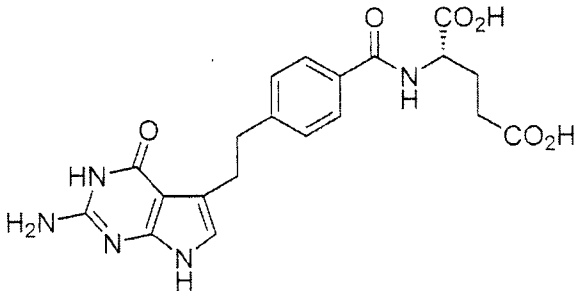
В некоторых вариантах воплощения изобретения описанный здесь конъюгат CDP-камптотецин имеет терминальную аминокислоту и/или терминальную карбоновую кислоту.

В одном варианте воплощения изобретения ингибитор топоизомеразы в конъюгате CDP-ингибитор топоизомеразы, частице или композиции представлен ингибитором

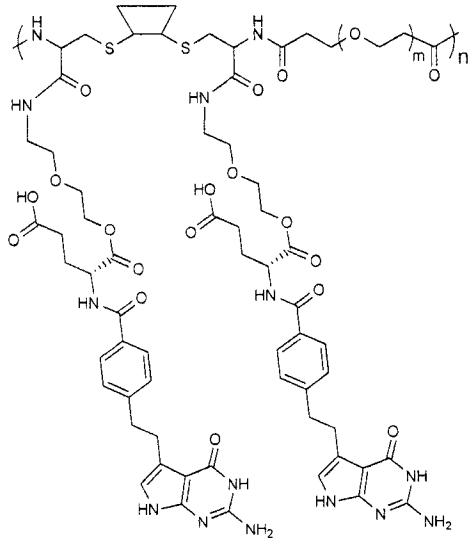
топоизомеразы II, например, этопозидом (Топозар® или Вепесид®), тенипозидом (Вумон®), амсакрином и их производными.

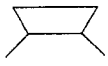
В одном варианте воплощения изобретения терапевтический агент в конъюгате CDP-терапевтический агент представлен цитотоксическим агентом, таким как антиметаболический агент. В некоторых вариантах воплощения изобретения антиметаболический агент в конъюгате CDP-антиметаболический агент, частице или композиции представлен антиметаболическим агентом, включая, без ограничения, антагонисты фолиевой кислоты (также указываемые здесь как антифолаты), аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезаминазы): метотрексат (Реуматрекс®, Трексалл®), 5-фторурацил (Адруцил®, Эфудекс® или Фторплекс®), флоксуридин (FUDF®), цитарабин (Цитозар-U® или Тарабин PFS), 6-меркаптопурин (Пури-Нетол®)), 6-тиогуанин (Тиогуанин Таблоид®), флударабина фосфат (Флудара®), пентостатин (Нипент®), пеметрексед (Алимта®), ралтитрексед (Томудекс®), кладрибин (Леустатин®), клофарабин (Клофарекс®, Клолар®), меркаптопурин (Пури-Нетол®), капецитабин (Кселода®), неларабин (Арранон®), азацитидин (Видаза®) и гемцитабин (Гемзар®). Преимущественные антиметаболиты включают, например, 5-фторурацил (5ФУ) (Адруцил®, Эфудекс® или Фтороплекс®), флоксуридин (FUDF®), капецитабин (Кселода®), пеметрексед (Алимта®), ралтитрексед (Томудекс®) и гемцитабин (Гемзар®).

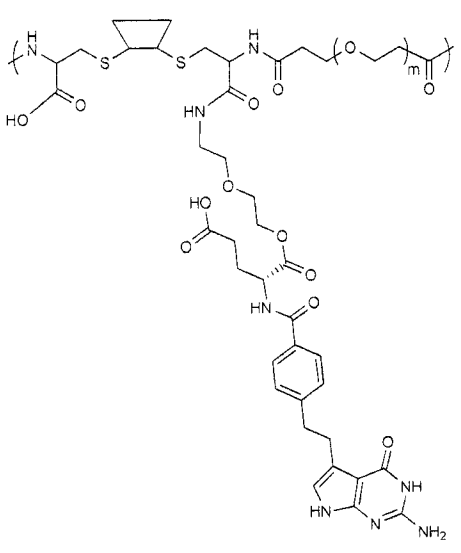
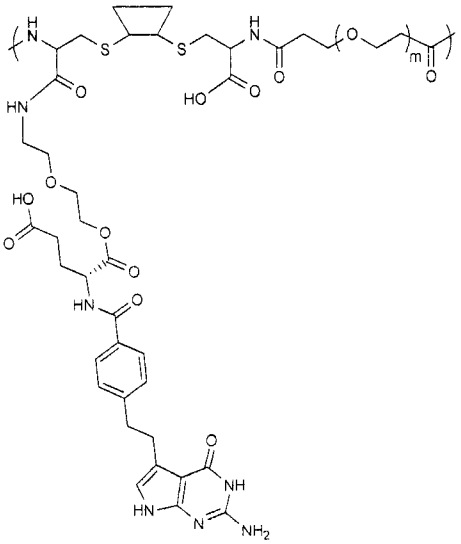
В одном варианте воплощения изобретения антиметаболический агент в конъюгате CDP-антиметаболический агент представлен антифолатом, например, конъюгатом CDP-антифолат, частица или композиция. В преимущественных вариантах воплощения изобретения антифолат в конъюгате CDP-антифолат, частице или композиции представлен пеметрекседом или производным пеметрекседа. Например, пеметрексед имеет следующую структуру:



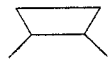
В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-антифолат представлен конъюгатом CDP-пеметрексед, например,



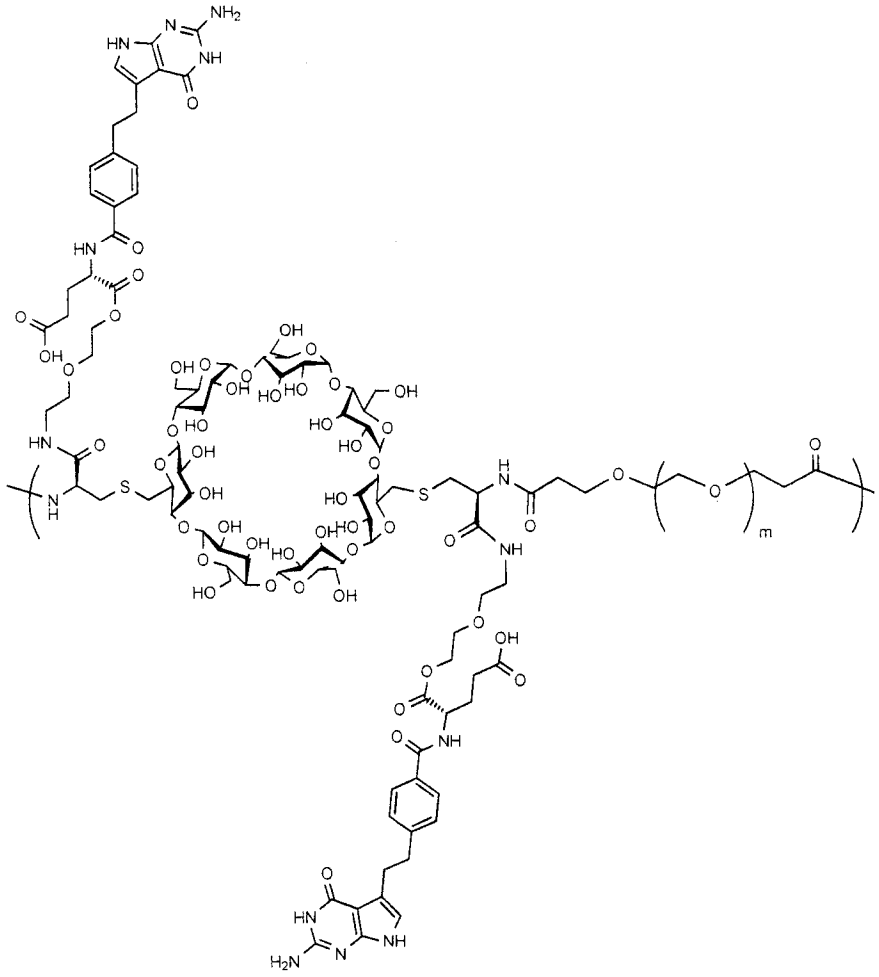
при этом  представляет собой циклодекстрин; n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-антифолат, например, конъюгат CDP-пеметрексед, нагружен не полностью, например, один или несколько сайтов связывания, например, остатки цистеина, не связаны с антифолатом, например, молекулой пеметрекседа, например, аминной связи пеметрекседа, например, конъюгат CDP-пеметрексед включает одну или несколько субъединиц, имеющих представленных ниже формулу

или

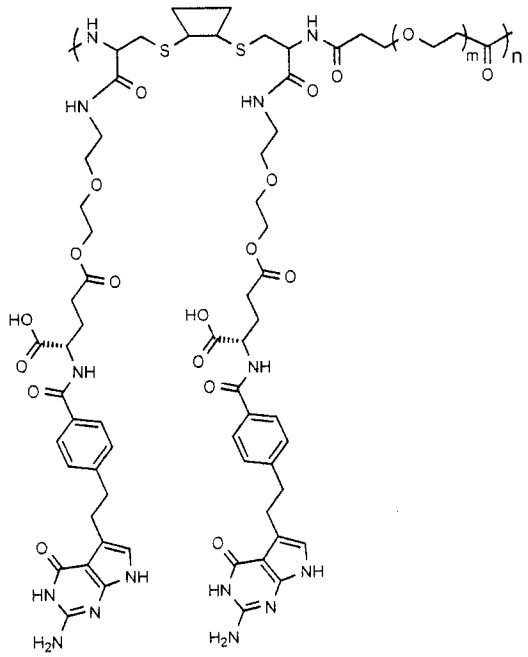
при этом  представляет циклодекстрин и m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-антифолат, частица или композиция, например, конъюгат CDP-пеметрексед, частица или композиция, включает смесь полностью нагруженных и частично нагруженных субъединиц CDP-аналог антифолата в конъюгатах, например, конъюгатах CDP-пеметрексед.

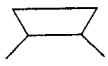
В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-пеметрексед включает субъединицу

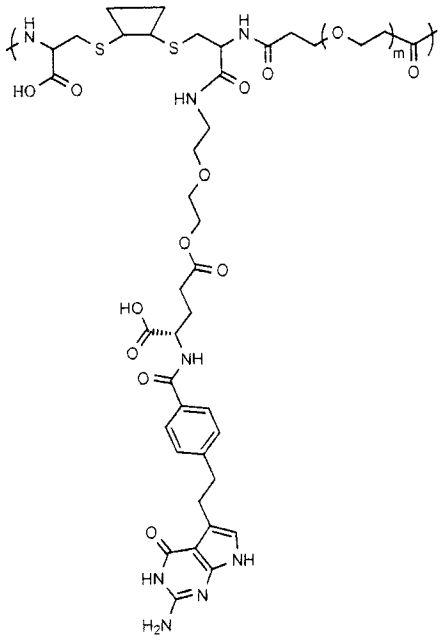


при этом m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40).

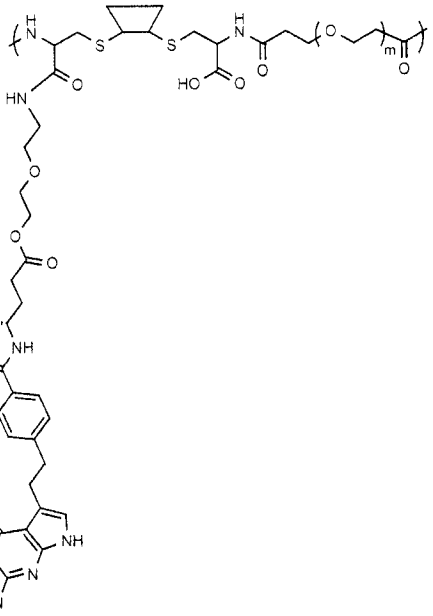
В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-антифолат представлен конъюгатом CDP-пеметрексед, например,

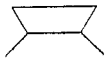


при этом  представляет собой циклодекстрин; n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-антифолат, например, конъюгат CDP-пеметрексед, нагружен не полностью, например, один или несколько сайтов связывания, например, остатки цистеина, не связаны с антифолатом, например, молекулой пеметрекседа, например, аминной связи пеметрекседа, например, конъюгат CDP-пеметрексед включает одну или несколько субъединиц, имеющих представленных ниже формулу

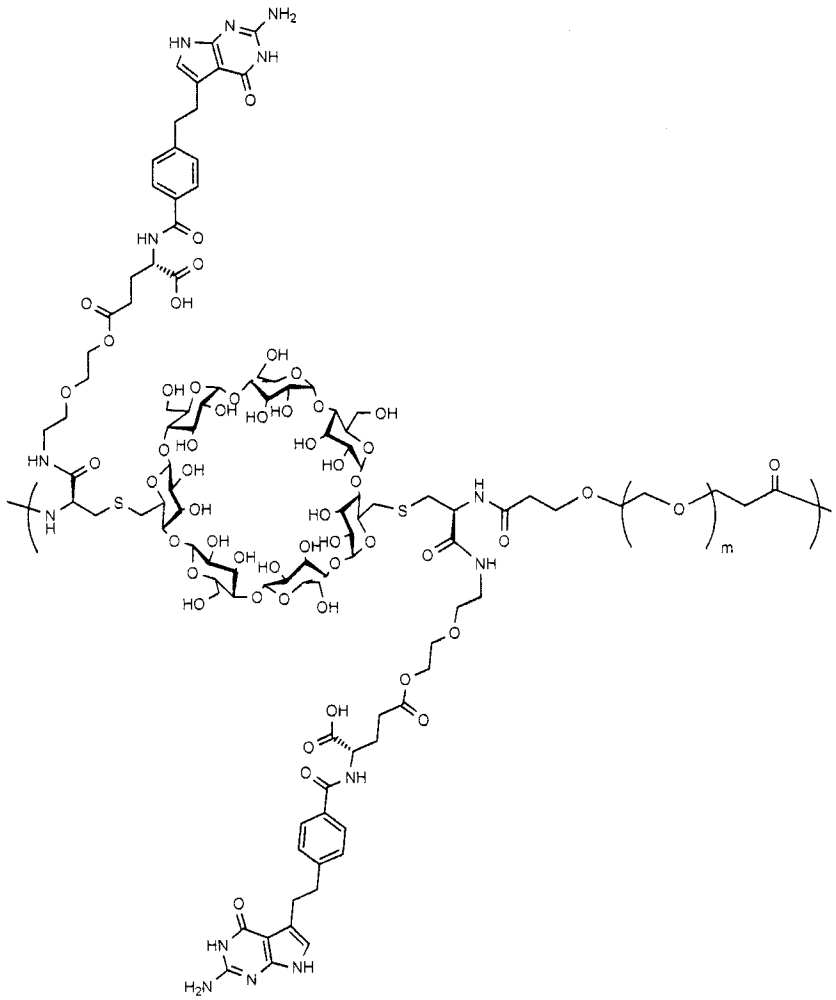


или



при этом  представляет циклодекстрин и m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-антифолат, частица или композиция, например, конъюгат CDP-пеметрексед, частица или композиция, включает смесь полностью нагруженных и частично нагруженных субъединиц CDP-аналог антифолата в конъюгатах, например, конъюгатах CDP-пеметрексед.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-пеметрексед включает субъединицу



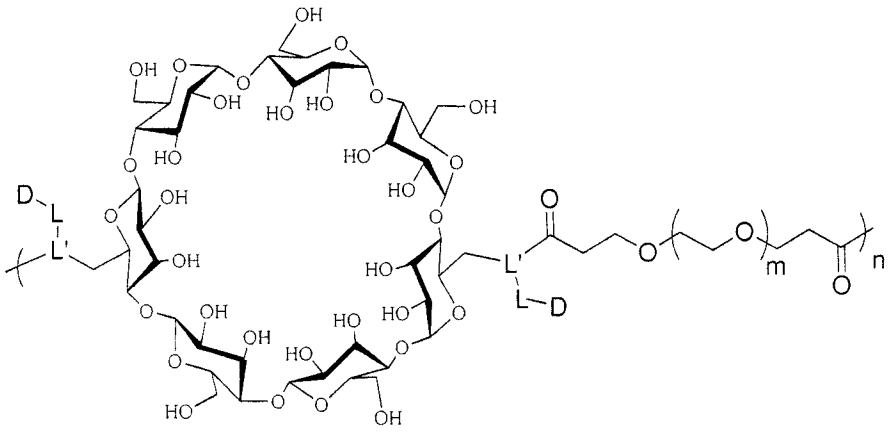
при этом m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). Конъюгаты CDP-пеметрексед могут быть получены с использованием многих различных комбинаций компонентов, описанных в тексте данной заявки. Например, в данной заявке описаны различные комбинации циклодекстринов (например, бета-циклодекстрин), сомономеров (например, сомономеров, включающих ПЭГ), линкеров, связывающих циклодекстрины и сомономеры, и/или линкеров, привязывающих пеметрексед к CDP.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-пеметрексед образует частицу, например, наночастицу. Описанные здесь композиции включают конъюгат CDP-пеметрексед или множество конъюгатов CDP-пеметрексед. Композиция также может включать частицу или множество описанных здесь частиц.

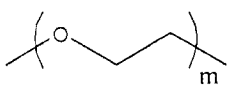
В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-пеметрексед образует частицу, например, наночастицу. Наночастица может варьировать в размере от 10 до 300 нм в диаметре, например, от 15 до 280, от 30 до 250, от 40 до 200, от 20 до 150, от 30 до 100, от 20 до 80, от 30 до 70, от 40 до 60 или от 40 до 50 нм в диаметре. В одном варианте воплощения изобретения диаметр частицы составляет от 50 до 60 нм, от 20 до 60 нм, от 30 до 60 нм, от 35 до 55 нм, от 35 до 50 нм или от 35 до 45 нм.

В одном варианте воплощения изобретения поверхностный заряд молекулы нейтральный или слабо-отрицательный. В некоторых вариантах воплощения изобретения дзета-потенциал поверхности частицы составляет от примерно -80 мВ до примерно 50 мВ, от примерно -20 мВ до примерно 20 мВ, от примерно -20 мВ до примерно -10 мВ, или от примерно -10 мВ до примерно 0.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-пеметрексед представлен полимером со следующей формулой:

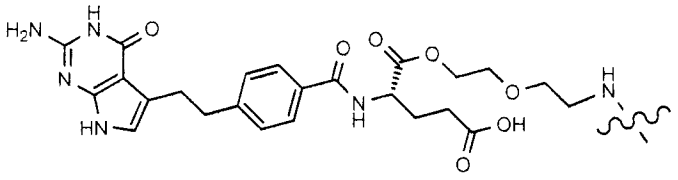


при этом L и L' в каждом отдельном случае представлен линкером, связью или -OH и D в каждом отдельном случае представлен пеметрекседом, производным пеметрекседа или отсутствовать, и

при этом группа  имеет значение Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20, при условии, что, по меньшей мере, один D представлен пеметрекседом или производным пеметрекседа. В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, 2 молекулы D представлены пеметрекседом и/или производным пеметрекседа.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L'в каждом случае представлен цистеином. В некоторых вариантах воплощения изобретения цистеин присоединен к циклодекстрину через сульфидную связь. В некоторых вариантах воплощения изобретения цистеин присоединен к содержащему участок ПЭГ полимеру посредством амидной связи.

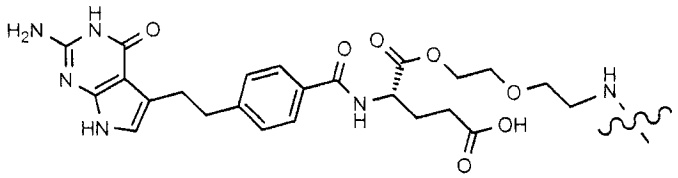
В некоторых вариантах воплощения изобретения L представлен линкером (например, аминосвязью). В некоторых вариантах воплощения изобретения L отсутствует. В некоторых вариантах воплощения изобретения D-L вместе образуют



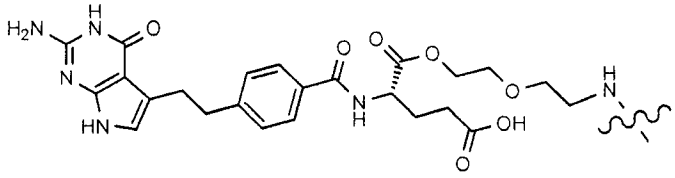
.

В некоторых вариантах воплощения изобретения множество молекул D отсутствует в одном и том же положении полимера, а соответствующий L представлен -OH.

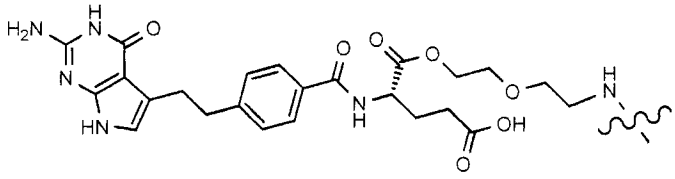
В некоторых вариантах воплощения изобретения менее чем все молекулы C(=O) в остатке цистеина в остове полимера присоединены к



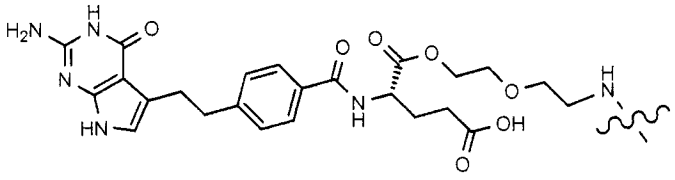
обозначая, что в некоторых вариантах воплощения изобретения



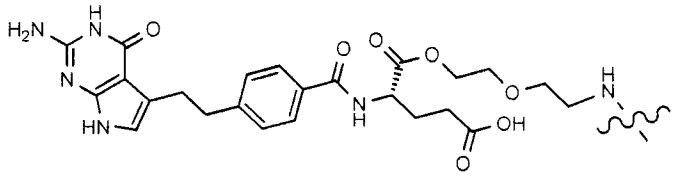
отсутствует в одном или нескольких положениях остова полимера, при условии, что полимер включает, по меньшей мере, один



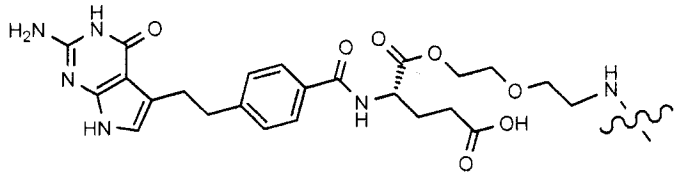
, и в некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, две молекулы



. В некоторых вариантах воплощения

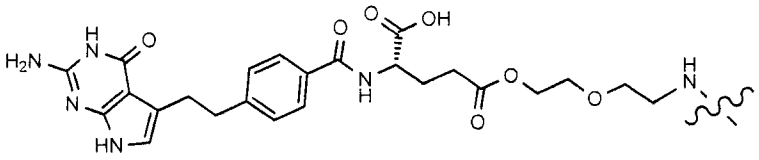


изобретения нагрузка молекул в конъюгате CDP-пеметрексед составляет от примерно 1 до примерно 50% (например, от примерно 1 до примерно 40%, от примерно 1 до примерно 25%, от примерно 5 до примерно 20% или от примерно 5 до примерно 15%, например, от примерно 6 до примерно 10%). В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка



в CDP составляет от примерно 6% до примерно 10% по весу всего полимера.

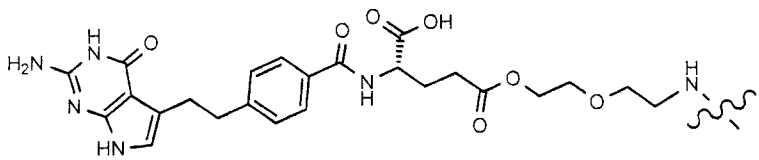
В некоторых вариантах воплощения изобретения L представлен линкером (например, аминосвязью). В некоторых вариантах воплощения изобретения L отсутствует. В некоторых вариантах воплощения изобретения D-L вместе образуют



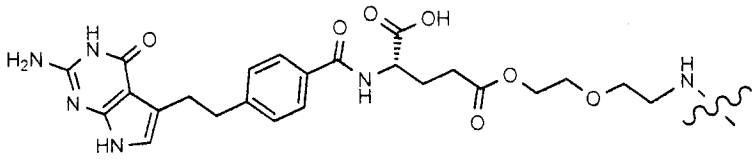
.

В некоторых вариантах воплощения изобретения множество молекул D отсутствует в одном и том же положении полимера, а соответствующий L представлен -OH.

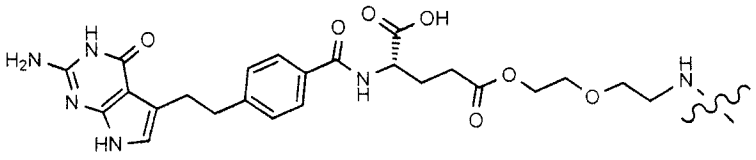
В некоторых вариантах воплощения изобретения менее чем все молекулы C(=O) в остатке цистеина в остове полимера присоединены к



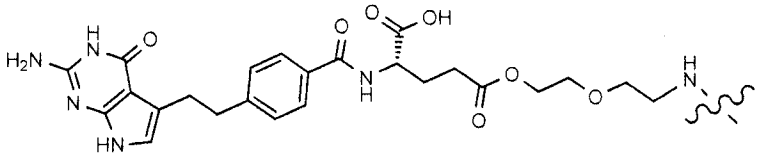
обозначая, что в некоторых



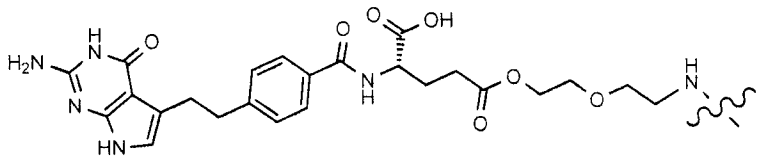
вариантах воплощения изобретения отсутствует в одном или нескольких положениях остова полимера, при условии, что полимер



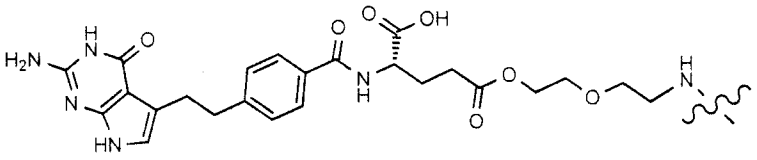
включает, по меньшей мере, один , и в некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, две молекулы



. В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка молекул

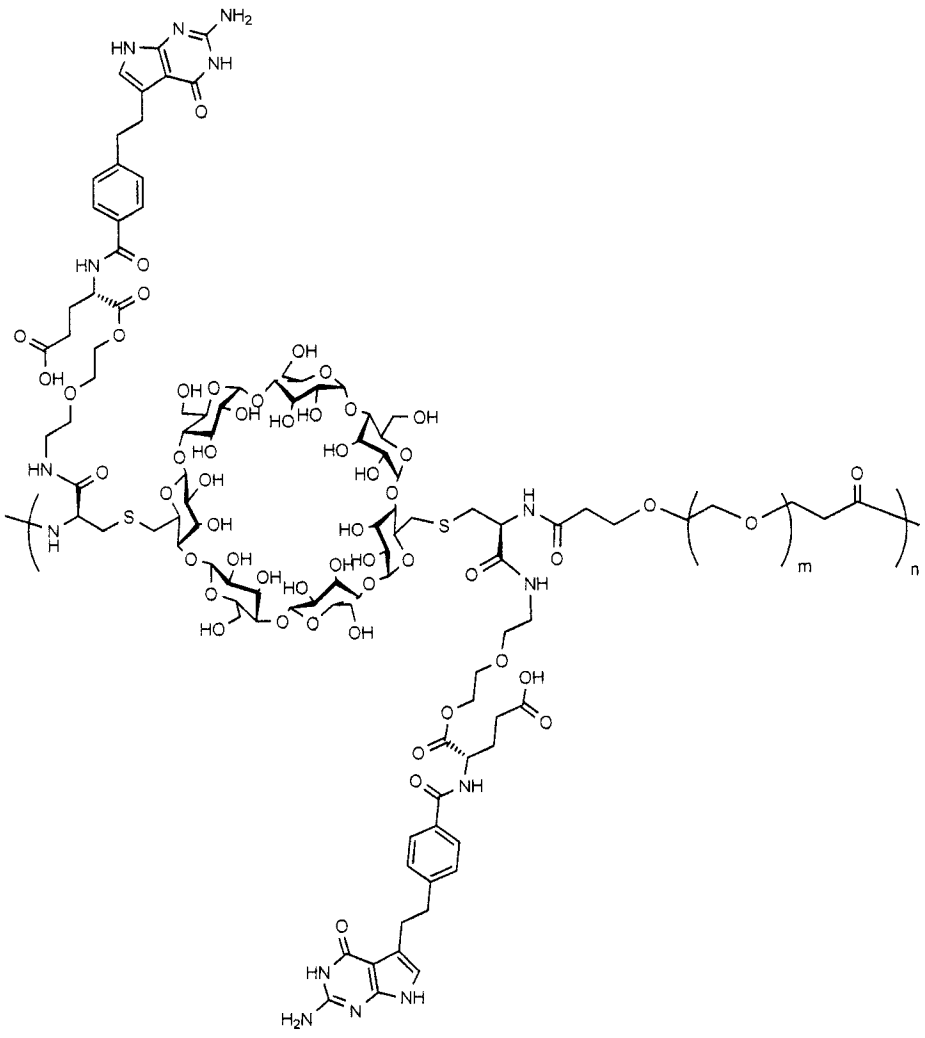


в конъюгате CDP-пеметрексед составляет от примерно 1 до примерно 50% (например, от примерно 1 до примерно 40%, от примерно 1 до примерно 25%, от примерно 5 до примерно 20% или от примерно 5 до примерно 15%, например, от примерно 6 до примерно 10%). В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка

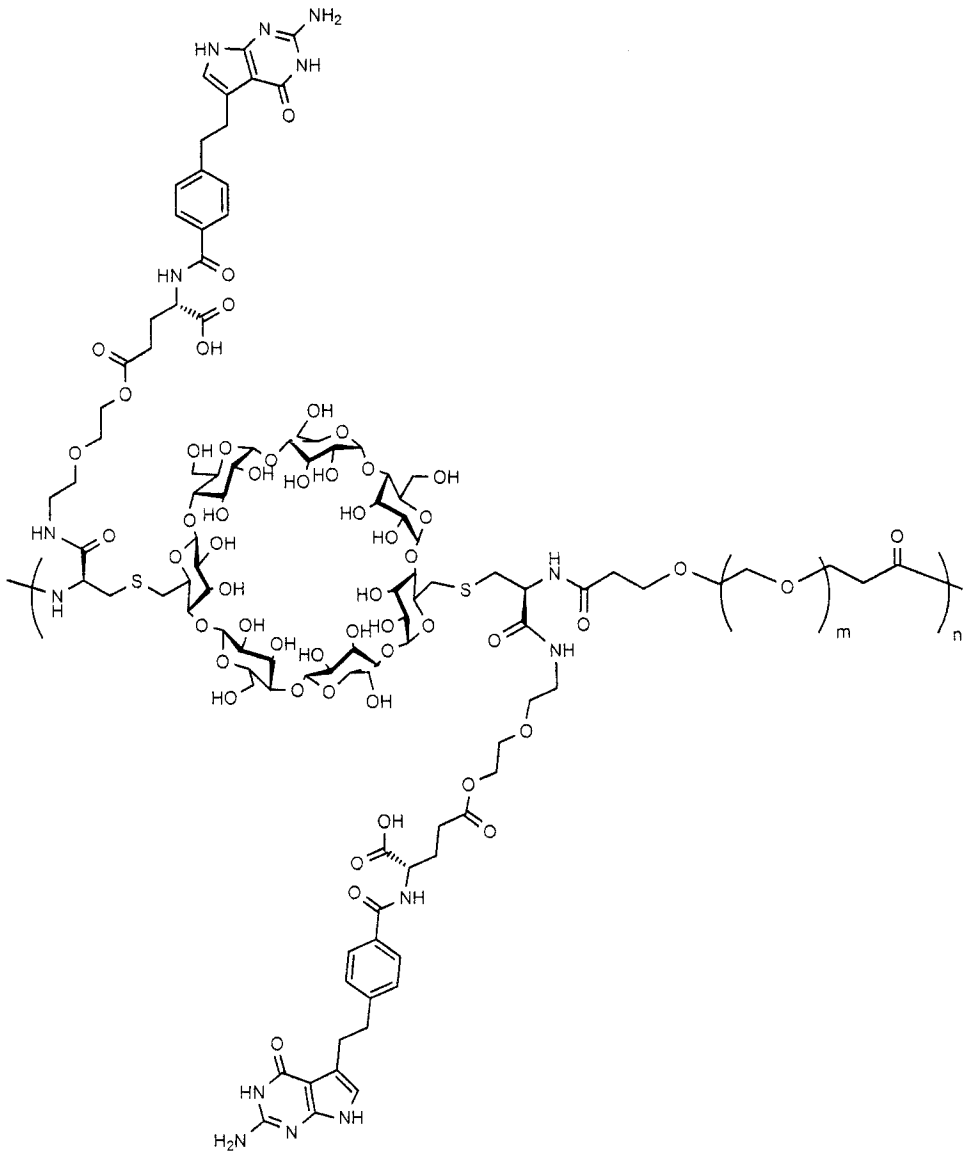


в CDP составляет от примерно 6% до примерно 10% по весу всего полимера.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-пеметрексед представлен полимером со следующей формулой:



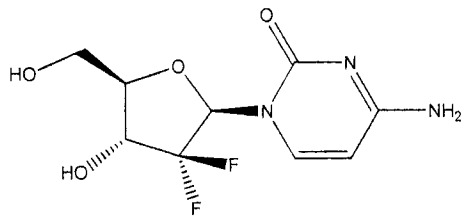
при этом m и n представлены указанными выше значениями, и менее чем все участки C(=O) цистеина остова полимера заняты, как это указано выше, пеметрексед-эфиром, однако имеются несвязанные кислоты, обозначая, что теоретическая нагрузка полимера составляет менее 100%. В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-пеметрексед представлен полимером со следующей формулой:



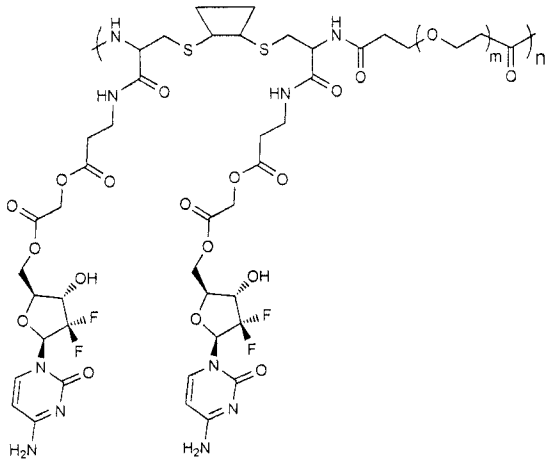
при этом m и n представлены указанными выше значениями, и менее чем все участки C(=O) цистеина остова полимера заняты, как это указано выше, пеметрексед-эфиром, однако имеются несвязанные кислоты, обозначая, что теоретическая нагрузка полимера составляет менее 100%.

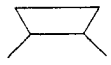
В одном варианте воплощения изобретения антиметаболический агент в конъюгате CDP-антиметаболический агент, частице или композиции представлен аналогом пиримидина, например, конъюгатом CDP-аналог пиримидина, частицей или композицией. В преимущественных вариантах воплощения изобретения агент-аналог пиримидина в

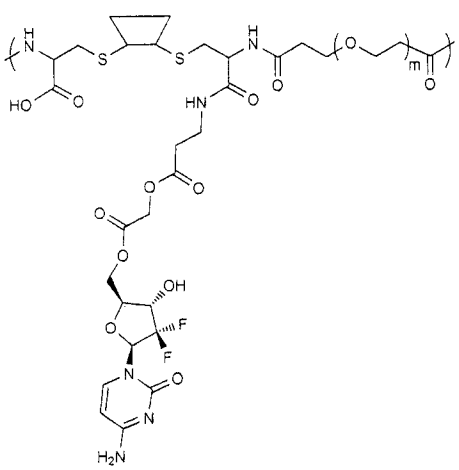
конъюгате CDP-аналог пиримидина, частице или композиции включает гемцитабин или производное гемцитабина. Например, гемцитабин может иметь следующую структуру:



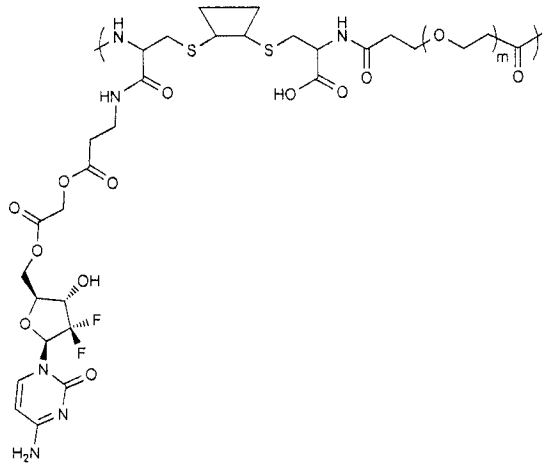
В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина представлен конъюгатом CDP-гемцитабин, например,

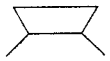


при этом  представляет собой циклодекстрин; n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, например, конъюгат CDP-гемцитабин, нагружен не полностью, например, один или несколько сайтов связывания, например, остатки цистеина, не связаны с аналогом пиримидина, например, молекулой гемцитабина, например, эфирной связи гемцитабина, например, конъюгат CDP-гемцитабин включает одну или несколько субъединиц, имеющих представленных ниже формулу

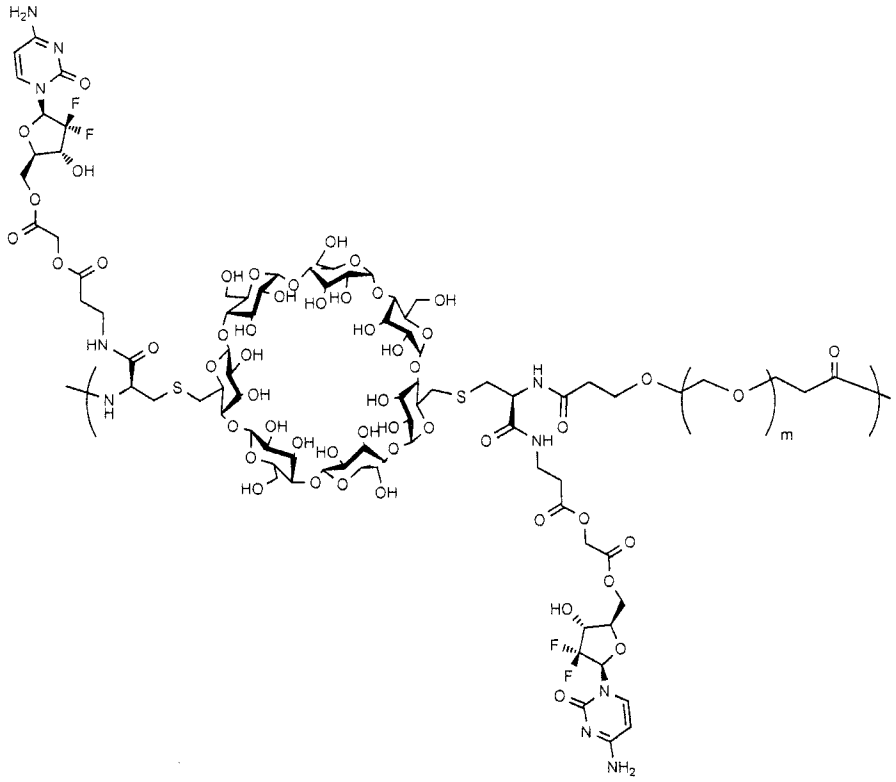


или



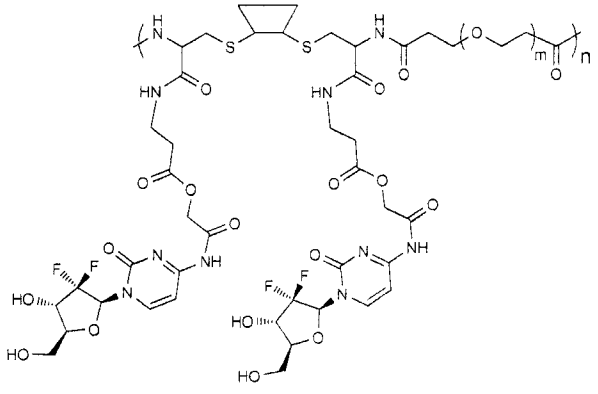
при этом  представляет циклодекстрин и m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, частица или композиция, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частица или композиция, включает смесь полностью нагруженных и частично нагруженных субъединиц CDP-аналог пиримидина в конъюгатах, например, конъюгатах CDP-гемцитабин.

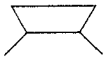
В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина включает субъединицу



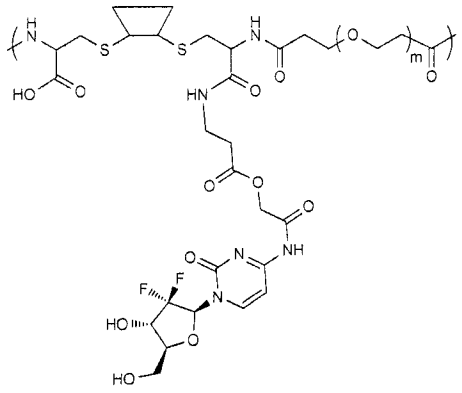
при этом m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40).

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина представлен конъюгатом CDP-гемцитабин, например,

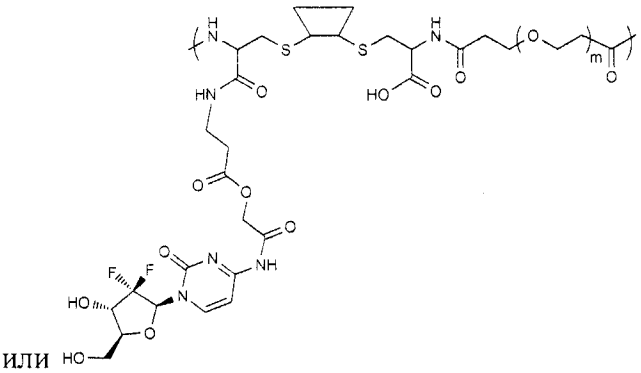


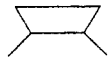
при этом  представляет собой циклодекстрин; n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20); m является целым

числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, например, конъюгат CDP-гемцитабин, нагружен не полностью, например, один или несколько сайтов связывания, например, остатки цистеина, не связаны с аналогом пиримидина, например, молекулой гемцитабина, например, эфирной связи гемцитабина, например, конъюгат CDP-гемцитабин включает одну или несколько субъединиц, имеющих представленных ниже формулу

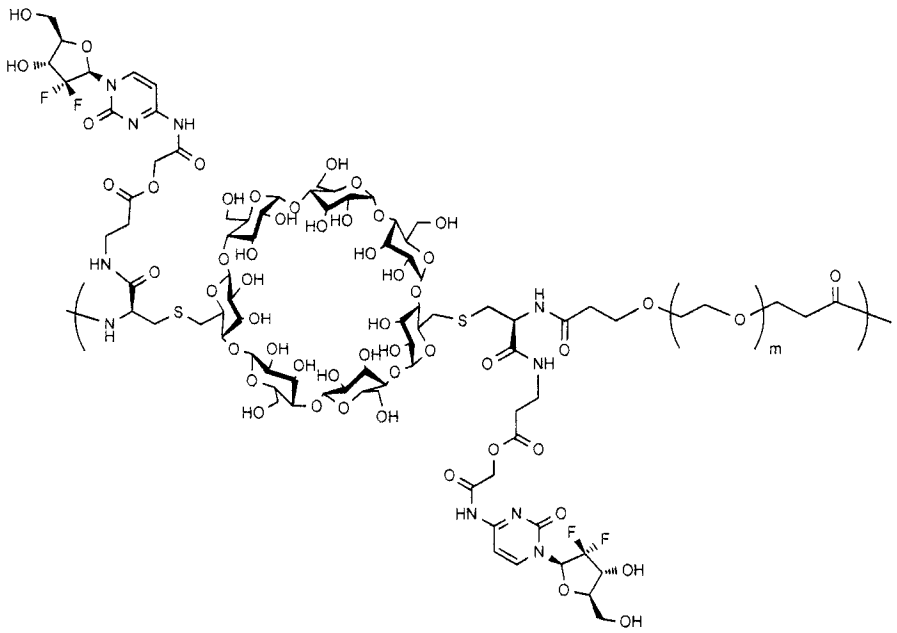


или



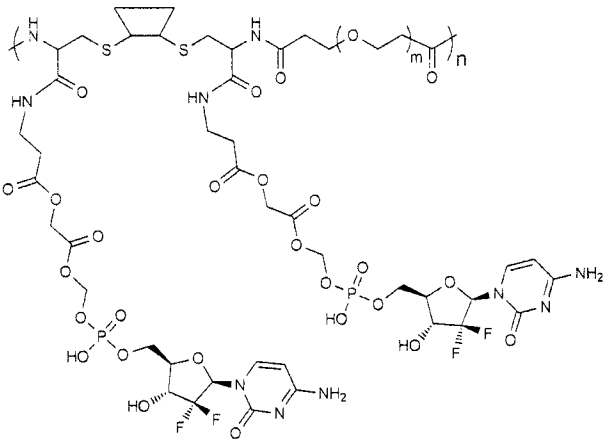
при этом  представляет циклодекстрин и m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, частица или композиция, например, конъюгат CDP-гемцитабин, частица или композиция, включает смесь полностью нагруженных и частично нагруженных субъединиц CDP-аналог пиримидина в конъюгатах, например, конъюгатах CDP-гемцитабин.

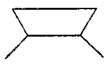
В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина включает субъединицу



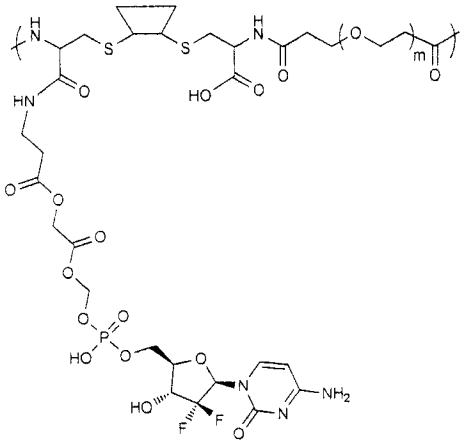
при этом m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40).

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина представлен конъюгатом CDP-производное гемцитабина, например,

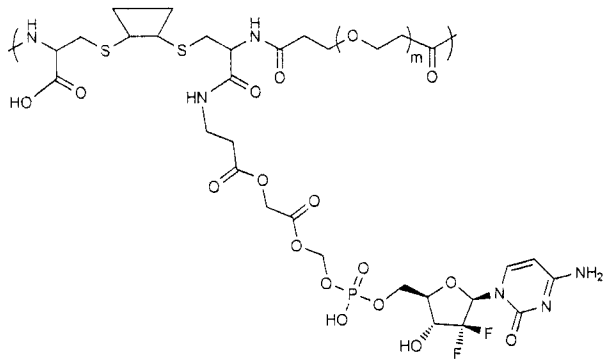


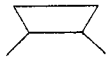
при этом  представляет собой циклодекстрин; n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения

изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, например, конъюгат CDP-производное гемцитабина, нагружен не полностью, например, один или несколько сайтов связывания, например, остатки цистеина, не связаны с аналогом пиримидина, например, молекулой производного гемцитабина, например, эфирной связи производного гемцитабина, например, конъюгат CDP-производное гемцитабина включает одну или несколько субъединиц, имеющих представленных ниже формулу

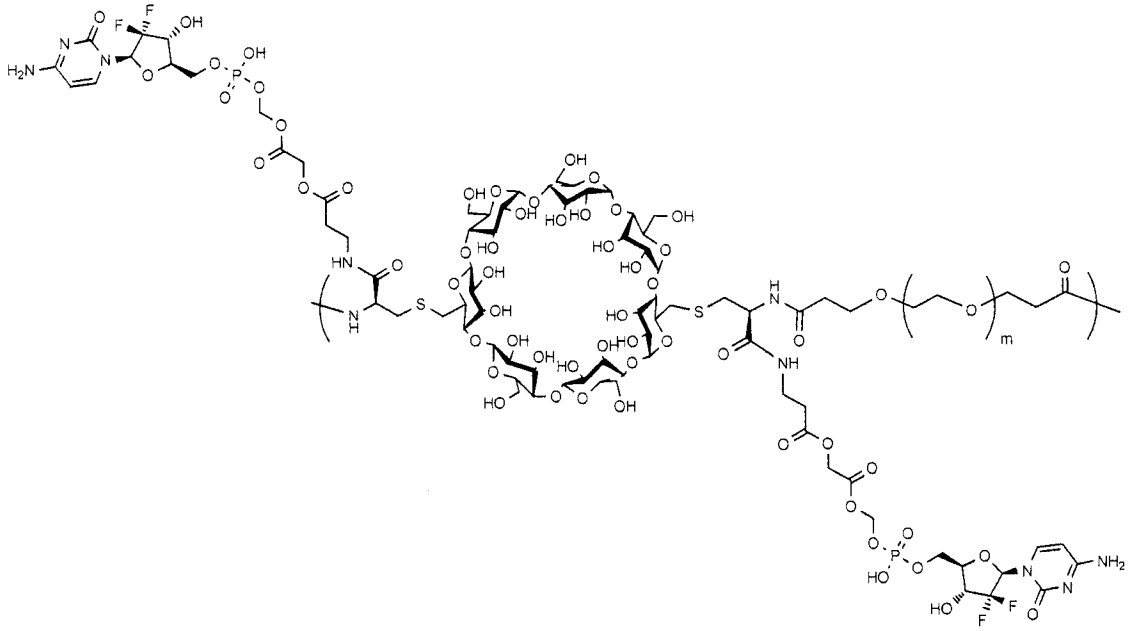


или



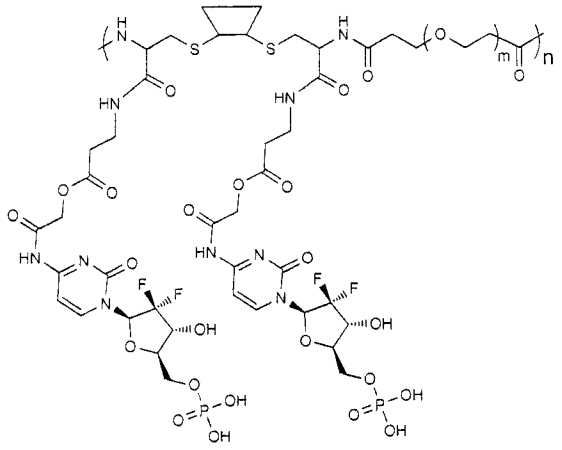
при этом  представляет собой циклодекстрин; n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, частица или композиция, например, конъюгат CDP-производное гемцитабина, частица или композиция, включает смесь полностью нагруженных и частично нагруженных субъединиц CDP-аналог пиримидина в конъюгатах, например, конъюгатах CDP-производное гемцитабина.

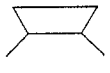
В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина включает субъединицу



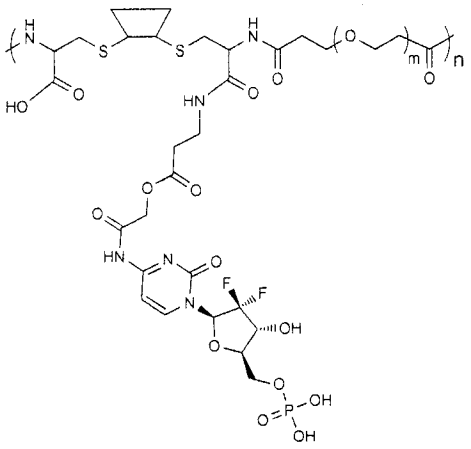
при этом m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40).

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина представлен конъюгатом CDP-производное гемцитабина, например,

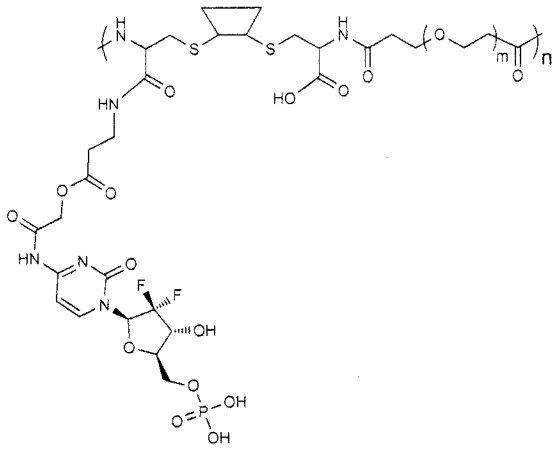


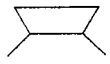
при этом  представляет собой циклодекстрин; n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения

изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, например, конъюгат CDP-производное гемцитабина, нагружен не полностью, например, один или несколько сайтов связывания, например, остатки цистеина, не связаны с аналогом пиримидина, например, молекулой производного гемцитабина, например, эфирной связи производного гемцитабина, например, конъюгат CDP-производное гемцитабина включает одну или несколько субъединиц, имеющих представленных ниже формулу

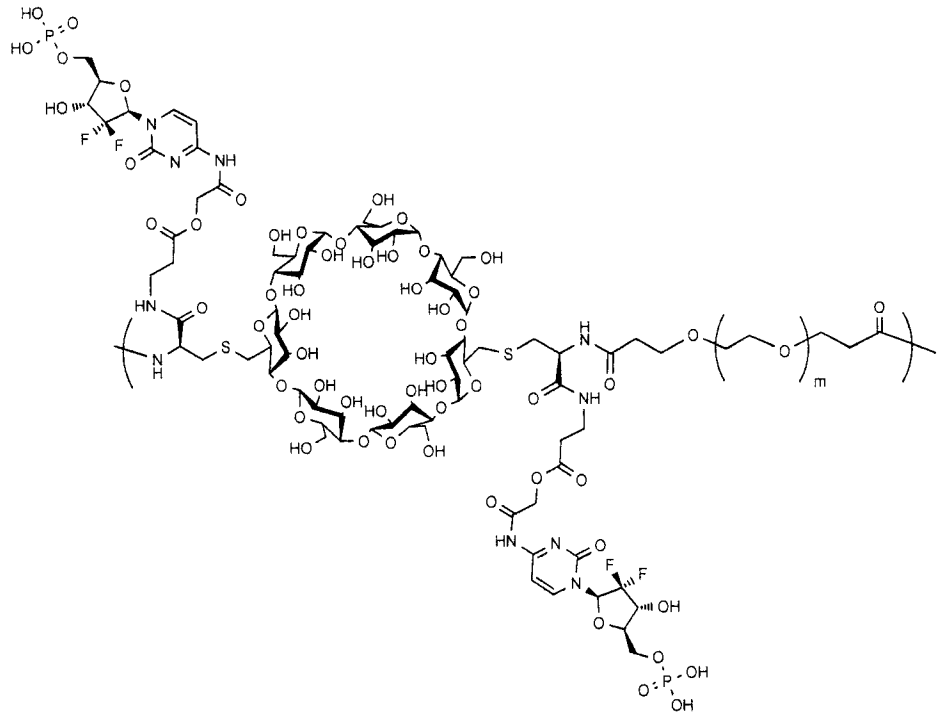


или



при этом  представляет циклодекстрин и m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина, частица или композиция, например, конъюгат CDP-производное гемцитабина, частица или композиция, включает смесь полностью нагруженных и частично нагруженных субъединиц CDP-аналог пиримидина в конъюгатах, например, конъюгатах CDP-производное гемцитабина.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-аналог пиримидина включает субъединицу



при этом m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40).

Конъюгаты CDP-гемцитабин и конъюгаты CDP-производное гемцитабина могут быть получены с использованием многих различных комбинаций компонентов, описанных в тексте данной заявки. Например, в данной заявке описаны различные комбинации циклодекстринов (например, бета-циклодекстрин), сомономеров (например, сомономеров, включающих ПЭГ), линкеров, связывающих циклодекстрины и сомономеры, и/или линкеров, привязывающих гемцитабин к CDP.

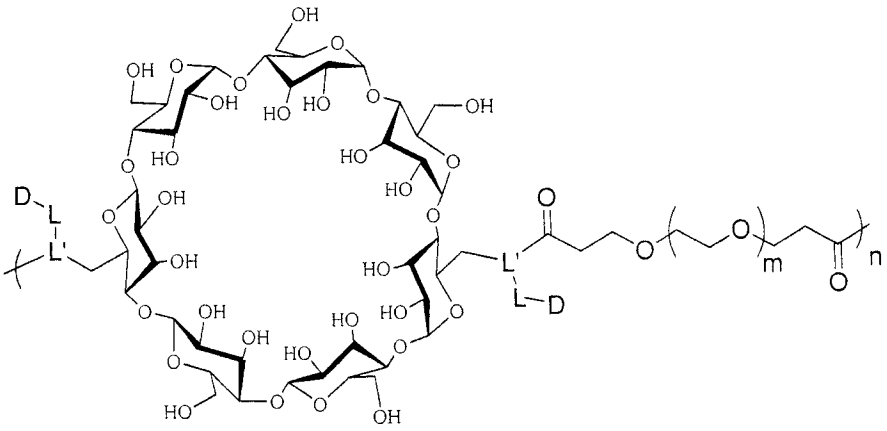
В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-гемцитабин образует частицу, например, наночастицу. Частица может включать конъюгат CDP-гемцитабин, например, множество конъюгатов CDP-гемцитабин, например, конъюгаты CDP-гемцитабин, включающие одинаковые или разные гемцитабины. Описанные здесь композиции включают конъюгат CDP-гемцитабин или множество конъюгатов CDP-гемцитабин. Композиция также может включать частицу или множество описанных здесь частиц.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-гемцитабин, содержащий комплекс включения, образует частицу, например, наночастицу. Наночастица может

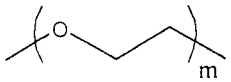
варьировать в размере от 10 до 300 нм в диаметре, например, от 15 до 280, от 30 до 250, от 40 до 200, от 20 до 150, от 30 до 100, от 20 до 80, от 30 до 70, от 40 до 60 или от 40 до 50 нм в диаметре. В одном варианте воплощения изобретения диаметр частицы составляет от 50 до 60 нм, от 20 до 60 нм, от 30 до 60 нм, от 35 до 55 нм, от 35 до 50 нм или от 35 до 45 нм.

В одном варианте воплощения изобретения поверхностный заряд молекулы нейтральный или слабо-отрицательный. В некоторых вариантах воплощения изобретения дзета-потенциал поверхности частицы составляет от примерно -80 мВ до примерно 50 мВ, от примерно -20 мВ до примерно 20 мВ, от примерно -20 мВ до примерно -10 мВ, или от примерно -10 мВ до примерно 0.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-гемцитабин или конъюгат производное CDP-гемцитабина представлен полимером со следующей формулой:



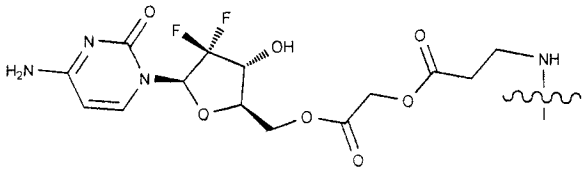
при этом L и L' в каждом отдельном случае представлен линкером, связью или -OH и D в каждом отдельном случае представлен гемцитабином, производным гемцитабина или отсутствовать, и

при этом группа  имеет значение Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, при условии, что, по меньшей мере, один D представлен гемцитабином или производным гемцитабина. В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, 2 молекулы D представлены гемцитабином и/или производным гемцитабина.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L'в каждом случае представлен цистеином. В некоторых вариантах воплощения изобретения цистеин

присоединен к циклодекстрину через сульфидную связь. В некоторых вариантах воплощения изобретения цистеин присоединен к содержащему участок ПЭГ полимеру посредством амидной связи.

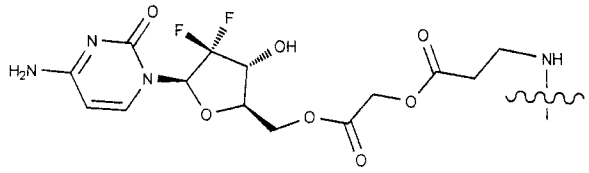
В некоторых вариантах воплощения изобретения L представлен линкером (например, эфирной связью). В некоторых вариантах воплощения изобретения L отсутствует. В некоторых вариантах воплощения изобретения D-L вместе образуют



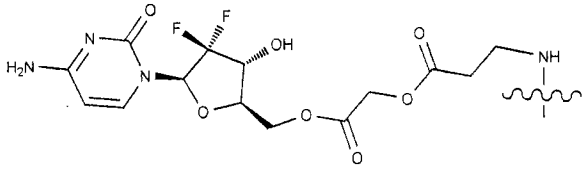
.

В некоторых вариантах воплощения изобретения множество молекул D отсутствует в одном и том же положении полимера, а соответствующий L представлен -OH.

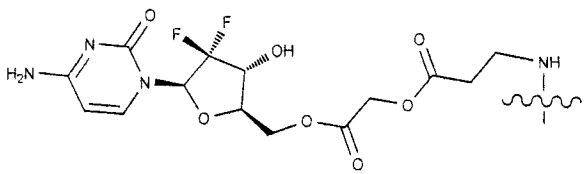
В некоторых вариантах воплощения изобретения менее чем все молекулы C(=O) в остатке цистеина в остове полимера присоединены к



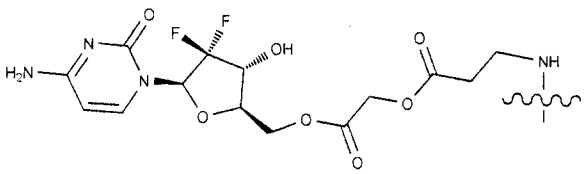
обозначая, что в некоторых вариантах



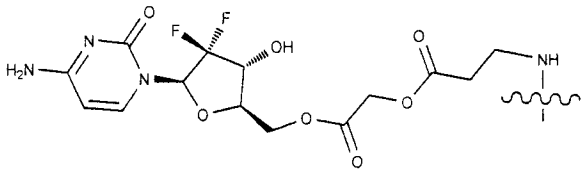
воплощения изобретения отсутствует в одном или нескольких положениях остова полимера, при условии, что полимер включает, по



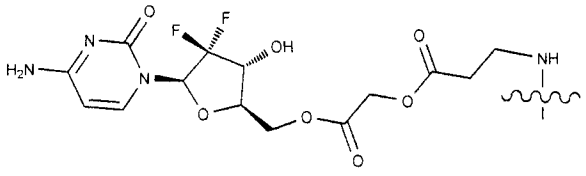
меньшей мере, один , и в некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, две молекулы



. В некоторых вариантах воплощения

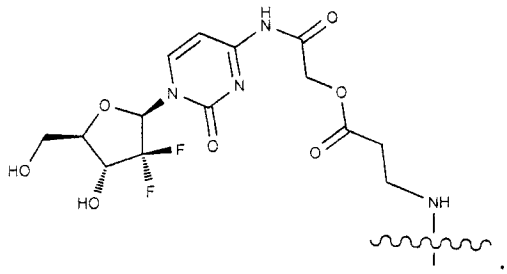


изобретения нагрузка молекул в конъюгате CDP-гемцитабин составляет от примерно 1 до примерно 50% (например, от примерно 1 до примерно 40%, от примерно 1 до примерно 25%, от примерно 5 до примерно 20% или от примерно 5 до примерно 15%, например, от примерно 6 до примерно 10%). В некоторых



вариантах воплощения изобретения нагрузка в CDP составляет от примерно 6% до примерно 10% по весу всего полимера.

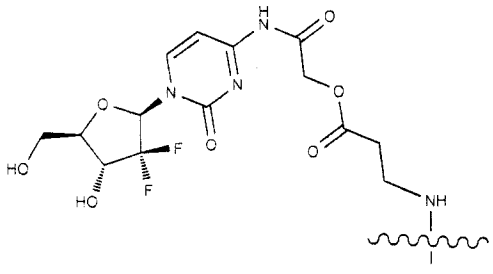
В некоторых вариантах воплощения изобретения L представлен линкером (например, эфирной связью). В некоторых вариантах воплощения изобретения L отсутствует. В некоторых вариантах воплощения изобретения D-L вместе образуют



.

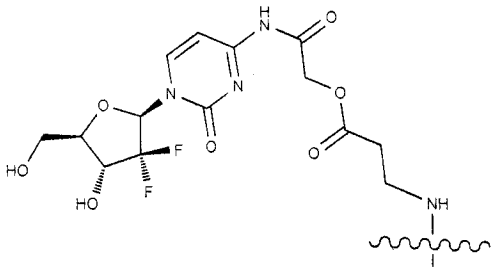
В некоторых вариантах воплощения изобретения множество молекул D отсутствует в одном и том же положении полимера, а соответствующий L представлен -OH.

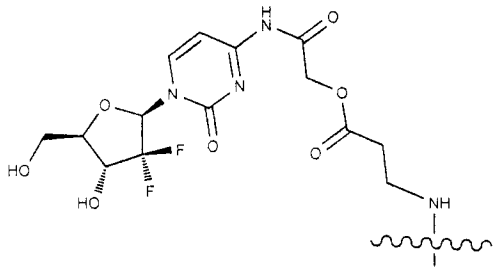
В некоторых вариантах воплощения изобретения менее чем все молекулы C(=O) в

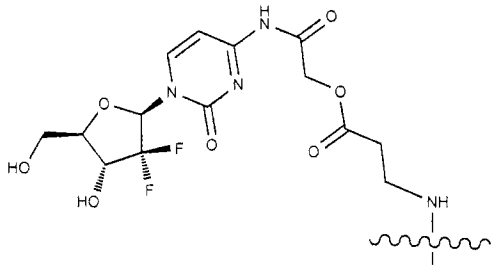


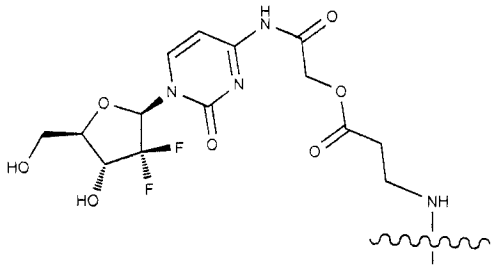
остатке цистеина в остове полимера присоединены к

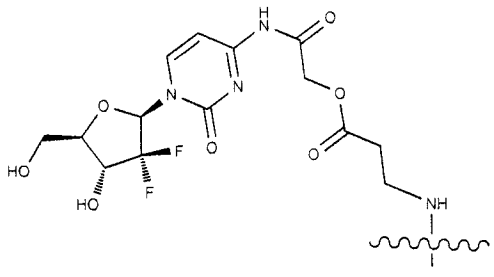
обозначая, что в некоторых вариантах воплощения изобретения


отсутствует в одном или нескольких положениях остова полимера, при условии, что полимер включает, по меньшей мере, один


, и в некоторых вариантах воплощения изобретения, по

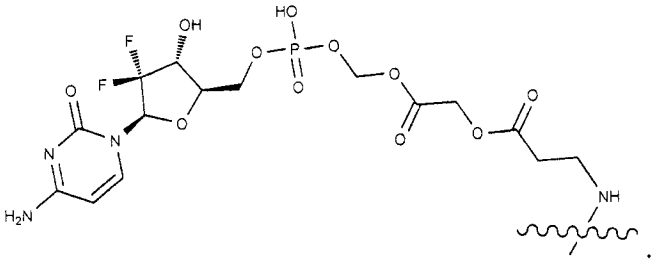

меньшей мере, две молекулы . В некоторых вариантах


воплощения изобретения нагрузка молекул в конъюгате CDP-гемцитабин составляет от примерно 1 до примерно 50% (например, от примерно 1 до примерно 40%, от примерно 1 до примерно 25%, от примерно 5 до примерно 20% или от примерно 5 до примерно 15%, например, от примерно 6 до примерно 10%). В некоторых



вариантах воплощения изобретения нагрузка в CDP составляет от примерно 6% до примерно 10% по весу всего полимера.

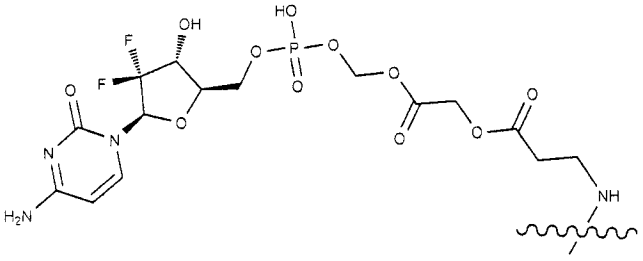
В некоторых вариантах воплощения изобретения L представлен линкером (например, эфирной связью). В некоторых вариантах воплощения изобретения L отсутствует. В некоторых вариантах воплощения изобретения D-L вместе образуют



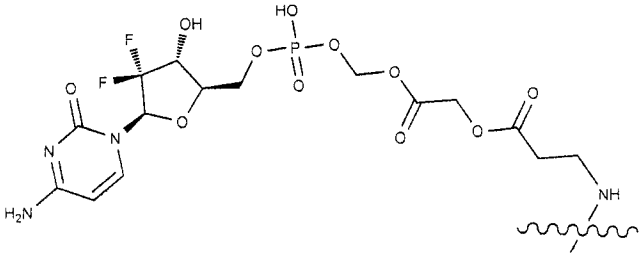
.

В некоторых вариантах воплощения изобретения множество молекул D отсутствует в одном и том же положении полимера, а соответствующий L представлен -OH.

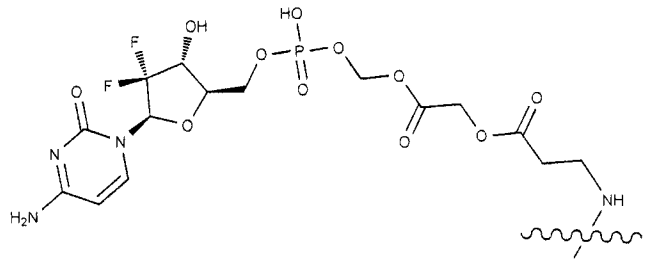
В некоторых вариантах воплощения изобретения менее чем все молекулы C(=O) в остатке цистеина в остове полимера присоединены к



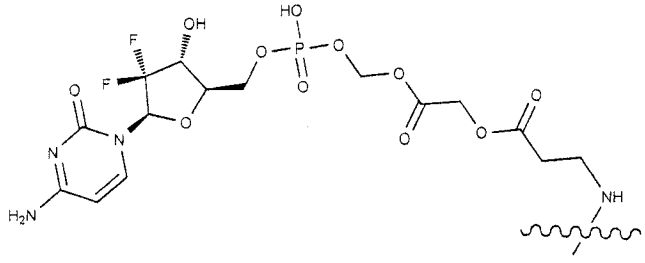
обозначая, что в некоторых вариантах воплощения изобретения



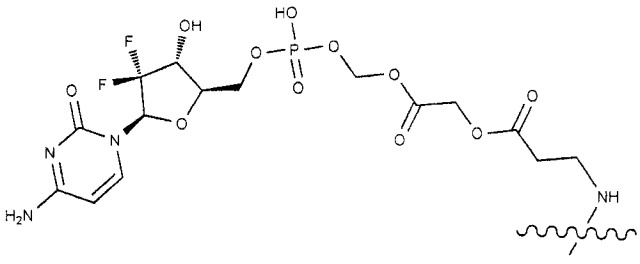
отсутствует в одном или нескольких положениях остова полимера, при условии, что полимер включает, по



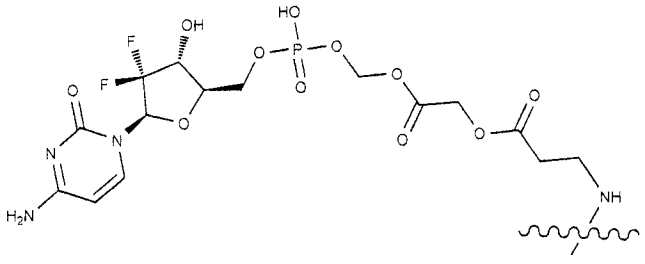
меньшей мере, один , и в некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, две молекулы



. В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка молекул

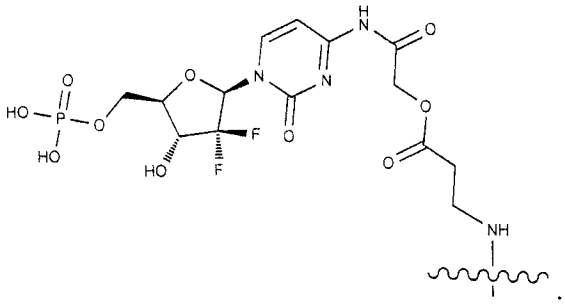


в конъюгате CDP-гемцитабин составляет от примерно 1 до примерно 50% (например, от примерно 1 до примерно 40%, от примерно 1 до примерно 25%, от примерно 5 до примерно 20% или от примерно 5 до примерно 15%, например, от примерно 6 до примерно 10%). В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка



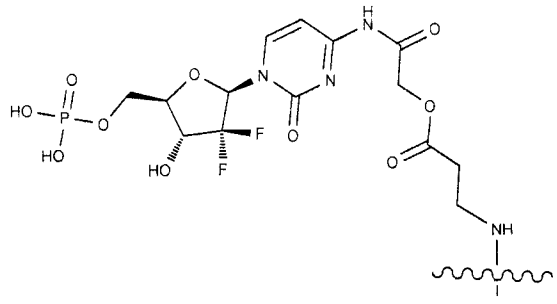
в CDP составляет от примерно 6% до примерно 10% по весу всего полимера.

В некоторых вариантах воплощения изобретения L представлен линкером (например, эфирной связью). В некоторых вариантах воплощения изобретения L отсутствует. В некоторых вариантах воплощения изобретения D-L вместе образуют

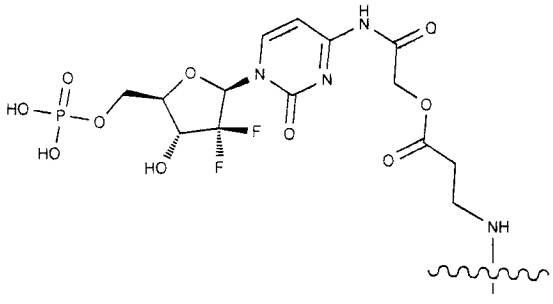


В некоторых вариантах воплощения изобретения множество молекул D отсутствует в одном и том же положении полимера, а соответствующий L представлен -OH.

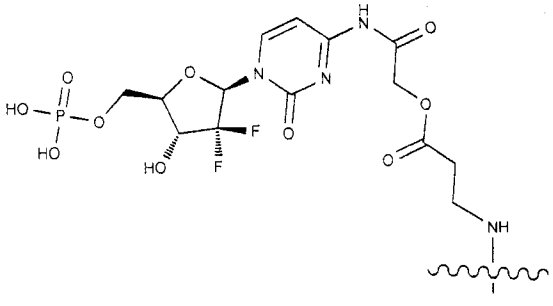
В некоторых вариантах воплощения изобретения менее чем все молекулы C(=O) в остатке цистеина в остове полимера присоединены к



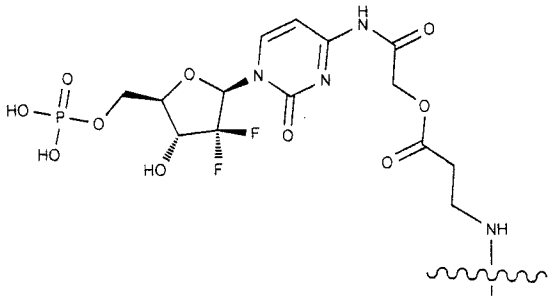
обозначая, что в некоторых вариантах воплощения



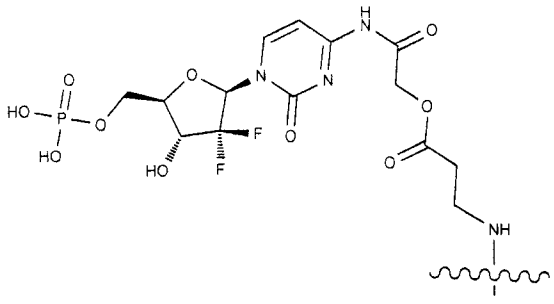
изобретения отсутствует в одном или нескольких положениях остова полимера, при условии, что полимер включает, по меньшей мере, один



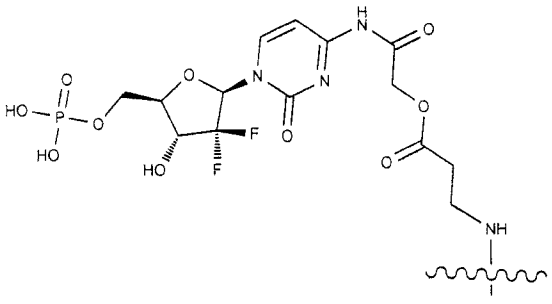
, и в некоторых вариантах воплощения изобретения,



по меньшей мере, две молекулы . В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка молекул

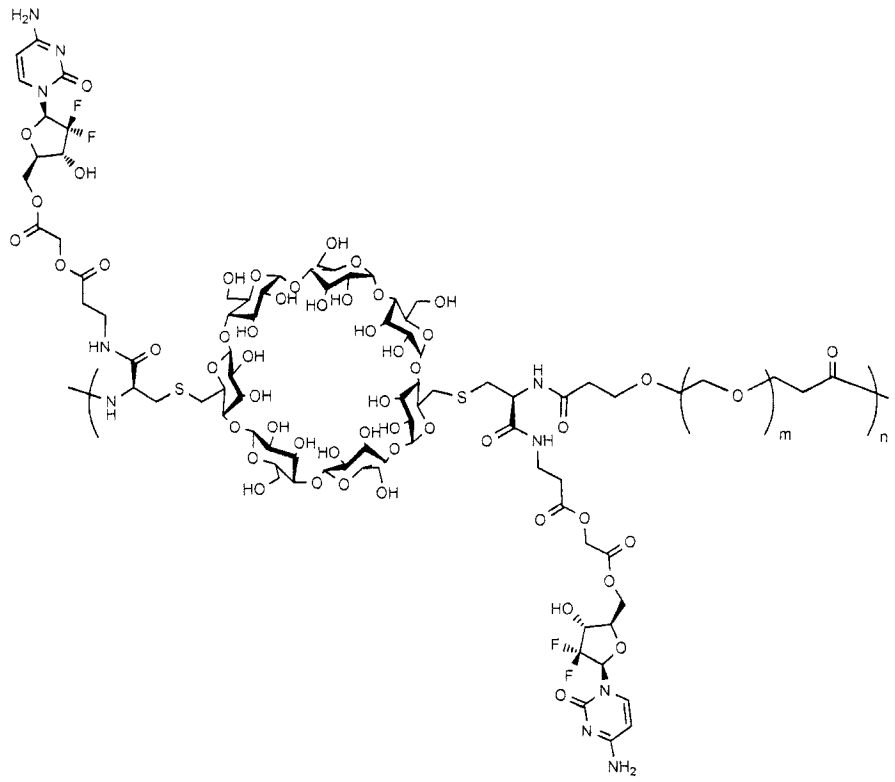


в конъюгате CDP-гемцитабин составляет от примерно 1 до примерно 50% (например, от примерно 1 до примерно 40%, от примерно 1 до примерно 25%, от примерно 5 до примерно 20% или от примерно 5 до примерно 15%, например, от примерно 6 до примерно 10%). В некоторых вариантах воплощения изобретения нагрузка



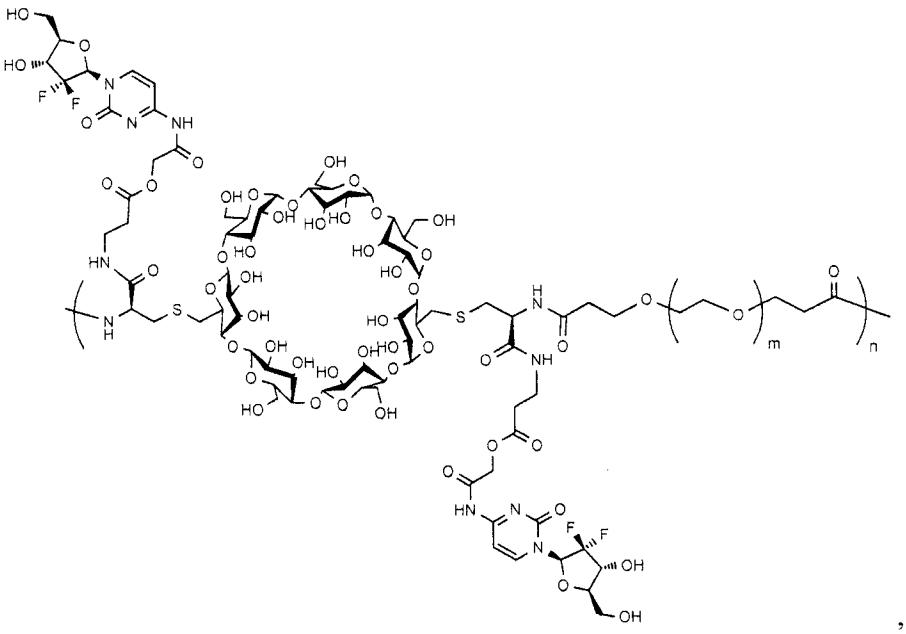
в CDP составляет от примерно 6% до примерно 10% по весу всего полимера.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-гемцитабин по формуле С представлен полимером со следующей формулой:



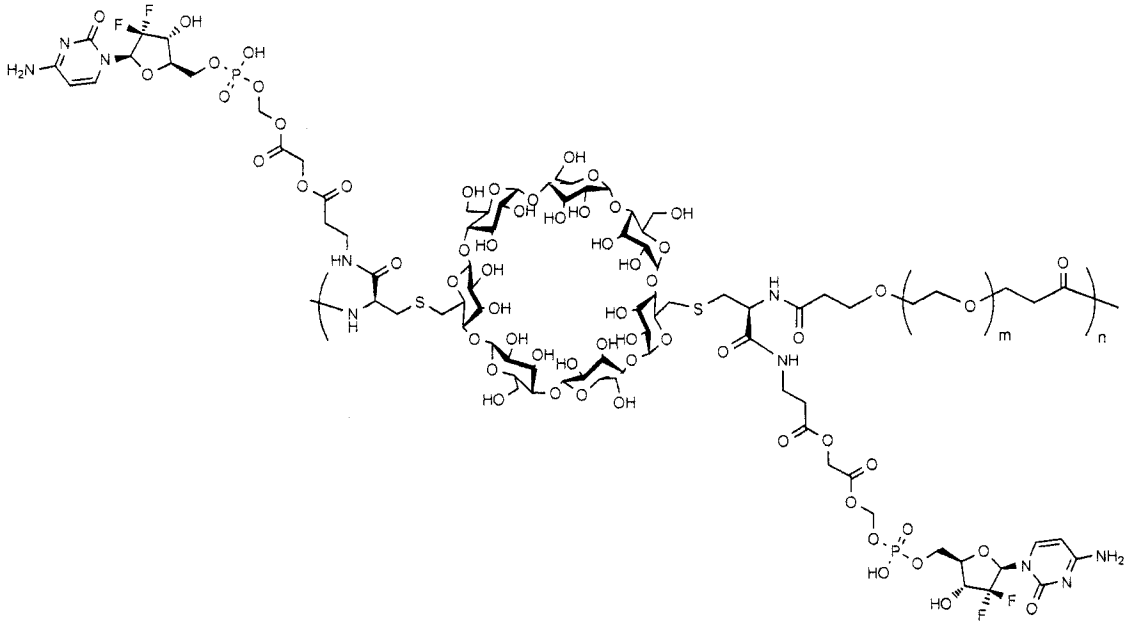
при этом m и n представлены указанными выше значениями, и менее чем все участки C(=O) цистеина остова полимера заняты, как это указано выше, гемцитабин-эфиром, однако имеются несвязанные кислоты, обозначая, что теоретическая нагрузка полимера составляет менее 100%.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-гемцитабин представлен полимером со следующей формулой:



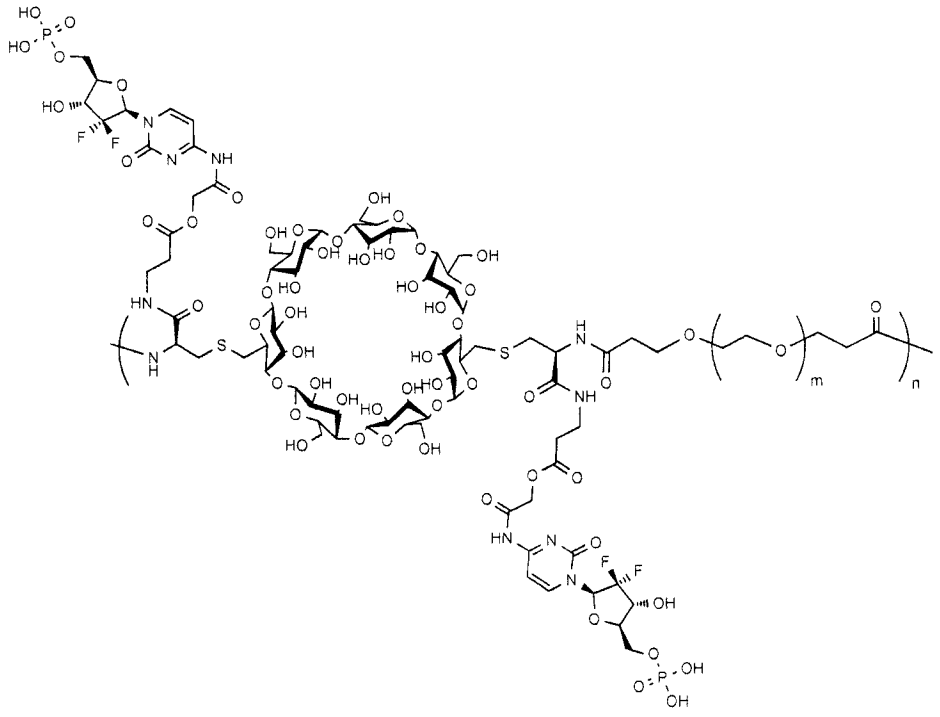
при этом m и n представлены указанными выше значениями, и менее чем все участки C(=O) цистеина остова полимера заняты, как это указано выше, гемцитабин-эфиром, однако имеются несвязанные кислоты, обозначая, что теоретическая нагрузка полимера составляет менее 100%.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-гемцитабин представлен полимером со следующей формулой:



при этом m и n представлены указанными выше значениями, и менее чем все участки C(=O) цистеина остова полимера заняты, как это указано выше, гемцитабин-эфиром, однако имеются несвязанные кислоты, обозначая, что теоретическая нагрузка полимера составляет менее 100%.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-гемцитабин представлен полимером со следующей формулой:



,

при этом m и n представлены указанными выше значениями, и менее чем все участки C(=O) цистеина остова полимера заняты, как это указано выше, гемцитабин-эфиром, однако имеются несвязанные кислоты, обозначая, что теоретическая нагрузка полимера составляет менее 100%.

В одном варианте воплощения изобретения терапевтический агент в конъюгате CDP-терапевтический агент представлен цитотоксическим агентом, таким как алкилирующий агент. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкилирующий агент в конъюгате CDP-алкилирующий агент, частица или композиция представлен алкилирующим агентом, включая алкилирующие агенты (включая, без ограничения, азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевину и триазены): урамустин (Аминоурацил

Иприт®, Хлорэтаминацил®, Деметилдопан®, Десметилдопан®, Гемантамин®, Нордопан®, Урацил-азотистый иприт®, Урациллост®, Урацилмостаза®, УрДастин®, УрДастин®), хлорметин (Мустарген®), циклофосфамид (Цитоксан®, Неозар®, Клафен®, Эндоксан®, Процитокс®, Ревиммун™), ифосфамид (Митоксана®), мелфалан (Алкеран®), Хлорамбуцил (Лейкеран®), пипоброман (Амедел®, Верцит®), триэтиленмеламин (Гемел®, Гексален®, Гексастат®), триэтилентиофосфорамин, Темозоломид (Темодар®), тиотепа (Тиоплекс®), бусульфан (Бусилвекс®, Милеран®), кармустин (BiCNU®), ломустин (CeeNU®), стрептозоцин (Заносар®) и дакарбазин (DTIC-Dome®).

В одном варианте воплощения изобретения терапевтический агент в конъюгате CDP-терапевтический агент представлен цитотоксическим агентом, таким как антрациклин. В некоторых вариантах воплощения изобретения антрациклин в конъюгате CDP-антрациклин, частице или композиции представлен антрациклином, включая, без ограничения, даунорубицин (Церубидин® или Рубидомицин®), доксорубицин (Адриамицин®), эпирубицин (Элленс®), идарубицин (Идамицин®), митоксантрон (Новантрон®) и валрубицин (Валстар®). Преимущественные антрациклины включают даунорубицин (Церубидин® или Рубидомицин®) и доксорубицин (Адриамицин®).

В одном варианте воплощения изобретения терапевтический агент в конъюгате CDP-терапевтический агент представлен цитотоксическим агентом, таким как противоопухолевый антибиотик. В некоторых вариантах воплощения изобретения противоопухолевый антибиотик в конъюгате CDP-противоопухолевый антибиотик, частице или композиции представлен противоопухолевым антибиотиком, включая, без ограничения, ингибитор HSP90, например, гелданамицин, конъюгат CDP-танеспимицин или конъюгат CDP-алвеспимицин.

В одном варианте воплощения изобретения терапевтический агент в конъюгате CDP-терапевтический агент представлен цитотоксическим агентом, таким как агент на основе платины. В некоторых вариантах воплощения изобретения агент на основе платины в конъюгате CDP-агент на основе платины, частице или композиции представлен агентом на основе платины, включая, без ограничения, цисплатин (Платинол® или Платинол-AQ®), карбоплатин (Параплатин® или Параплатин-AQ®) и оксалиплатин (Элоксатин®).

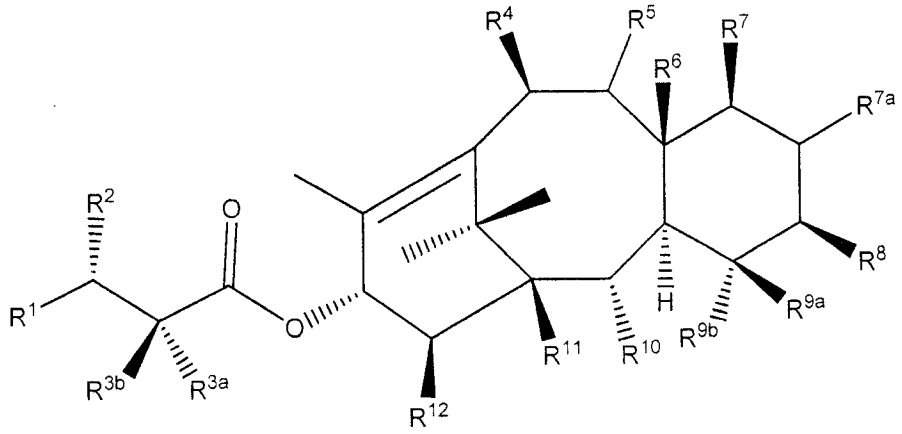
В одном варианте воплощения изобретения терапевтический агент в конъюгате CDP-терапевтический агент представлен цитотоксическим агентом, таким как ингибитор

микротрубочек. В некоторых вариантах воплощения изобретения ингибитор микротрубочек в конъюгате CDP-ингибитор микротрубочек представлен таксаном. В некоторых вариантах воплощения изобретения таксан в конъюгате CDP-таксан, частице или композиции представлен таксаном, включая, без ограничения, паклитаксел (Таксол®), доцетаксел (Таксотер®), ларотаксел и кабазитаксел.

Таксаны

В контексте данного изобретения термин «таксан» относится к любой встречающейся в природе, синтетической или полисинтетической структуре таксана, например, известной в науке. Типичные таксаны включают соединения, указанные ниже, включая, например, формулу (X), (XIIa) и (XIIb).

В одном варианте воплощения изобретения таксан представляет собой соединение со следующей формулой (X):



формула (X)

где:

R^1 представлен арилом (например, фенилом), гетероарилом (например, фуранилом, тиофенилом или пиридилом), алкилом (например, бутилом, таким как изобутил или трет-бутил), циклоалкилом (например, циклопропилом), гетероциклоалкилом (эпоксилом), или R^1, при рассмотрении с одним из R^{3b}, R^{9b} или R^{10} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют моно- или бициклическую кольцевую систему; при этом R^1 в некоторых случаях замещен 1-3 R^{1a};

R^2 представлен $NR^{2a}R^{2b}$ или OR^{2c};

R^{3a} представлен H, OH, O-полимером, OC(O)алкилом или OC(O)алкенилом;

R^{3b} представлен H или OH; или вместе с R^1 и атомом углерода, к которому он присоединен, образует моно- или бициклическую кольцевую систему;

R^4 представлен OH, алкокси (например, метокси), OC(O)алкилом (например, Оацилом), OC(O)циклоалкилом, гетероциклоалкилалкилом; или R^4 вместе с R^5 и атомами углерода, к которым они присоединены, образует замещенное в некоторых случаях кольцо; или R^4, вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо (с образованием спироциклического кольца) или является оксогруппой;

R^5 представлен OH, OC(O)алкилом (например, Оацилом); или R^5 вместе с R^4 или R^7 и атомами углерода, к которым они присоединены, образует замещенное в некоторых случаях кольцо; или R^5, вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо (с образованием спироциклического кольца) или является оксогруппой;

R^6 представлен алкилом (например, метилом); или R^6 вместе с R^7 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенное в некоторых случаях кольцо (например, циклопропиловое кольцо);

R^7 представлен H, OH, алкокси (например, метокси), OC(O)Оалкилом, ОалкилSалкилом (например, OCH_2SMe), или ОалкилОалкилом (например, OCH_2OMe), тиоалкилом, SалкилОалкилом (например, SCH_2OMe); или R^7 вместе с R^5 или R^6 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенное в некоторых случаях кольцо (например, циклопропиловое кольцо);

R^{7a} представлен H или OH;

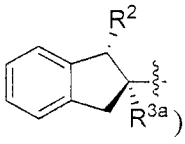
R^8 представлен OH или замещаемой группой (например, мезилатом или галогеном); или R^8, взятый вместе с R^{9a} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;

R^{9a} представлен активированным алкилом (например, CH_2I); или R^{9a}, взятый вместе с R^8 и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо; или R^{9a}, вместе с R^{9b} атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо (с образованием спироциклического кольца);

R^{9b} представлен OH, OC(O)алкилом (например, Оацилом), OC(O)Оалкилом (например, OC(O)OMe) или OC(O)циклоалкилом; или R^{9b}, взятый вместе с R^1 атомами углерода, к которым он присоединен, образует кольцо; или R^{9b}, вместе с R^{9a} атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо (с образованием спироциклического кольца);

R^{10} представлен OH, OC(O)арилом (например, когда арил замещен в некоторых случаях, например, галогеном, алкокси или N_3) или OC(O)алкилом; или R^{10}, взятый вместе с R^1 или R^{11} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;
R^{11} представлен H или OH; или R^{11}, взятый вместе с R^{10} или R^{12} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;
R^{12} представлен H или OH; или R^{12}, взятый вместе с R^{11} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;
каждый R^{1a} представлен независимым образом галогеном (например, фтором), алкилом (например, метилом)
каждый R^{2a} и R^{2b} представлен независимым образом H, C(O)арилом (например, C(O)фенилом), C(O)алкилом (например, ацилом), C(O)H, C(O)Oалкилом; при этом C(O)арил (например, C(O)фенил), C(O)алкил (например, ацил) и C(O)Oалкил в некоторых случаях дополнительно замещены, например, заместителем, как это описано для R^{1a}; и
R^{2c} представлен H или C(O)NHалкилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 представлен фенилом (например, замещенным в некоторых случаях, например, галогеном, таким как фтор). В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 представлен гетероарилом, например, фуранилом, тиофенилом или пиридилом (например, замещенным в некоторых случаях пиридилом).
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 представлен алкилом, например, бутилом, таким как изобутил или трет-бутил.
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 представлен гетероциклоалкилом (например, эпоксилом, который в некоторых случаях замещен, например, одной или несколькими алкильными группами, такими как метил).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1, взятый вместе с R^{3b} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бициклическую кольцевую систему (например, 

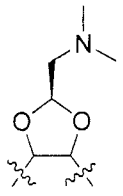
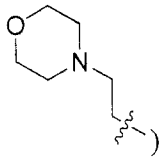
).
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1, взятый вместе с R^{10} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо, (например, моно- или бициклическую кольцевую систему).

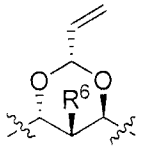
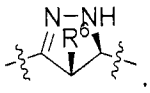
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1, взятый вместе с R^{9b} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо, (например, моно- или бициклическую кольцевую систему).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 представлен $NR^{2a}R^{2b}$. В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, один R^{2a} или R^{2b} представлен H. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{2a} представлен H и R^{2b} представлен C(O)арилом (например, C(O)фенилом), C(O)алкилом (например, ацилом), C(O)H или C(O)Оалкилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 представлен NHC(O)арилом или NHC(O)Оалкилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{3a} представлен OH. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{3a} представлен Ополимером. В некоторых вариантах воплощения изобретения полимер представлен полиглутаминовой кислотой. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{3a} представлен $OC(O)C_{21}$алкенилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения один R^{3a} или R^{3b} представлен H и другой R^{3a} или R^{3b} представлен OH.

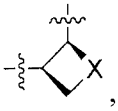
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен Оацилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен OH. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен метокси. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 вместе с R^5 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  . В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует  . В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксогруппу. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен гетероциклоалкилалкилом (например, ).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^5 вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксогруппу. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^5 вместе с R^7 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  или  .

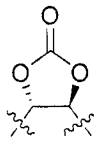
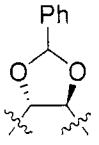
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^6 представлен метилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^6 вместе с R^7 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо (например, циклопропил).

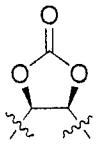
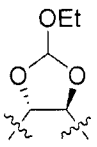
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^7 представлен OH. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^7 представлен H. В некоторых вариантах воплощения изобретения, в которых R^7 представлен H, R^{7a} представлен OH.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{7a} представлен H. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{7a} представлен OH.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^8 вместе с R^{9a} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  , при этом X представлен O, S, Se или NR^{8a} (например, O), при этом R^{8a} представлен H, алкилом, арилалкилом (например, бензилом), C(O)алкилом или C(O)H. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^8 вместе с R^{9a} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропиловое кольцо.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{9a} представлен OAc.

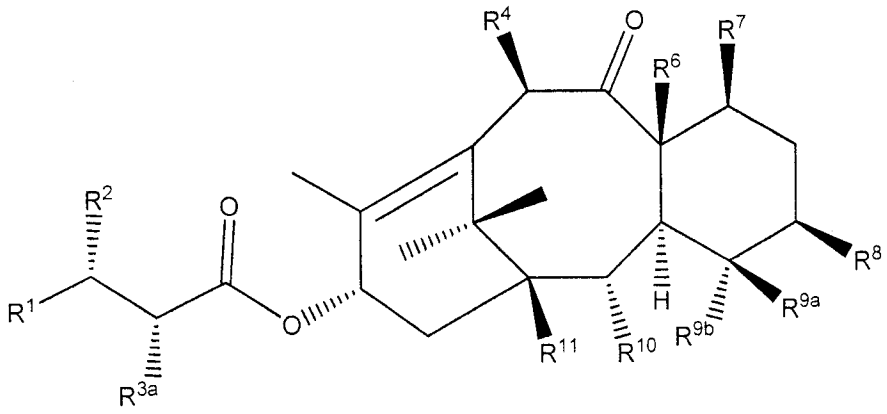
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{10}представлен OC(O)фенилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{10}, взятый вместе с R^{11} и атомом углерода, к которому они присоединены, образует кольцо, такое как  или  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{11} представлен OH. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{11}, взятый вместе с R^{12} и атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо, такое как  или  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{12} представлен H.

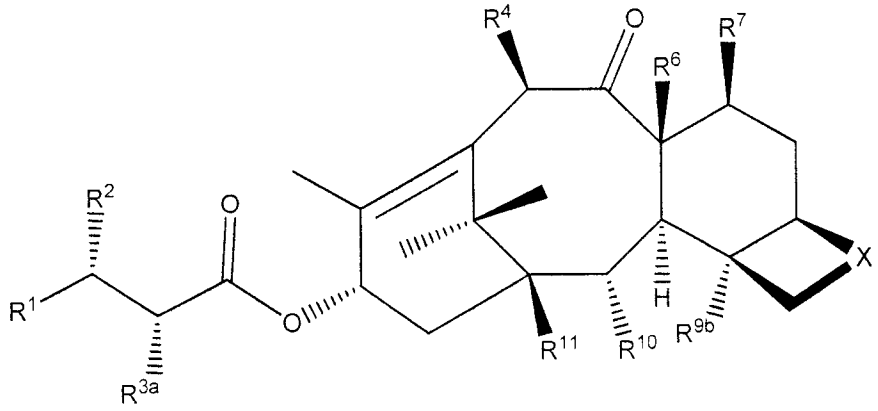
В некоторых вариантах воплощения изобретения переменные, указанные выше, выбирают таким образом, чтобы образовывать доцетаксел, паклитаксел, ларотаксел или кабазитаксел, или их структурный аналог.

В некоторых вариантах воплощения изобретения таксан представлен соединением по формуле (Xa):



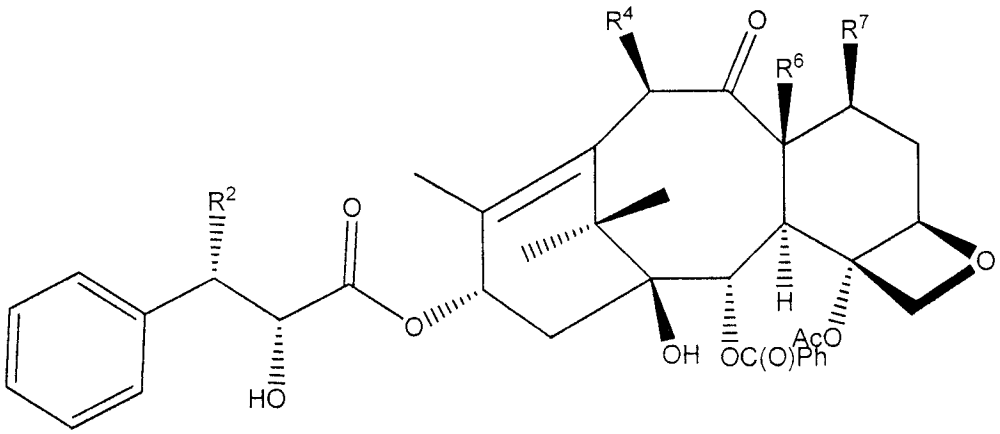
формула (Xa).

В некоторых вариантах воплощения изобретения таксан представлен соединением по формуле (Xb):



формула (Xb).

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение является соединением по формуле Xc:



(Xc).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 представлен NHC(O)арилом или NHC(O)Оалкилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен OH или OAc.

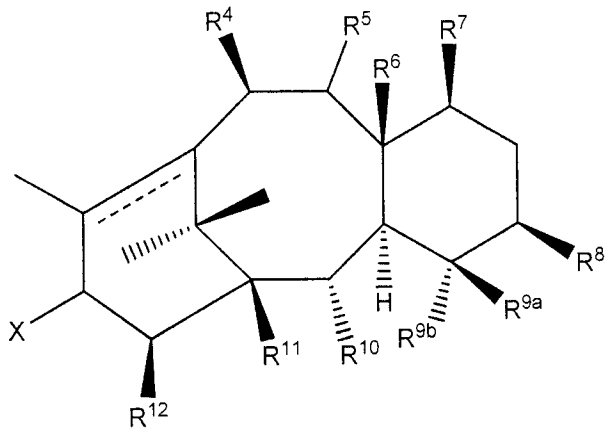
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^6 представлен метилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^7 представлен OH или OMe.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^6 вместе с R^7 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо.

В некоторых вариантах воплощения изобретения переменные, указанные выше, выбирают таким образом, чтобы образовывать доцетаксел, паклитаксел, ларотаксел или кабазитаксел, или их структурный аналог.

В одном варианте воплощения изобретения таксан представлен соединением по формуле (XI):



формула (XI)

где

X представлен OH, оксогруппой (т.е., при образовании двойной связи с атомом углерода, к которому он присоединен), алкокси, OC(O)алкилом (например, Оацилом) или OPg;

R^4 представлен OH, алкокси (например, метокси), OC(O)алкилом (например, Оацилом), OC(O)циклоалкилом, OPg, гетероциклоалкилалкилом; или R^4 вместе с R^5 и атомами углерода, к которым они присоединены, образует замещенное в некоторых случаях кольцо; или R^4, вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо (с образованием спироциклического кольца) или является оксогруппой;

R^5 представлен OH, OC(O)алкилом (например, Оацилом) или OPg; или R^5 вместе с R^4 и атомами углерода, к которым они присоединены, образует замещенное в некоторых случаях кольцо; или R^5, вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксогруппу;

R^6 представлен алкилом (например, метилом);

R^7 представлен H, OH, алкокси (например, метокси), OC(O)алкилом (например, OAc); OPg (например, OTES или OTroc) или OC(O)алкенилом (при этом алкенил замещен, например,

арилом (например, нафтилом) (например, OC(O)CHCHнафтилом), или R^7, вместе с атомом кислорода, к которому он присоединен, образует оксогруппу;
R^8 представлен OH, в некоторых случаях замещен OC(O)арилалкилом (например, OC(O)CHCHфенилом), $OC(O)(CH_2)_{1-3}$арилом (например, $OC(O)CH_2CH_2$фенилом), или замещаемой группой (например, мезилатом или галогеном); или R^8, взятый вместе с R^{9a} и атомами углерода, к которым он присоединен, образует кольцо;
R^{9a} представлен активированным алкилом (например, CH_2I); или R^{9a}, взятый вместе с R^8 и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо; или R^{9a}, вместе с R^{9b} атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо (с образованием спироциклического кольца), или R^{9a}, взятый вместе с R^{9b} и атомом углерода, к которому он присоединен, образует алилэнил;
R^{9b} представлен OH, алкокси, OC(O)алкилом (например, Оацилом), OC(O)Оалкилом (например, OC(O)OMe), OC(O)циклоалкилом или OPg; или R^{9b}, взятый вместе с R^{9a} и атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо (с образованием спироциклического кольца); или R^{9b}, взятый вместе с R^{9a} и атомом углерода, к которому он присоединен, образует алилэнил;
R^{10} представлен OH, OC(O)арилом (например, когда арил замещен в некоторых случаях, например, галогеном, алкокси или N_3) или OC(O)алкилом; или R^{10}, взятый вместе с R^{11} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;
R^{11} представлен H, OH; или R^{11}, взятый вместе с R^{10} или R^{12} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;
R^{12} представлен H, OH или OC(O)алкилом, при этом алкил замещен 1-4 заместителями; или R^{12}, взятый вместе с R^{11} и атомом углерода, к которому он присоединен, образуют кольцо;
Pg является защитной группой для гетероатома, такого как O или N (например, Bn, Bz, TES, TMS, DMS, Troc или Ac); и
 является одинарной или двойной связью

В некоторых вариантах воплощения изобретения X представлен OH. В некоторых вариантах воплощения изобретения X представлен оксогруппой. В некоторых вариантах воплощения изобретения X представлен OAc.

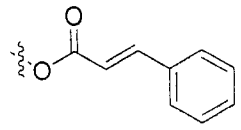
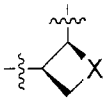
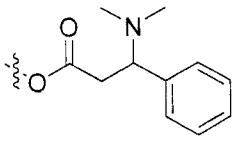
В некоторых вариантах воплощения изобретения является одинарной связью.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен Оацилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен OH. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен метокси. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен OPg (например, OTroc или OAc). В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 вместе с R^5 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^5 вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксогруппу. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^5 представлен OH или OPg.

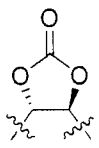
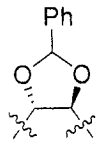
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^6 представлен метилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^7 представлен H. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^7 представлен OH или OPg. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^7 вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксогруппу.

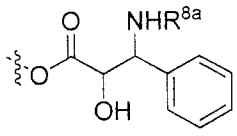
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^8 представлен  . В некоторых вариантах воплощения изобретения R^8 вместе с R^{9a} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  , при этом X представлен O, S, Se или NR^{8a} (например, O), при этом R^{8a} представлен H, алкилом, арилалкилом (например, бензилом), C(O)алкилом, Pg или C(O)H. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^8 вместе с R^{9a} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропиловое кольцо. В некоторых вариантах воплощения изобретения,  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{9a} вместе с R^{9b} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  .

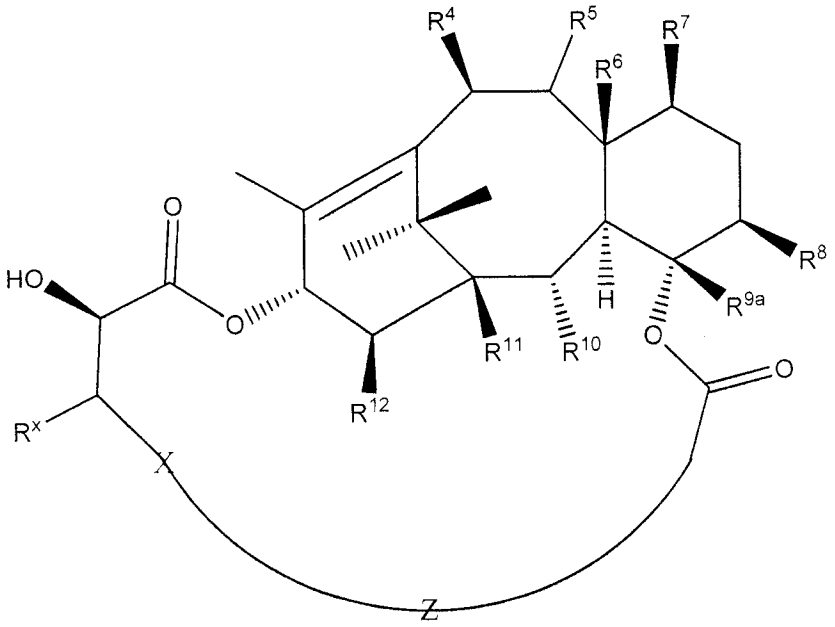
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{9b} представлен OAc.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{10}представлен OC(O)фенилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{10}, взятый вместе с R^{11} и атомом углерода, к которому они присоединены, образует кольцо, такое как  или  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{11} представлен H. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{11} представлен OH.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{12} представлен H. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{12} представлен OH. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^{12} представлен  .

В одном варианте воплощения изобретения таксан представлен соединением по формуле (XIIa):



формула (XIIa)

где

Z образует кольцо путем связывания O с атомом X, присоединенным к $-CHR^x$;

R^4 представлен OH, алкокси (например, метокси), OC(O)алкилом (например, Оацилом), OC(O)циклоалкилом, гетероциклоалкилалкилом; или R^4 вместе с R^5 и атомами углерода, к которым они присоединены, образует замещенное в некоторых случаях кольцо; или R^4, вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо (с образованием спироциклического кольца) или является оксогруппой;

R^5 представлен OH, OC(O)алкилом (например, Оацилом); или R^5 вместе с R^4 или R^7 и атомами углерода, к которым они присоединены, образует замещенное в некоторых случаях кольцо; или R^5, вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо (с образованием спироциклического кольца) или является оксогруппой;

R^6 представлен алкилом (например, метилом); или R^6 вместе с R^7 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенное в некоторых случаях кольцо (например, циклопропиловое кольцо);

R^7 представлен H, OH, алкокси (например, метокси), OC(O)Оалкилом, ОалкилSалкилом (например, OCH_2SMe), или ОалкилОалкилом (например, OCH_2OMe), тиоаклкилом, SалкилОалкилом (например, SCH_2OMe); или R^7 вместе с R^5 или R^6 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенное в некоторых случаях кольцо (например, циклопропиловое кольцо);

R^{7a} представлен H или OH;

R^8 представлен OH или замещаемой группой (например, мезилатом или галогеном); или R^8, взятый вместе с R^{9a} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;

R^{9a} представлен активированным алкилом (например, CH_2I); или R^{9a}, взятый вместе с R^8 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;

R^{10} представлен OH, OC(O)арилом (например, когда арил замещен в некоторых случаях, например, галогеном, алкокси или N_3) или OC(O)алкилом; или R^{10}, взятый вместе с R^1 или R^{11} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;

R^{11} представлен H или OH; или R^{11}, взятый вместе с R^{10} или R^{12} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;

R^{12} представлен H или OH; или R^{12}, взятый вместе с R^{11} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;

R^x представлен NHPg или арилом;

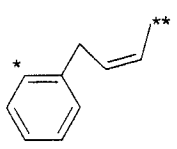
X представлен C или N; и

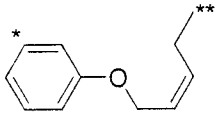
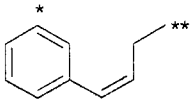
Pg является защитной группой для гетероатома, такого как O или N (например, Bn, Bz, TES, TMS, DMS, Boc или Ac).

В некоторых вариантах воплощения изобретения Z включает одно или несколько фенильных колец.

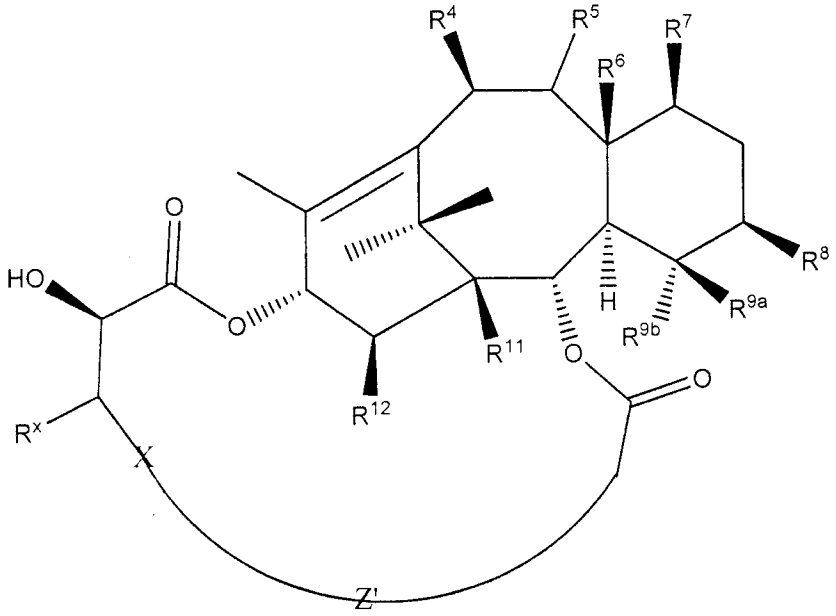
В некоторых вариантах воплощения изобретения Z включает одну или несколько двойных связей.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Z включает один или несколько гетероатомов.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Z представлен  , при этом * указывает, что атом X присоединен к CHR^x, а ** указывает, что атом углерода

присоединен к C(O). В некоторых вариантах воплощения изобретения Z представлен  , при этом * указывает, что атом X присоединен к CHR^x, а ** указывает, что атом углерода присоединен к C(O). В некоторых вариантах воплощения изобретения Z представлен  , при этом * указывает, что атом X присоединен к CHR^x, а ** указывает, что атом углерода присоединен к C(O).

В некоторых вариантах воплощения изобретения таксан представлен соединением по формуле (XIIb):



формула (XIIb)

где

Z' образует кольцо путем связывания O с атомом X, присоединенным к $–CHR^x$;

R^4 представлен OH, алкокси (например, метокси), OC(O)алкилом (например, Оацилом), OC(O)циклоалкилом, гетероциклоалкилалкилом; или R^4 вместе с R^5 и атомами углерода, к которым они присоединены, образует замещенное в некоторых случаях кольцо; или R^4, вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо (с образованием спироциклического кольца) или является оксогруппой;

R^5 представлен OH, OC(O)алкилом (например, Оацилом); или R^5 вместе с R^4 или R^7 и атомами углерода, к которым они присоединены, образует замещенное в некоторых случаях кольцо; или R^5, вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо (с образованием спироциклического кольца) или является оксогруппой;

R^6 представлен алкилом (например, метилом); или R^6 вместе с R^7 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенное в некоторых случаях кольцо (например, циклопропиловое кольцо);

R^7 представлен H, OH, алкокси (например, метокси), OC(O)Оалкилом, ОалкилSалкилом (например, OCH_2SMe), или ОалкилОалкилом (например, OCH_2OMe), тиоаклкилом, SалкилОалкилом (например, SCH_2OMe); или R^7 вместе с R^5 или R^6 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенное в некоторых случаях кольцо (например, циклопропиловое кольцо);

R^{7a} представлен H или OH;

R^8 представлен OH или замещаемой группой (например, мезилатом или галогеном); или R^8, взятый вместе с R^{9a} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;

R^{9a} представлен активированным алкилом (например, CH_2I); или R^{9a}, взятый вместе с R^8 и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо; или R^{9a}, вместе с R^{9b} атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо (с образованием спироциклического кольца);

R^{9b} представлен OH, OC(O)алкилом (например, Оацилом), OC(O)Оалкилом (например, OC(O)OMe) или OC(O)циклоалкилом; или R^{9b}, вместе с R^{9a} и атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо (образуя спироциклическое кольцо);

R^{11} представлен H или OH; или R^{11}, взятый вместе с R^{10} или R^{12} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;

R^{12} представлен H или OH; или R^{12}, взятый вместе с R^{11} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;

R^x представлен NHPg или арилом;

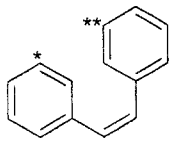
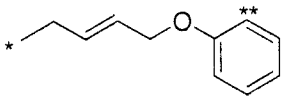
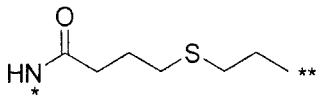
X представлен C или N; и

Pg является защитной группой для гетероатома, такого как O или N (например, Bn, Bz, TES, TMS, DMS, Boc или Ac).

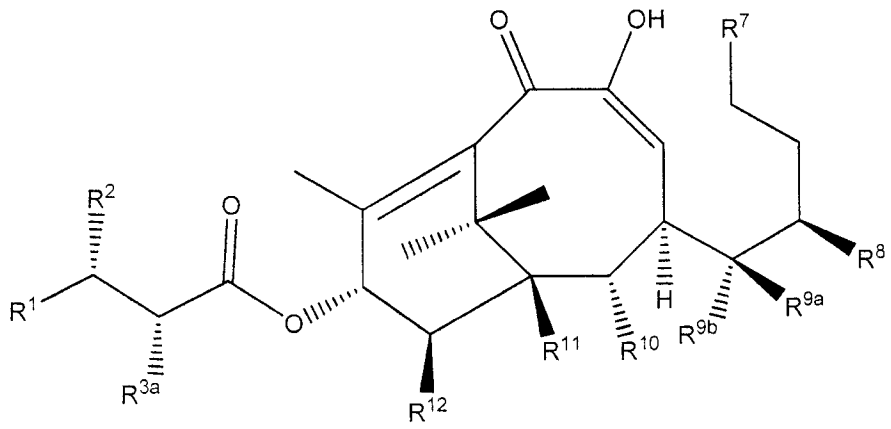
В некоторых вариантах воплощения изобретения Z' включает одно или несколько фенильных колец.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Z' включает одну или несколько двойных связей.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Z' включает один или несколько гетероатомов.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Z' представлен  , при этом * указывает, что атом X присоединен к CHR^x, а ** указывает, что атом углерода присоединен к C(O). В некоторых вариантах воплощения изобретения Z' представлен  , при этом * указывает, что атом X присоединен к CHR^x, а ** указывает, что атом углерода присоединен к C(O). В некоторых вариантах воплощения изобретения Z' представлен  , при этом * указывает, что атом X присоединен к CHR^x, а ** указывает, что атом углерода присоединен к C(O).

В некоторых вариантах воплощения изобретения таксан представлен соединением по формуле (XIII):



формула (XIII)

где

R^1 представлен арилом (например, фенилом), гетероарилом (например, фуранилом, тиофенилом или пиридилом), алкилом (например, бутилом, таким как изобутил или трет-бутил), циклоалилом (например, циклопропилом), гетероциклоалкилом (эпоксилом), или R^1, при рассмотрении с одним из R^{3b}, R^{9b} или R^{10} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют моно- или бициклическую кольцевую систему; при этом R^1 в некоторых случаях замещен 1-3 R^{1a};

R^2 представлен $NR^{2a}R^{2b}$ или OR^{2c};

R^{3a} представлен H, OH, Ополимером, OC(O)алкилом или OC(O)алкенилом;

R^7 представлен OH, алкокси (например, метокси), OC(O)Оалкилом;

R^8 представлен OH или замещаемой группой (например, мезилатом или галогеном); или R^8, взятый вместе с R^{9a} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;

R^{9a} представлен активированным алкилом (например, CH_2I); или R^{9a}, взятый вместе с R^8 и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо; или R^{9a}, вместе с R^{9b} атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо (с образованием спироциклического кольца)

R^{9b} представлен OH, OC(O)алкилом (например, Оацилом), OC(O)Оалкилом (например, OC(O)OMe) или OC(O)циклоалкилом; или R^{9b}, взятый вместе с R^1 атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо; или R^{9b}, вместе с R^{9a} атомом углерода, к которому он присоединен, образует кольцо (с образованием спироциклического кольца);

R^{10} представлен OH, OC(O)арилом (например, когда арил замещен в некоторых случаях, например, галогеном, алкокси или N_3) или OC(O)алкилом; или R^{10}, взятый вместе с R^1 или R^{11} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;

R^{11} представлен H или OH; или R^{11}, взятый вместе с R^{10} или R^{12} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;

R^{12} представлен H или OH; или R^{12}, взятый вместе с R^{11} и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо;

каждый R^{1a} представлен независимым образом галогеном (например, фтором), алкилом (например, метилом)

каждый R^{2a} и R^{2b} представлен независимым образом H, C(O)арилом (например, C(O)фенилом), C(O)алкилом (например, ацилом), C(O)H, C(O)Оалкилом; при этом C(O)арил (например, C(O)фенил), C(O)алкил (например, ацил) и C(O)Оалкил в некоторых случаях дополнительно замещены, например, заместителем, как это описано для R^{1a};

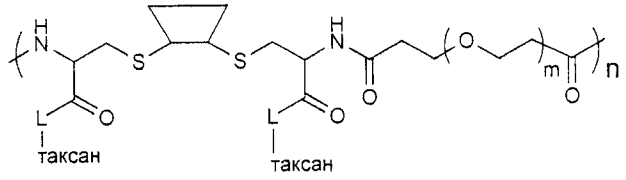
R^{2c} представлен H или C(O)NHалкилом; и

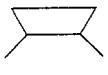
R^{8a} представлен H, алкилом, арилалкилом (например, бензилом), C(O)алкилом или C(O)H.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^7 представлен OH.

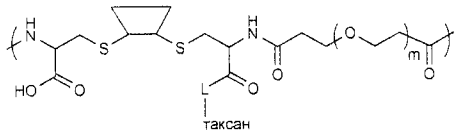
В некоторых преимущественных вариантах воплощения изобретения таксан представлен доцетакселем, ларотакселем, милатакселем, TPI-287, TL-310, BMS-275183, BMS-184476, BMS-188797, ортатакселем, тезетакселем или кабазитакселем. Дополнительные таксаны приводятся в Fan, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2005, 5, 1-12; Gueritte, Current Pharmaceutical Design, 2001, 7, 1229-1249; Kingston, J. Nat. Prod., 2009, 72, 507-515; и Ferlini, Exper Opin. Invest. Drugs, 2008, 17, 3, 335-347 (содержание включено в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки).

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек представлен конъюгатом CDP-таксан, например,

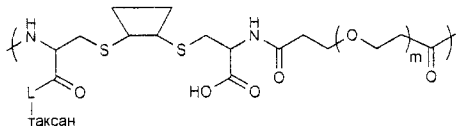


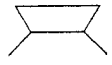
при этом  представляет собой циклодекстрин; n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); L представлен линкером, например, описанным здесь линкером; и «таксан» представлен таксаном, например, описанным здесь таксаном, например, таксаном, указанным на ФИГ. 4. В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек, например, конъюгат CDP-таксан, нагружен не полностью, например, один или несколько сайтов связывания, например, остатки цистеина, не связаны с ингибитором микротрубочек, например, молекулой таксана,

например, описанным здесь таксаном, связанный с описанным здесь линкером, например, конъюгат CDP-таксан включает одну или несколько субъединиц, имеющих представленных ниже формулу

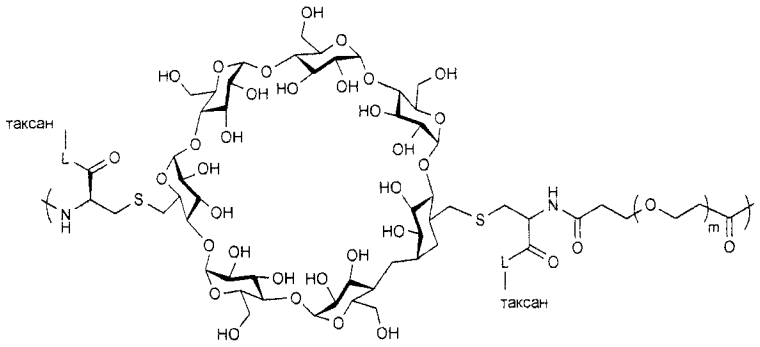


или



при этом  представляет циклодекстрин; m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); L представлен линкером, например, описанным здесь линкером; и «таксан» представлен таксаном, например, описанным здесь таксаном, например, таксаном, представленным на ФИГ. 4. В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек, частица или композиция, например, конъюгат CDP-таксан, частица или композиция, включает смесь полностью нагруженных и частично нагруженных субъединиц CDP-ингибитор микротрубочек в конъюгатах, например, конъюгатах CDP-таксан.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек включает субъединицу

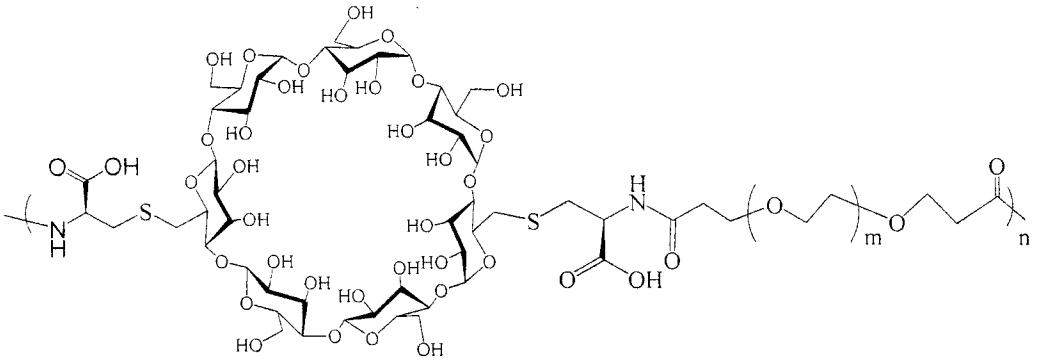


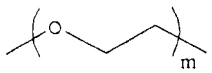
при этом m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); L представлен линкером, например, описанным здесь линкером; и «таксан» представлен таксаном, например, описанным здесь таксаном, например, таксаном, представленным на ФИГ. 4.

ФИГ. 4 представляет таблицу, отображающую примеры различных конъюгатов CDP-таксан. Конъюгаты CDP-таксан, отображенные на ФИГ. 4, представлены следующей формулой:

CDP-CO-ABX-Таксан

В этой формуле CDP является содержащим циклодекстрин полимером, указанным ниже (а также на ФИГ. 3):



при этом группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20. Следует отметить, что таксан конъюгирован с CDP посредством молекул карбоновой кислоты полимера, как это указано выше. Полная нагрузка таксаном CDP не требуется. В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 молекул карбоновых кислот остаются несвязанными с таксаном после конъюгации (например, множество молекул карбоновых кислот остаются непрореагировавшими).

CO представляет собой карбонильную группу остатка цистеина CDP;

A и B представляют собой связь между CDP и таксаном. Положение A представляет собой связь между линкером B и карбонилом цистеиновой кислоты CDP (представлено как «-» на ФИГ. 4), связь между таксаном и карбонилом цистеиновой кислоты CDP (представлено как «-» на ФИГ. 4), или отображает участок линкера, который присоединяется посредством связи к карбонилу цистеиновой кислоты CDP. Положение B может быть не занято (представлено как «-» на ФИГ. 4) или представляет собой линкер или положение линкера, который присоединен посредством связи к таксану; и

X представляет собой гетероатом, к которому присоединяется линкер на таксане.

Как это указано на ФИГ. 4, колонка с заголовком «Таксан» указывает на то, какой таксан включен в конъюгат CDP-таксан.

Три колонки таблицы справа на ФИГ. 4 указывают, соответственно, какие защитные группы (при их наличии) используются для защиты указанного положения таксана, процесс получения конъюгата CDP-таксан и финальный продукт процесса получения конъюгата CDP-таксан.

Процессы, указанные на ФИГ. 4, обозначаются буквами, например, Процесс A, Процесс B и т.д., как это видно во второй колонке справа. Этапы для каждого из таких процессов представлены ниже соответствующим образом.

Процесс A: соединение защищенного линкера в положении B с таксаном, снятие защиты линкера и соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для обеспечения связывания 2'-таксана с CDP.

Процесс B: соединение активированного линкера в положении B 2'-гидроксилом таксаном, соединение с линкером, содержащим CDP, в положении A посредством линкера A для обеспечения связывания 2'-таксана с CDP.

Процесс C: защита C2' гидроксильной группы таксана, соединение защищенного линкера в положении B с таксаном, снятие защиты линкера и C2' гидроксильной группы, и соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для обеспечения связывания 7-таксана с CDP.

Процесс D: защита C2' гидроксильной группы таксана, соединение активированного линкера в положении B с 7-гидроксилом таксана, снятие защиты C2' гидроксильной группы, и соединение с линкером, содержащим CDP в положении A, посредством линкера A для обеспечения связывания 7-таксана с CDP.

Как это специально указано на ФИГ. 4, конъюгаты CDP-таксан могут быть получены с использованием целого ряда способов, известных в науке, включая описанные здесь способы. В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгаты CDP-таксан могут быть получены без использования защитных групп в таксане. Для таксанов с гидроксильными группами в положениях 2' и 7, специалисту в данной области будет очевидно, что положение 2' более реакционоспособное, и, следовательно, при отсутствии использования защитных групп основной продукт реакции (-й) будет соединен посредством положения 2'.

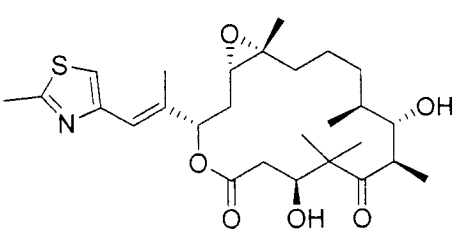
В описанных выше способах для получения описанных здесь конъюгатов CDP-таксан может использоваться одна или более защитных групп. Защитная группа может использоваться для контроля участка присоединения таксана и/или линкера таксана в положении A. В некоторых вариантах воплощения изобретения защитная группа удалена, а в других вариантах воплощения изобретения защитная группа не удалена. Если защитная группа не удалена, тогда она может выбираться таким образом, что она удаляется в условиях *in vivo* (например, действие в качестве пролекарства). Примером является гексаноевая кислота, которая, как это было показано, удаляется липазами *in vivo* при использовании для защиты гидроксильной группы доксорубицина. Защитные группы обычно выбирают для обеих реакционных групп таксанов и реакционных групп линкера, которые не предназначены быть частью реакции соединения. Защитная группа должна быть удаляемой в условиях, которые не разрушают таксан и/или вещество линкера. Примеры включают t-бутилдиметилсилил («TBDMS») и TROC (полученный из 2,2,2-трихлорэтоксихлорформиат). Карбоксибензил («CBz») также может использоваться вместо TROC в случае наличия избирательности для удаления с учетом снижения уровня олефинов. Это может быть разрешено путем использования группы, которая более легко удаляется путем гидрогенации, такой как –метоксибензил OCO-. Также допустимы другие защитные группы. Специалист в данной области сможет выбрать соответствующие защитные группы для продуктов и способов, описанных в тексте данной заявки.

В некоторых вариантах воплощения изобретения ингибитор микротрубочек в конъюгате CDP-ингибитор микротрубочек представлен эпотилоном. В некоторых вариантах воплощения изобретения эпотилон в конъюгате CDP-эпотилон, частице или композиции представлен эпотилоном, включая, без ограничения, иксабепилон, эпотилон B, эпотилон D, BMS310705, дегиделон и ZK-эпотилон (ZK-EPO). Другие описанные здесь эпотилоны также могут быть включены в конъюгаты CDP-эпотилон.

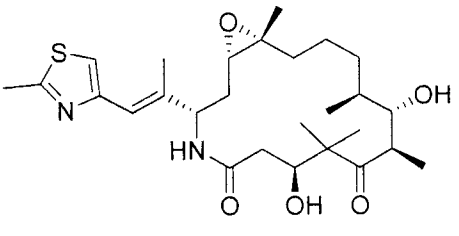
Эпотилоны

В контексте данного изобретения термин «эпотилон» относится к любой встречающейся в природе, синтетической или полисинтетической структуре эпотилона, например, известной в науке. Термин эпотилон также включает структуры, имеющие общую формулу XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV и XXVI, представленные в тексте данной заявки.

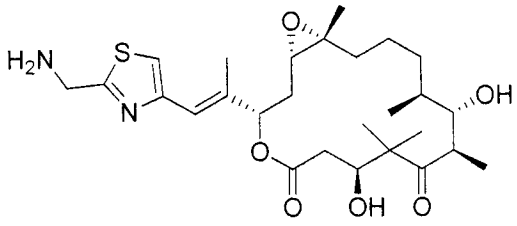
Типичные эпотилоны включают соединения, описанные в целом и специфически в тексте данной заявки. В некоторых вариантах воплощения изобретения эпотилон представлен эпотилоном B, иксабепилоном, BMS310705, эпотилоном D, дегиделоном или сагопилоном. Структуры всех таких эпотилонов представлены ниже:



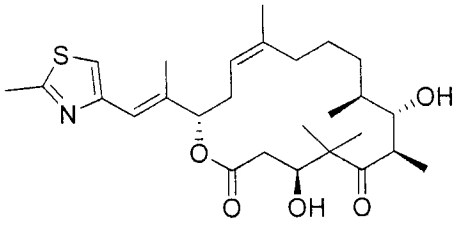
Эпотилон B



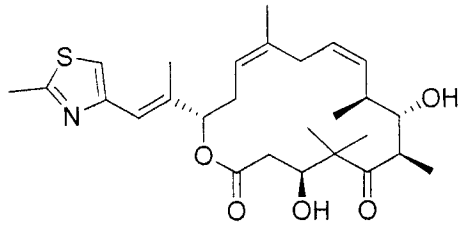
Иксабепилон



BMS-310705

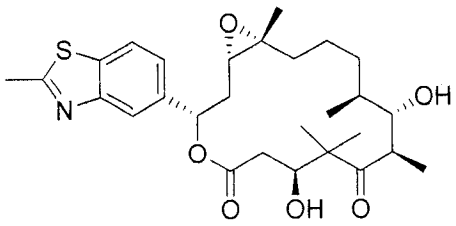


Эпотилон D



Дегиделон

и



Сагопилон .

Другие типичные эпотилоны также представлены на ФИГ. 5 и описаны в Altmann et al. "Epothilones as Lead Structures for New Anticancer Drugs-Pharmacology, Fermentation, and Structure-activity-relationships;" *Progress in Drug Research* (2008) Vol. 66, page 274-334 (включено в данный документ посредством ссылки). Кроме того, эпотилоны описаны, например, в патенте США 7317100; патенте США 6946561; патенте США 6350878; патенте США 6302838; патенте США 7030147; патенте США 6387927; патенте США 6346404; патенте США 2004/0038324; патенте США 2009/0041715; патенте США 2007/0129411; патенте США 2005/0271669; патенте США 2008/0139587; патенте США 2004/0235796; патенте США 2005/0282873; патенте США 2006/0089327; WO 2008/071404; WO 2008/019820; WO 2007/121088; WO 1998/08849; EP 1198225; EP 1420780; EP 1385522; EP 1539768; EP

1485090; и EP 1463504 (содержание всех документов включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки).

Дополнительно эпотилоны представлены, например, в патенте США 6410301; патенте США 7091193; патенте США 7402421; патенте США 7067286; патенте США 6489314; патенте США 6589968; патенте США 6893859; патенте США 7176235; патенте США 7220560; патенте США 6280999; патенте США 7070964; патенте США 2005/0148543; патенте США 2005/0215604; патенте США 2003/0134883; патенте США 2008/0319211; патенте США 2005/0277682; патенте США 2005/0020558; патенте США 2005/0203174; патенте США 20020045609, патенте США 2004/0167097; патенте США 2004/0072882; патенте США 2002/0137152; WO 2009/064800; и WO 2002/012534 (содержание всех документов включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки).

Дополнительно эпотилоны представлены, например, в патенте США 6537988; патенте США 7312237; патенте США 7022330; патенте США 6670384; патенте США 6605599; патенте США 7125899; патенте США 6399638; патенте США 7053069; патенте США 6936628; патенте США 7211593; патенте США 6686380; патенте США 6727276; патенте США 6291684; патенте США 6780620; патенте США 6719540; патенте США 2009/0004277; патенте США 2007/0276018; WO 2004/078978; и EP 1157023 (содержание всех документов включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки).

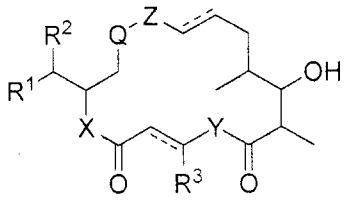
Дополнительно эпотилоны представлены, например, в патенте США 2008/0146626; патенте США 2009/0076098; WO 2009/003706 и WO 2009/074274 (содержание всех документов включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки).

Дополнительно эпотилоны представлены, например, в патенте США 7169930; патенте США 6294374; патенте США 6380394; и патенте США 6441186 (содержание всех документов включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки).

Дополнительно эпотилоны представлены, например, в патенте США 7119071; заявках на патенты Германии No. DE 197 13 970.1, DE 100 51 136.8, DE 101 34 172.5 и DE 102 32 094.2 (содержание всех документов включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки). В некоторых вариантах воплощения изобретения эпотилон присоединен к молекуле-мишени, такой как молекула антифолата. В некоторых вариантах воплощения изобретения молекула-мишень (например, фолат) присоединена к функциональной группе эпотилона, такой как гидроксильная группа или аминогруппа, где это необходимо. В некоторых

вариантах воплощения изобретения фолат присоединен к эпотилону непосредственным образом. В некоторых вариантах воплощения изобретения фолат присоединен к эпотилону через линкер. Эпофолат (BMS-753493) является примером эпотилона, присоединенного к фолату, см., например, патент США 7033594, включенный сюда посредством ссылки.

В одном варианте воплощения изобретения эпотилон представлен соединением по формуле (XX):



формула (XX)

где

R^1 представлен арилом, гетероарилом, арилалкенилом или гетероарилалкенилом; каждый из них замещен в некоторых случаях 1-3 R^8;

R^2 представлен H или алкилом (например, метилом); или

R^1 и R^2, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют арил или гетероарил, замещенный в некоторых случаях 1-3 R^8;

R^3 представлен H, OH, NH_2 или CN;

X представлен O или NR^4;

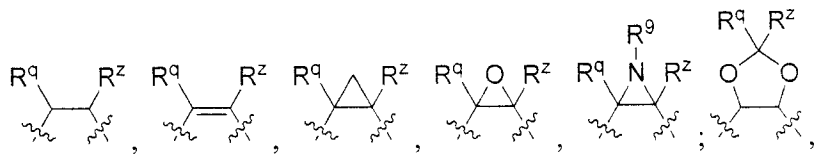
R^4 представлен H, алкилом, -C(O)Oалкилом, -C(O)Oарилалкилом, -C(O)NR^5алкилом, -C(O)NR^5арилалкилом, -C(O)алкилом, -C(O)арилом или арилалкилом;

Y представлен CR^5R^6, O или NR^7;

каждый R^5 и R^6 представлены независимым образом H или алкилом (например, метилом);

R^7 представлен H, алкилом, -C(O)Oалкилом, -C(O)Oарилалкилом, -C(O)NR^5алкилом, -C(O)NR^5арилалкилом, -C(O)алкилом, -C(O)арилом или арилалкилом;

каждый R^8 в каждом отдельном случае представлен независимым образом алкилом, аминоалкилом, гидроксиалкилом, алкилтиолом, арилом, арилалкилоксиалкилом или алкокси;

Q-Z, взятые вместе, образуют  , гетероариленил, C(O)NR^4, NR^4C(O), $CR^5R^6NR^4$ или $NR^4CR^5R^6$;

R^q представлен H, алкилом (например, метилом) или гидрокси;

R^z представлен H, алкилом (например, метилом), галогеналкилом (например, CF_3), гетероциклилалкилом или N_3;

R^9 представлен H, алкилом, -C(O)Оалкилом, -C(O)Оарилалкилом, -C(O)NR^5алкилом, -C(O)NR^5арилалкилом, -C(O)алкилом, -C(O)арилом или арилалкилом; и

каждая ⟍⟋ в каждом отдельном случае независимым образом представлена одинарной или двойной связью.

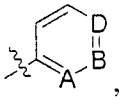
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 представлен 

, замещенным в некоторых случаях 1-3 R^8.

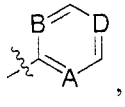
В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен пятичленным кольцевым гетероарилом, замещенным в некоторых случаях 1-3 R^8.

В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен тиазолилом, замещенным в некоторых случаях 1-3 R^8. В некоторых вариантах воплощения изобретения HET замещен алкилом (например, метилом), аминоалкилом (например, аминометилом), алкилтиолом (например, метилтиолом), гидроксиалкилом (например, гидроксиметилом), алкокси (например, метокси) или арилом (например, фенилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения HET замещен алкилом (например, метилом) или аминоалкилом.

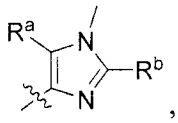
В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен 

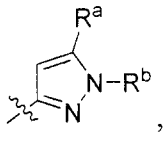
, при этом каждый A, B и D представлен независимым образом CH или N. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен N, B представлен CH и D представлен CH. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен CH, B представлен N и D представлен CH. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен CH, B представлен CH и D представлен N.

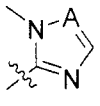
В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен 

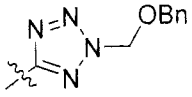
, при этом каждый A, B и D представлен независимым образом CH или N. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен N, B представлен N и D представлен CH. В

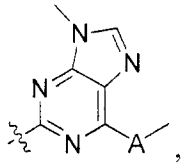
некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен N, B представлен CH и D представлен N. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен CH, B представлен CH и D представлен CH.

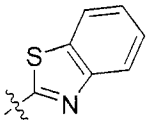
В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  , при этом каждый R^a и R^b представлены независимым образом H или –SMe.

В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  , при этом каждый R^a представлен H, алкилом или –Salкилом; и R^b представлен H, алкилом (например, метилом) или арилом (например, фенилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  , при этом A представлен CH или N.

В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  , при этом A представлен S или O.

В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  .

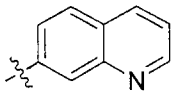
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 представлен H.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 представлен алкилом (например, метилом).

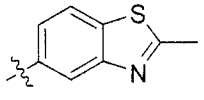
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 и R^2, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют арил или гетероарил, замещенный в некоторых случаях 1-3 R^8;

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 и R^2, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют гетероарил, замещенный в некоторых случаях 1-3 R^8;

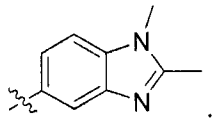
В некоторых вариантах воплощения изобретения молекула гетероарила является двухцикличной молекулой гетероарила.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 вместе с R^2 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 

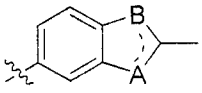
.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 вместе с R^2 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 

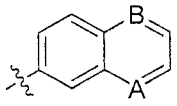
.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 вместе с R^2 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 

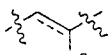
.

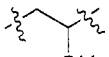
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 вместе с R^2 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 

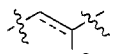
, при этом A представлен N и B представлен S или A представлен S и B представлен N.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 вместе с R^2 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 

, при этом A представлен N и B представлен CH или A представлен CH и B представлен N.

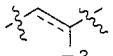
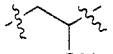
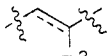
В некоторых вариантах воплощения изобретения 

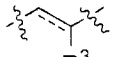
представлен 

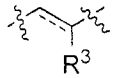
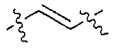
. В некоторых вариантах воплощения изобретения 

представлен 

.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  . В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  .

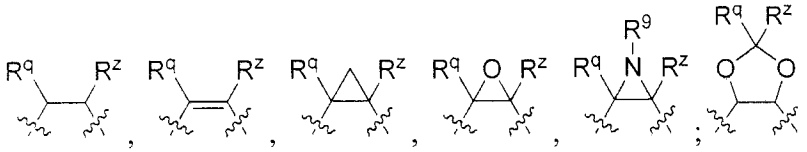
В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  .

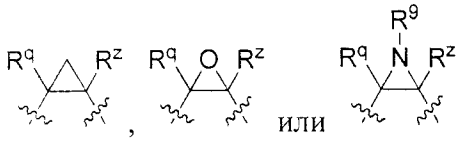
В некоторых вариантах воплощения изобретения X представлен O.

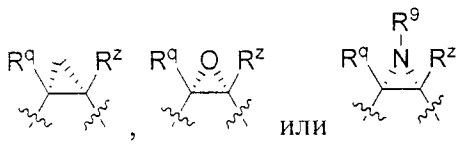
В некоторых вариантах воплощения изобретения X представлен NR^4 (например, NH).

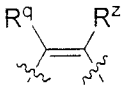
В некоторых вариантах воплощения изобретения Y представлен CR^5R^6. В некоторых вариантах воплощения изобретения Y представлен  . В некоторых вариантах воплощения изобретения Y представлен CH_2.

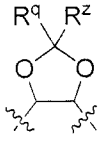
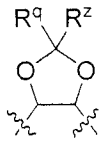
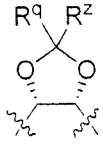
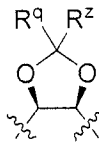
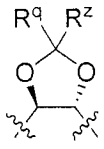
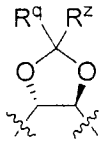
В некоторых вариантах воплощения изобретения Y представлен NR^7 (например, NH или NMe).

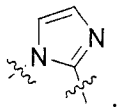
В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют  или гетероариленил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют  , при этом R^q представлен H и R^z представлен H или алкилом (например, метилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют  . В определенных вариантах воплощения изобретения оба R^q и R^z представлены метилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения  выбирают из  ,  ,  или  . В определенных вариантах воплощения изобретения оба R^q и R^z представлены метилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют гетероариленил. В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют $C(O)NR^4$. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен H алкилом (например, метилом или этилом).

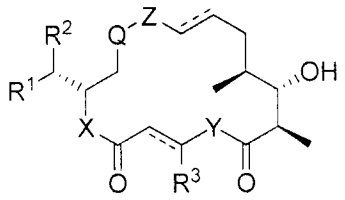
В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют $NR^4C(O)$. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен H алкилом (например, метилом или этилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют CH_2NR^4. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен H, алкилом, --C(O)Оалкилом, -C(O)Оарилалкилом, -C(O)алкилом, -C(O)арилом или арилалкилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен -C(O)Оалкилом, -C(O)Оарилалкилом, -C(O)алкилом,

-C(O)арилом или арилалкилом.

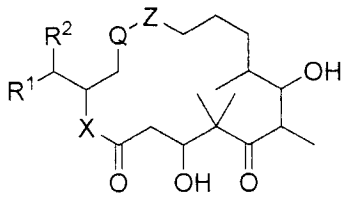
В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют NR^4CH_2. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен H, алкилом, --C(O)Оалкилом, -C(O)Оарилалкилом, -C(O)алкилом, -C(O)арилом или арилалкилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен -C(O)Оалкилом, -C(O)Оарилалкилом, -C(O)алкилом,
-C(O)арилом или арилалкилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение по формуле (XX) является соединением по формуле (XXa)



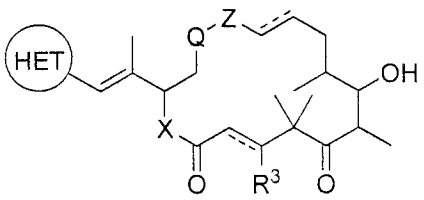
формула (XXa).

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение по формуле (XX) является соединением по формуле (XXb)



формула (XXb).

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение по формуле (XX) является соединением по формуле (XXc)

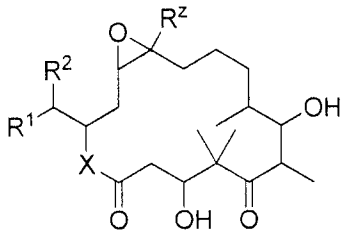


формула (XXc)

при этом HET представлен замещенным в некоторых случаях гетероарилом.

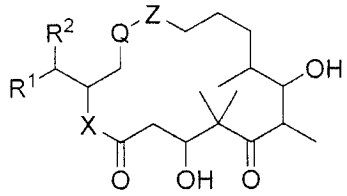
В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен замещенным в некоторых случаях 5-членным кольцом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение по формуле (XX) является соединением по формуле (XXd)



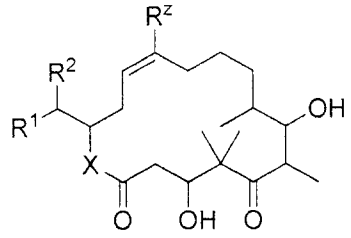
формула (XXd).

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение по формуле (XX) является соединением по формуле (XXe)



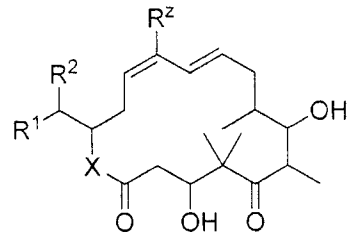
формула (XXe)

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение по формуле (XX) является соединением по формуле (XXf)



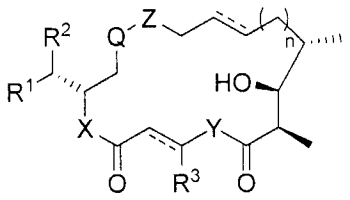
формула (XXf).

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение по формуле (XX) является соединением по формуле (XXg)



формула (XXg).

В одном варианте воплощения изобретения эпотилон представлен соединением по формуле (XXI):



формула (XXI)

где

R^1 представлен арилом, гетероарилом, арилалкенилом или гетероарилалкенилом; каждый из них замещен в некоторых случаях 1-3 R^8;

R^2 представлен H или алкилом (например, метилом); или

R^1 и R^2, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют арил или гетероарил, замещенный в некоторых случаях 1-3 R^8;

R^3 представлен H, OH, NH_2 или CN;

X представлен O или NR^4;

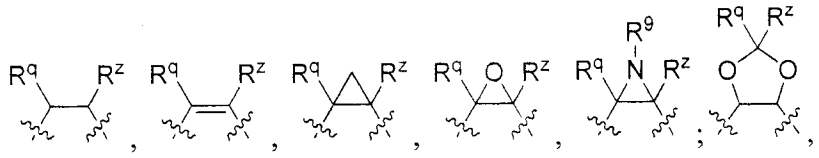
R^4 представлен H, алкилом, -C(O)Oалкилом, -C(O)Oарилалкилом, -C(O)NR^5алкилом, -C(O)NR^5арилалкилом, -C(O)алкилом, -C(O)арилом или арилалкилом;

Y представлен CR^5R^6, O или NR^7;

каждый R^5 и R^6 представлены независимым образом H или алкилом (например, метилом);

R^7 представлен H, алкилом, -C(O)Oалкилом, -C(O)Oарилалкилом, -C(O)NR^5алкилом, -C(O)NR^5арилалкилом, -C(O)алкилом, -C(O)арилом или арилалкилом;

каждый R^8 в каждом отдельном случае представлен независимым образом алкилом, аминоалкилом, гидроксиалкилом, алкилтиолом, арилом, арилалкилоксиалкилом или алкокси;

Q-Z, взятые вместе, образуют  , гетероариленил, C(O)NR^4, NR^4C(O), $CR^5R^6NR^4$ или $NR^4CR^5R^6NR^4$;

R^q представлен H, алкилом (например, метилом) или гидрокси;

R^z представлен H, алкилом (например, метилом), галогеналкилом (например, CF_3), гетероциклилалкилом или N_3;

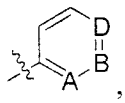
R^9 представлен H, алкилом, -C(O)Оалкилом, -C(O)Оарилалкилом, -C(O)NR^5алкилом, -C(O)NR^5арилалкилом, -C(O)алкилом, -C(O)арилом или арилалкилом;

каждая ⟍⟋ в каждом отдельном случае независимым образом представлена одинарной или двойной связью; и

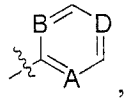
n составляет 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 представлен 

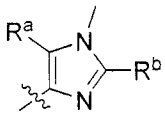
, замещенным в некоторых случаях 1-3 R^8. В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен пятичленным кольцевым гетероарилом, замещенным в некоторых случаях 1-3 R^8. В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен тиазолилом, замещенным в некоторых случаях 1-3 R^8. В некоторых вариантах воплощения изобретения HET замещен алкилом (например, метилом), аминоалкилом (например, аминометилом), алкилтиолом (например, метилтиолом), гидроксиалкилом (например, гидроксиметилом), алкокси (например, метокси) или арилом (например, фенилом). В некоторых вариантах воплощения изобретения HET замещен алкилом (например, метилом) или аминоалкилом.

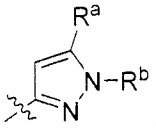
В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен 

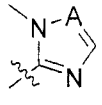
, при этом каждый A, B и D представлен независимым образом CH или N. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен N, B представлен CH и D представлен CH. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен CH, B представлен N и D представлен CH. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен CH, B представлен CH и D представлен N.

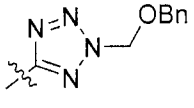
В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен 

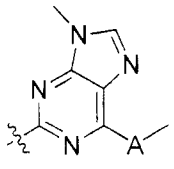
, при этом каждый A, B и D представлен независимым образом CH или N. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен N, B представлен N и D представлен CH. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен N, B представлен CH и D представлен N. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен CH, B представлен CH и D представлен CH.

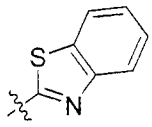
В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  , при этом каждый R^a и R^b представлены независимым образом –H или –SMe.

В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  , при этом каждый R^a представлен H, алкилом или –Salкилом; и R^b представлен H, алкилом (например, метилом) или арилом (например, фенилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  , при этом A представлен CH или N.

В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  .

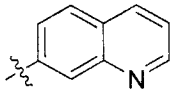
В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  , при этом A представлен S или O.

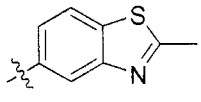
В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  .

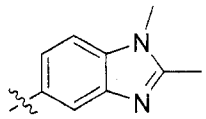
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 представлен H.

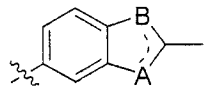
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 представлен алкилом (например, метилом).

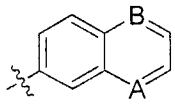
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 и R^2, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют арил или гетероарил, замещенный в некоторых случаях 1-3 R^8; В некоторых вариантах воплощения изобретения молекула гетероарила является двухцикличной молекулой гетероарила.

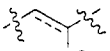
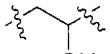
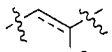
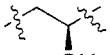
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 вместе с R^2 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  .

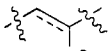
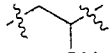
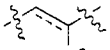
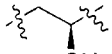
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 вместе с R^2 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  .

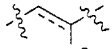
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 вместе с R^2 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  .

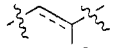
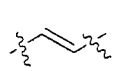
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 вместе с R^2 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  , при этом A представлен N и B представлен S или A представлен S и B представлен N.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 вместе с R^2 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  , при этом A представлен N и B представлен CH или A представлен CH и B представлен N.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  . В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  . В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен .

В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения X представлен O.

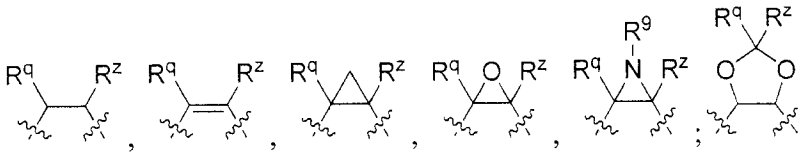
В некоторых вариантах воплощения изобретения X представлен NR^4 (например, NH).

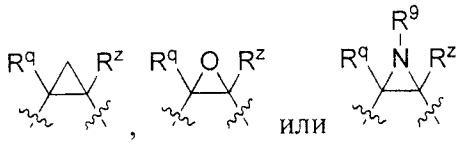
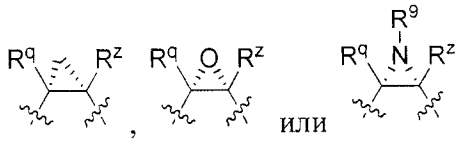
В некоторых вариантах воплощения изобретения Y представлен CR^5R^6.

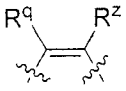
В некоторых вариантах воплощения изобретения Y представлен  .

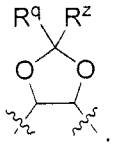
В некоторых вариантах воплощения изобретения Y представлен CH_2.

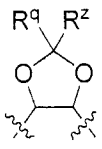
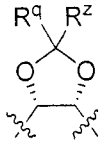
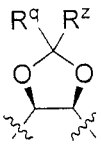
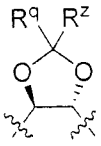
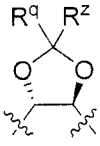
В некоторых вариантах воплощения изобретения Y представлен NR^7 (например, NH или NMe).

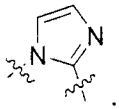
В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют  или гетероариленил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют  . В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют  , при этом R^q представлен H и R^z представлен H или алкилом (например, метилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют  . В определенных вариантах воплощения изобретения оба R^q и R^z представлены метилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  выбирают из  ,  ,  или  . В определенных вариантах воплощения изобретения оба R^q и R^z представлены метилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют гетероариленил. В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют $C(O)NR^4$. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен H алкилом (например, метилом или этилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют $NR^4C(O)$. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен H алкилом (например, метилом или этилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют CH_2NR^4. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен H, алкилом, --C(O)Оалкилом, -C(O)Оарилалкилом, -C(O)алкилом, -C(O)арилом или арилалкилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен -C(O)Оалкилом, -C(O)Оарилалкилом, -C(O)алкилом,

-C(O)арилом или арилалкилом.

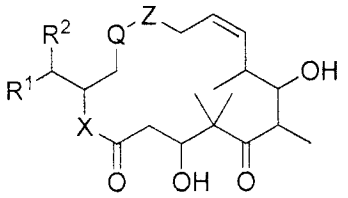
В некоторых вариантах воплощения изобретения Q-Z, взятые вместе, образуют NR^4CH_2. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен H, алкилом, --C(O)Оалкилом, -C(O)Оарилалкилом, -C(O)алкилом, -C(O)арилом или арилалкилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен -C(O)Оалкилом, -C(O)Оарилалкилом, -C(O)алкилом,

-C(O)арилом или арилалкилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения n составляет 0.

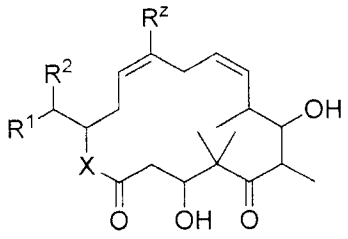
В некоторых вариантах воплощения изобретения n составляет 1.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение по формуле (XXI) является соединением по формуле (XXIa)



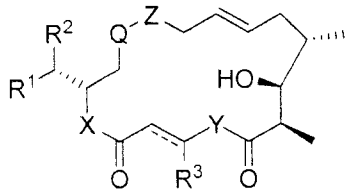
формула (XXIa).

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение по формуле (XXI) является соединением по формуле (XXIb)



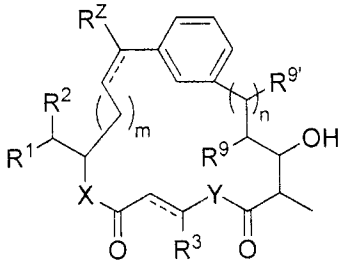
формула (XXIb).

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение по формуле (XXI) является соединением по формуле (XXIc)



формула (XXIc).

В некоторых вариантах воплощения изобретения эпотилон представлен соединением по формуле (XXII)



формула (XXII)

где

R^1 представлен арилом, гетероарилом, арилалкенилом или гетероарилалкенилом; каждый из них замещен в некоторых случаях 1-3 R^8;

R^2 представлен H или алкилом (например, метилом); или

R^1 и R^2, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют арил или гетероарил, замещенный в некоторых случаях 1-3 R^8;

R^3 представлен H, OH, NH_2 или CN;

X представлен O или NR^4;

R^4 представлен H, алкилом, -C(O)Oалкилом, -C(O)Oарилалкилом, -C(O)NR^5алкилом, -C(O)NR^5арилалкилом, -C(O)алкилом, -C(O)арилом или арилалкилом;

Y представлен CR^5R^6, O или NR^7;

каждый R^5 и R^6 представлены независимым образом H или алкилом (например, метилом);

R^7 представлен H, алкилом, -C(O)Oалкилом, -C(O)Oарилалкилом, -C(O)NR^5алкилом, -C(O)NR^5арилалкилом, -C(O)алкилом, -C(O)арилом или арилалкилом;

каждый R^8 в каждом отдельном случае представлен независимым образом алкилом, аминоалкилом или гидроксиалкилом;

каждый R^9 и R^9 представлены независимым образом H или алкилом (например, метилом);

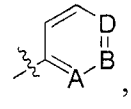
R^z представлен H, алкилом (например, метилом), галогеналкилом (например, CF_3), гетероциклилалкилом или N_3;

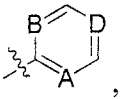
каждая  в каждом отдельном случае независимым образом представлена одинарной или двойной связью;

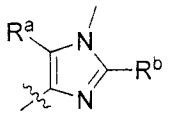
m составляет 0, 1 или 2; и

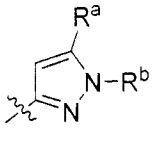
n составляет 0, 1 или 2.

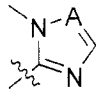
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 представлен  , замещенным в некоторых случаях 1-3 R^8. В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен пятичленным кольцевым гетероарилом, замещенным в некоторых случаях 1-3 R^8. В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен тиазолилом, замещенным в некоторых случаях 1-3 R^8. В некоторых вариантах воплощения изобретения HET замещен алкилом (например, метилом), аминоалкилом (например, аминометилом), алкилтиолом (например, метилтиолом), гидроксиалкилом (например, гидроксиметилом), алкокси (например, метокси) или арилом (например, фенилом). В некоторых вариантах воплощения изобретения HET замещен алкилом (например, метилом) или аминоалкилом.

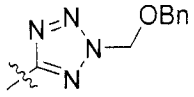
В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  , при этом каждый A, B и D представлен независимым образом CH или N. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен N, B представлен CH и D представлен CH. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен CH, B представлен N и D представлен CH. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен CH, B представлен CH и D представлен N.

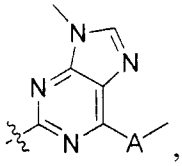
В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  , при этом каждый A, B и D представлен независимым образом CH или N. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен N, B представлен N и D представлен CH. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен N, B представлен CH и D представлен N. В некоторых вариантах воплощения изобретения A представлен CH, B представлен CH и D представлен CH.

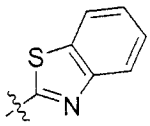
В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  , при этом каждый R^a и R^b представлены независимым образом H или –SMe.

В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  , при этом каждый R^a представлен H, алкилом или –Salкилом; и R^b представлен H, алкилом (например, метилом) или арилом (например, фенилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  , при этом A представлен CH или N.

В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  , при этом A представлен S или O.

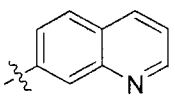
В некоторых вариантах воплощения изобретения HET представлен  .

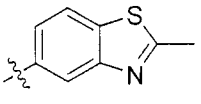
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 представлен H.

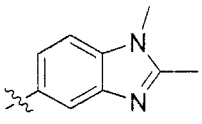
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 представлен алкилом (например, метилом).

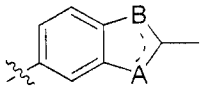
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 и R^2, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют арил или гетероарил, замещенный в некоторых случаях 1-3 R^8;

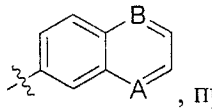
В некоторых вариантах воплощения изобретения молекула гетероарила является двухцикличной молекулой гетероарила.

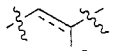
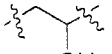
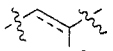
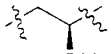
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 вместе с R^2 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  .

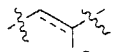
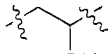
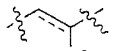
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 вместе с R^2 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  .

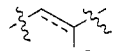
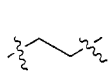
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 вместе с R^2 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  .

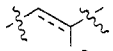
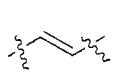
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 вместе с R^2 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  , при этом A представлен N и B представлен S или A представлен S и B представлен N.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 вместе с R^2 и атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  , при этом A представлен N и B представлен CH или A представлен CH и B представлен N.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  . В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  . В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения X представлен O.

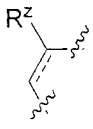
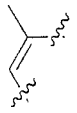
В некоторых вариантах воплощения изобретения X представлен NR^4 (например, NH).

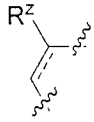
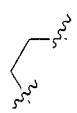
В некоторых вариантах воплощения изобретения Y представлен CR^5R^6. В некоторых вариантах воплощения изобретения Y представлен  . В некоторых вариантах воплощения изобретения Y представлен CH_2.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Y представлен NR^7 (например, NH или NMe).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^9 представлен H.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^9 представлен Me.

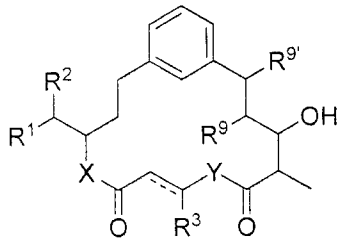
В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  . В некоторых вариантах воплощения изобретения m составляет 1.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  . В некоторых вариантах воплощения изобретения m составляет 0.

В некоторых вариантах воплощения изобретения n составляет 0.

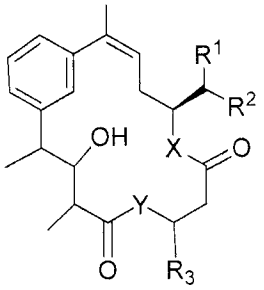
В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен  .

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение по формуле (XXII) является соединением по формуле (XXIIa)



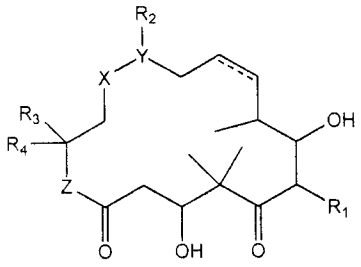
формула (XXIIa).

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение по формуле (XXII) является соединением по формуле (XXIIb)



формула (XXIIb).

В некоторых вариантах воплощения изобретения эпотилон представлен соединением по формуле (XXIII):



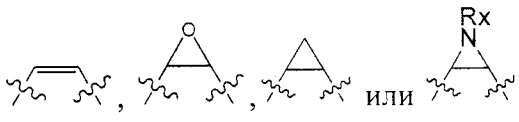
формула (XXIII)

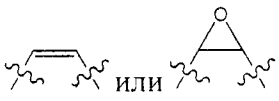
где

 представляет одинарную или двойную связь;

R_1 представлен радикалом C_{1-6}алкилом, C_{2-6}алкинилом или C_{2-6}алкенилом;

R_2 представлен H или радикалом C_1-C_8алкилом;

X–Y выбирают из следующих групп: 

преимущественно 

;

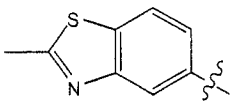
Z представлен O или NR_X, при этом R_X представлен водородом, алкилом, алкенилом, алкинилом, гетероалкилом, арилом, гетероарилом, циклоалкилом, алкилциклоалкилом, гетероалкилциклоалкилом, гетероциклоалкилом, аралкилом или гетероаралкильной группой;

R_3 представлен атомом галогена или радикалом C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил или C_{1-6}-гетероалкил;

R_4 представлен бициклоарилом, бициклогетероарилом или группой по формуле $-C(R_5)=CHR_6$;

R_5 представлен H или метилом; и

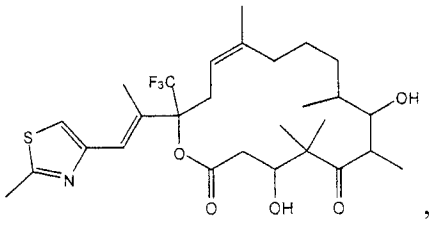
R_6 представлен замещенной в некоторых случаях арильной или гетероарильной группой.

В определенных вариантах воплощения изобретения R_4 представлен 

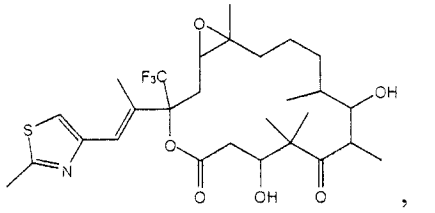
.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Z представлен O. В некоторых вариантах воплощения изобретения Z представлен NH.

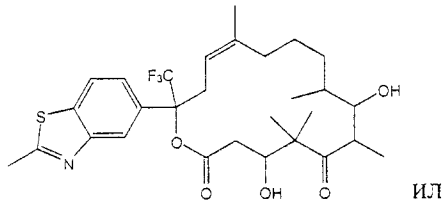
В определенных вариантах воплощения изобретения соединение по формуле (XXIII) может быть представлено следующими структурами:



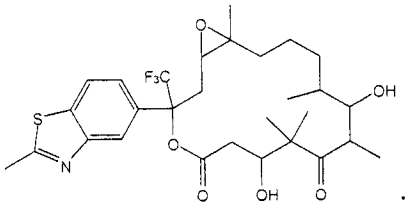
,



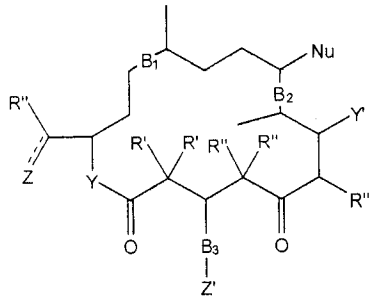
,



или



В некоторых вариантах воплощения изобретения эпотилон представлен соединением по формуле (XXIV):



формула (XXIV)

где

B_1, B_2, B_3 выбирают из одинарных связей; двойных связей в E(транс) форме, Z(цис) форме или в виде смеси E/Z; эпоксидные кольца в E(транс) форме, Z(цис) форме или в виде смеси E/Z; кольца азиридина в E(транс) форме, Z(цис) форме или в виде смеси E/Z; кольца циклопропана в E(транс) форме, Z(цис) форме или в виде смеси E/Z; и/или их комбинаций; и преимущественно выбирают из одинарных и двойных связей; и, в частности, преимущественно выбирают из B_1 в виде Z двойных связей или эпоксида и B_2 и B_3 в виде одинарной связи;

R выбирают из H, алкила, арила, аралкила (такого как $-CH_2$-арил, $-C_2H_4$-арил и т.п.), алкенила (такого как винил), циклоалкила (преимущественно, 3-7-членного циклоалкила), CH_nF_{3-n}, при этом n=0 до 3, оксациклоалкила (преимущественно, 3-7-членного оксациклоалкила) и/или их комбинаций. Преимущественно, R выбирают из H, метила, этила, фенила, бензила и их комбинаций, и более преимущественно, R выбирают из H, метила, этила и их комбинаций;

R' выбирают из той же самой группы, что и R, и он представлен, преимущественно, H;

R" выбирают из той же самой группы, что и R, и он представлен, преимущественно, метилом;

Y выбирают из S, NH, N-PG, NR и O; преимущественно, Y выбирают из NH, N-PG, NR и O, и более преимущественно, Y представлен O;

Y' выбирают из H, OH, OR, O-PG, NH_2, NR_2, $N(PG)_2$, SR и SH; преимущественно, Y' представлен O-PG и/или OH;

Nu выбирают из R, O-PG, OR, $N(PG)_2$, NR_2, S-PG, SR, SeR, CN, N_3, арила и гетероарила; Nu преимущественно выбирают из R, O-PG, OR, $N(PG)_2$ и NR_2, и более преимущественно, Nu представлен H;

Z выбирают из -OH, -O-PG, -OR, =O, =N-Nu, =CH-гетероарила, =CH-арила и $=PR_3$, при этом все указанные выше группы с двойными связями могут присутствовать в E(транс) форме, Z(цис) форме или смеси E/Z; преимущественно, Z представлен =CH-гетероарилом; и более преимущественно, Z выбирают из =O, (E)-(2-метилтиазол-4-ил)-CH= и (E)-(2-метилоксазол-4-ил)-CH=;

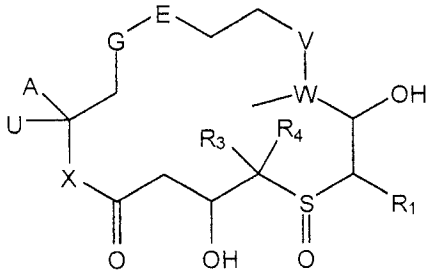
Z' выбирают из O, OH, OR, O-PG, $N(H)_{1-2}$, $N(R)_{1-2}$, $N(PG)_{1-2}$, SR, S-PG и R; преимущественно, Z' представлен O, O-PG и/или OR;

B_3 выбирают из двойных или одинарных связей в E(транс) форме, Z(цис) форме или смеси E/Z; преимущественно, B_3 выбирают из одинарных и двойных связей с гетероатомами, такими как O, S и N; и более преимущественно, B_3 представлен одинарной связью с O-PG и/или OH;

PG, как это указано в тексте данной заявки, является защитной группой, и преимущественно его выбирают из алила, метила, t-бутила (преимущественно с электроноакцепторной группой), бензила, силила, ацила и активированного производного метилена (например, метоксиметила), алкоксиалкила или 2-оксациклоалкила. Типичные защитные группы для спирта и аминов включают триметилсилил, триэтилсилил, диметил-трет-бутилсилил, ацетил, пропионил, бензоил или тетрагидропиранильную защитную группу. Защитные группы также могут использоваться для защиты двух соседних групп (например, -CH(OH)-CH(OH)-) или двухвалентных групп (PG_2). Такие защитные группы могут образовывать кольцо, такое как 5-7-членное кольцо. Типичные защитные группы включают сукцинил, фталил, метилен, этилен, пропилен, 2,2-диметилпропа-1,3-диил и ацетонид.

Может использоваться любая комбинация описанных здесь защитных групп на усмотрение специалиста в данной области.

В некоторых вариантах воплощения изобретения эпотилон представлен соединением по формуле (XXV):

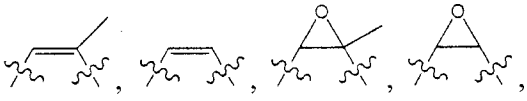


формула (XXV)

где

A представлен гетероалкилом, гетероциклоалкилом, гетероалкилциклоалкилом, гетероарилом, гетероаралкенилом или гетероаралкильной группой;

U представлен водородом, галогеном, алкилом, гетероалкилом, гетероциклоалкилом, гетероалкилциклоалкилом, гетероарилом или гетероаралкилом;

G-E выбирают из следующих групп:  , или он представлен частью замещенного в некоторых случаях фенольного кольца;

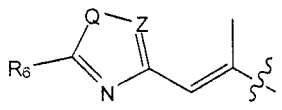
R_1 представлен группами C_1-C_4-алкил, C_2-C_4-алкенил, C_2-C_4-алкинил или C_3-C_4-циклоалкил;

V–W выбирают из группы, состоящей из CH_2CH или CH=C;

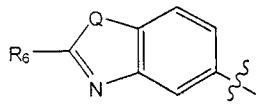
X представлен кислородом или группой по формуле NR_2, при этом R_2 представлен водородом, алкилом, алкенилом, алкинилом, гетероалкилом, арилом, гетероарилом, циклоалкилом, алкилциклоалкилом, гетероалкилциклоалкилом, гетероциклоалкилом, аралкилом или гетероаралкильной группой; и

каждый R_3 и R_4 независимым образом представлены водородом, C_1-C_4-алкилом или R_3 и R_4 вместе являются частью группы циклоалкила с 3 или 4 атомами в кольце.

В определенных вариантах воплощения изобретения в формуле (XXV) A представлен группой по Формуле (XXVII) или (XXVIII),



(XXVII)



(XXVIII)

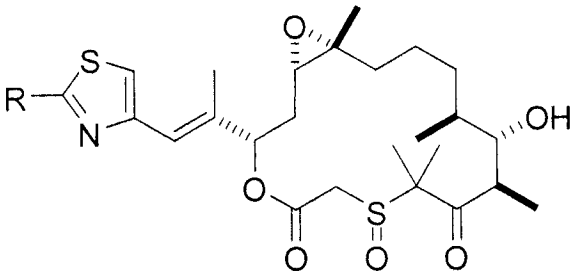
где

Q представлен серой, кислородом или NR_7 (преимущественно, кислородом или серой), при этом R_7 представлен водородом, C_1-C_4 алкилом или C_1-C_4 гетероалкилом;

Z представлен азотом или CH (преимущественно CH); и

R_6 представлен OR_8, NHR_8, C_1-C_4 алкилом, C_1-C_4 алкенилом, C_1-C_4 алкинилом или C_1-C_6 гетероалкилом (преимущественно метилом, CH_2OR_8 или CH_2NHR_8), при этом R_8 представлен водородом, C_1-C_4 алкилом или C_1-C_4 гетероалкилом (преимущественно водородом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения эпотилон представлен соединением по формуле (XXVI):



формула (XXVI)

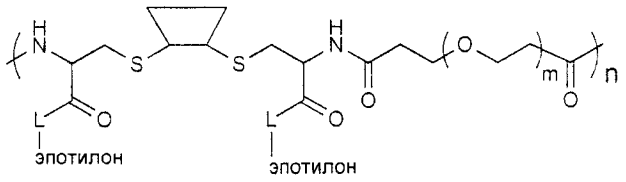
при этом R выбирают из OR^1, NHR^1, алкила, алкенила, алкинила и гетероалкила (например, CH_2OR^1 или CH_2NHR^1) и R^1 выбирают из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} гетероалкила (преимущественно водорода).

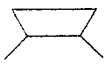
В определенных вариантах воплощения изобретения R выбирают из метила, CH_2OH и CH_2NH_2.

Получение встречающихся в природе и полусинтетических эпотилонов и соответствующих производных известно в науке. Эпотилоны A и B впервые были выделены из *Sorangium cellulosum* So ce90, присутствующего в Немецкой коллекции микроорганизмов в виде DMS 6773 и DSM 11999. Было сообщено, что DSM 6773 предположительно обладает повышенной выработкой эпотилонов A и B в сравнении со штаммом дикого типа. Репрезентативные условия ферментации для *Sorangium* описаны, например, в патенте США 6194181 и различных международных публикациях PCT, включая WO 98/10121, WO 97/19086, WO 98/22461 и WO 99/42602. Способы получения эпотилонов также описаны в WO 93/10121.

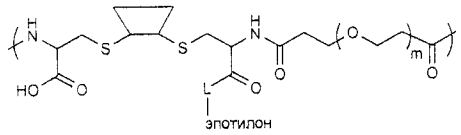
Кроме того, эпотилоны могут быть получены посредством синтеза *de novo*. Общий синтез эпотилонов A и B был сообщен целым рядом групп исследователей, включая Danishefsky, Schinzer и Nicolaou. Такие схемы общего синтеза описаны, например, в патентах США 6156905, 6034372 и 5969145, а также в международных публикациях PCT WO 98/08849, WO 98/25929 и WO 99/01124. Дополнительные способы синтеза для получения соединений эпотилона также описаны в публикациях PCT WO 97/19086, WO 98/38192, WO 99/02514, WO 99/07692, WO 99/27890, WO 99/28324, WO 99/43653, WO 99/54318, WO 99/54319, WO 99/54330, WO 99/58534, WO 59985, WO 99/67252, WO 99/67253, WO 00/00485, WO 00/23452, WO 00/37473, WO 00/47584, WO 00/50423, WO 00/57874, WO 00/58254, WO 00/66589, WO 00/71521, WO 01/07439 и WO 01/27308. В преимущественных вариантах воплощения изобретения ингибитор микротрубочек в конъюгате CDP-ингибитор микротрубочек, частице или композиции включает эпотилон, например, описанный здесь эпотилон, например, эпотилон, представленный на ФИГ. 5 или ФИГ. 6.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек представлен конъюгатом CDP-эпотилон, например,

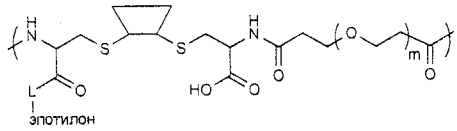


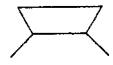
при этом  представляет собой циклодекстрин; n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20); m является целым

числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); L представлен линкером, например, описанным здесь линкером; и «эпотилон» представлен эпотилоном, например, описанным здесь эпотилоном, например, эпотилоном, указанным на ФИГ. 5 или ФИГ. 6. В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек, например, конъюгат CDP-эпотилон, нагружен не полностью, например, один или несколько сайтов связывания, например, остатки цистеина, не связаны с ингибитором микротрубочек, например, молекулой эпотилона, например, описанным здесь эпотилоном, связанный с описанным здесь линкером, например, конъюгат CDP-эпотилон включает одну или несколько субъединиц, имеющих представленных ниже формулу:

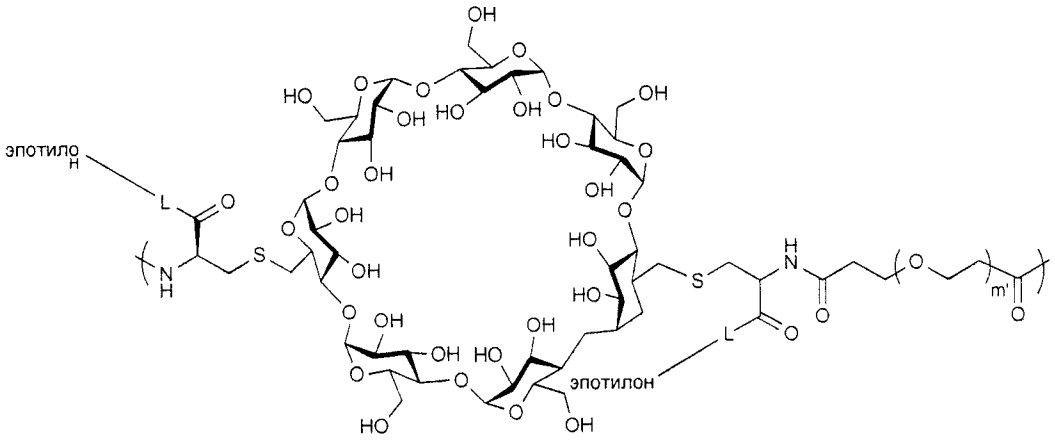


или



при этом  представляет циклодекстрин; m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); L представлен линкером, например, описанным здесь линкером; и «эпотилон» представлен эпотилоном, например, описанным здесь эпотилоном, например, эпотилоном, представленным на ФИГ. 5 или ФИГ. 6. В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек, частица или композиция, например, конъюгат CDP-эпотилон, частица или композиция, включает смесь полностью нагруженных и частично нагруженных субъединиц CDP-ингибитор микротрубочек в конъюгатах, например, конъюгатах CDP-эпотилон.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек включает субъединицу



при этом m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); L представлен линкером, например, описанным здесь линкером; и «эпотилон» представлен эпотилоном, например, описанным здесь эпотилоном, например, эпотилоном, представленным на ФИГ. 5 или ФИГ. 6.

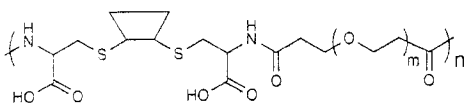
Конъюгаты CDP-эпотилон могут быть получены с использованием многих различных комбинаций компонентов, описанных в тексте данной заявки. Например, в данной заявке описаны различные комбинации циклодекстринов (например, бета-циклодекстрин), сомономеров (например, сомономеров, включающих ПЭГ), линкеров, связывающих циклодекстрины и сомономеры, и/или линкеров, привязывающих эпотилон к CDP.

ФИГ. 6 представляет таблицу, отображающую различные конъюгаты CDP-эпотилон. Конъюгаты CDP-эпотилон, отображенные на ФИГ. 6, представлены следующей формулой:

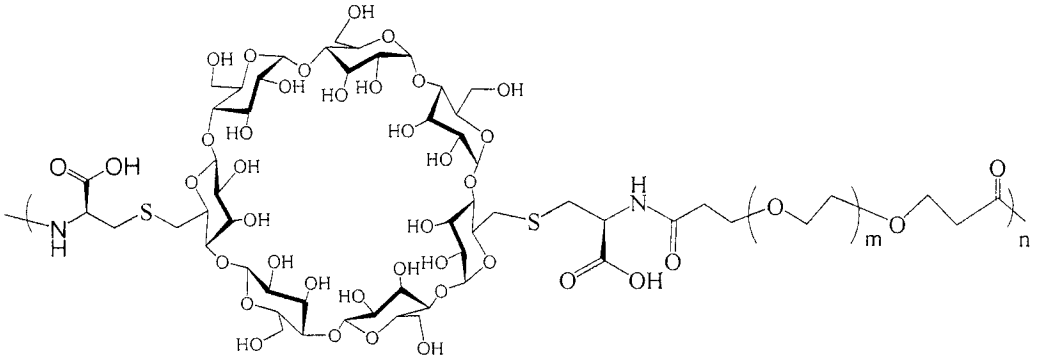
CDP-COABX-Эпотилон

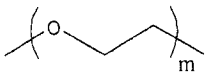
В этой формуле

CDP является содержащим циклодекстрин полимером, указанным ниже (а также на ФИГ. 3):



или



при этом для каждого представленного выше примера группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20. Следует отметить, что эпотилон конъюгирован с CDP посредством молекул карбоновой кислоты полимера, как это указано выше. Полная нагрузка эпотилоном CDP не требуется. В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 молекул карбоновых кислот остаются несвязанными с эпотилоном после конъюгации (например, множество молекул карбоновых кислот остаются непрореагировавшими).

CO представляет собой карбонильную группу остатка цистеина CDP;

A и B представляют собой связь между CDP и эпотилоном. Положение A представляет собой связь между линкером B и карбонилом цистеиновой кислоты CDP (представлено как «-» на ФИГ. 6), связь между эпотилоном и карбонилом цистеиновой кислоты CDP (представлено как «-» на ФИГ. 6), или отображает участок линкера, который присоединяется посредством связи к карбонилу цистеиновой кислоты CDP. Положение B может быть не занято (представлено как «-» на ФИГ. 6) или представляет собой линкер или положение линкера, который присоединен посредством связи к эпотилону; и

X представляет собой гетероатом, к которому присоединяется линкер на эпотилоне.

Как это указано на ФИГ. 6, колонка с заголовком «Эпотилон» указывает на то, какой эпотилон включен в конъюгат CDP-эпотилон.

Три колонки таблицы справа на ФИГ. 6 указывают, соответственно, какие защитные группы (при их наличии) используются для защиты указанного положения X эпотилона, процесс получения конъюгата CDP-эпотилон и финальный продукт процесса получения конъюгата CDP-эпотилон.

Процессы, указанные на ФИГ. 6, обозначаются буквами, например, Процесс A, Процесс B, Процесс C и т.д., как это видно во второй колонке справа. Этапы для каждого из таких процессов представлены ниже соответствующим образом.

Процесс A: соединение защищенного линкера в положении B с эпотилоном, снятие защиты линкера и соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для обеспечения связывания 3- и 7-связанного эпотилона с CDP.

Процесс B: соединение защищенного линкера в положении B с эпотилоном, выделение 3-связанного эпотилона, снятие защиты линкера и соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для обеспечения связывания 3-связанного эпотилона с CDP.

Процесс C: соединение защищенного линкера в положении B с эпотилоном, выделение 7-связанного эпотилона, снятие защиты линкера и соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для обеспечения связывания 7-связанного эпотилона с CDP.

Процесс D: защита эпотилона, соединение защищенного линкера в положении B с незащищенной гидроксильной группой эпотилона, снятие защиты линкера и гидроксильной защитной группы эпотилона, и соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для получения смеси 3- и 7-связанного эпотилона с CDP.

Процесс E: защита эпотилона, соединение защищенного линкера в положении B с незащищенной гидроксильной группой эпотилона, снятие защиты линкера, соединение линкера с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP, снятие защиты с гидроксильной защитной группы для получения смеси 3- и 7-связанного эпотилона с CDP.

Процесс F: защита эпотилона, выделение 3-защищенного эпотилона, соединение 3-защищенного эпотилона с защищенным линкером в положении B, снятие защиты с линкера и гидроксильной защитной группы эпотилона, соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для получения 7-связанного эпотилона с CDP.

Процесс G: защита эпотилона, выделение 7-защищенного эпотилона, соединение с защищенным линкером в положении B, снятие защиты с линкера и гидроксильной защитной группы эпотилона, соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для получения 3-связанного эпотилона с CDP.

Процесс H: защита аминогруппы эпотилона, соединение защищенного линкера в положении B с эпотилоном, снятие защиты линкера, соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для получения смеси 3- и 7-связанного эпотилона с CDP, и снятие защиты аминогруппы эпотилона.

Процесс I: защита аминогруппы эпотилона, соединение защищенного линкера в положении B с эпотилоном, выделение 3-связанного эпотилона, снятие защиты линкера, соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для получения 3-связанного эпотилона с CDP, и снятие защиты аминогруппы эпотилона.

Процесс J: защита аминогруппы эпотилона, соединение защищенного линкера в положении B с эпотилоном, выделение 7-связанного эпотилона, снятие защиты линкера, соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для получения 7-связанного эпотилона с CDP, и снятие защиты аминогруппы эпотилона.

Процесс K: защита аминогруппы и гидроксильной группы эпотилона, соединение защищенного линкера в положении B с незащищенной гидроксильной группой эпотилона, снятие защиты линкера и гидроксильной группой эпотилона, соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для получения смеси 3- и 7-связанного эпотилона с CDP, и снятие защиты аминогруппы эпотилона.

Процесс L: защита аминогруппы и гидроксильной группы эпотилона, соединение защищенного линкера в положении B с незащищенной гидроксильной группой эпотилона, снятие защиты линкера, соединение с CDP, снятие защиты гидроксильной защитной группы для получения смеси 3- и 7-связанного эпотилона с CDP, и снятие защиты аминогруппы эпотилона.

Процесс M: защита аминогруппы и гидроксильной группы эпотилона, выделение 3-защищенного эпотилона, соединение защищенного линкера в положении B с эпотилоном, снятие защиты линкера и гидроксильной группы эпотилона, соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для получения 7-связанного эпотилона с CDP, и снятие защиты аминогруппы эпотилона.

Процесс N: защита аминогруппы и гидроксильной группы эпотилона, выделение 7-защищенного эпотилона, соединение защищенного линкера в положении B с эпотилоном, снятие защиты линкера и гидроксильной группы эпотилона, соединение с CDP посредством

группы карбоновой кислоты CDP для получения 3-связанного эпотилона с CDP, и снятие защиты аминогруппы эпотилона.

Процесс O: соединение защищенного линкера в положении B с аминогруппой эпотилона, снятие защиты линкера и соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для получения NH-связанного эпотилона с CDP.

Процесс P: соединение активированного линкера в положении B с эпотилоном, соединение с CDP, содержащим линкер в положении A, посредством положения A линкера для получения смеси 3- и 7-связанного эпотилона с CDP.

Процесс Q: соединение активированного линкера в положении B эпотилоном, выделение 3-связанного эпотилона, и соединение с CDP, содержащим линкер в положении A посредством линкера A для получения 3-связанного эпотилона с CDP.

Процесс R: соединение активированного линкера в положении B с эпотилоном, выделение 7-связанного эпотилона, и соединение с CDP, содержащим линкер в положении A посредством линкера A для получения 7-связанного эпотилона с CDP.

Процесс S: защита эпотилона, соединение активированного линкера в положении B с незащищенной гидроксильной группой эпотилона, снятие защиты гидроксильной защитной группы эпотилона, и соединение с CDP, содержащим линкер, посредством положения A линкера A для получения смеси 3- и 7-связанного эпотилона с CDP.

Процесс T: защита эпотилона, соединение активированного линкера в положении B с незащищенной гидроксильной группой эпотилона, соединение с CDP, содержащим линкер, посредством положения A линкера A, и снятие защиты гидроксильной группы для получения смеси 3- и 7-связанного эпотилона с CDP.

Процесс U: защита эпотилона, выделение 3-защищенного эпотилона, соединение эпотилона с активированным линкером в положении B, снятие защиты с гидроксильной защитной группы эпотилона, соединение с CDP, содержащим линкер в положении A для получения 7-связанного эпотилона с CDP.

Процесс V: защита эпотилона, выделение 7-защищенного эпотилона, соединение эпотилона с активированным линкером в положении B, снятие защиты с гидроксильной защитной группы эпотилона, соединение с CDP, содержащим линкер в положении A, посредством положения A линкера для получения 3-связанного эпотилона с CDP.

Процесс W: соединение эпотилона непосредственно с CDP посредством несвязанной аминогруппы эпотилона с группой карбоновой кислоты CDP для получения NH-связанного эпотилона с CDP.

Процесс X: соединение активированного линкера в положении B с аминогруппой эпотилона, соединение с CDP, содержащим линкер, в положении A посредством линкера A для получения NH-связанного эпотилона с CDP.

Process Y: защита эпотилона, выделение 3-защищенного эпотилона, соединение эпотилона с линкером в положении B, снятие защиты с линкера, соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для получения 7-связанного эпотилона с CDP.

Процесс Z: защита эпотилона, выделение 7-защищенного эпотилона, соединение с защищенным линкером в положении B, снятие защиты с линкера, соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для получения 3-связанного эпотилона с CDP.

Процесс AA: защита амино- и гидроксильных групп эпотилона, выделение 3-защищенного эпотилона, соединение с защищенным линкером в положении B, снятие защиты с линкера, соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для получения 7-связанного эпотилона с CDP.

Процесс BB: защита амино- и гидроксильных групп эпотилона, выделение 7-защищенного эпотилона, соединение с защищенным линкером в положении B, снятие защиты с линкера, соединение с CDP посредством группы карбоновой кислоты CDP для получения 3-связанного эпотилона с CDP.

Процесс CC: защита аминогруппы эпотилона, соединение активированного линкера в положении B с эпотилоном, соединение с CDP, содержащим линкер в положении A, посредством положения A линкера для получения смеси 3- и 7-связанного эпотилона с CDP, и снятие защиты аминогруппы эпотилона.

Процесс DD: защита аминогруппы эпотилона, соединение активированного линкера в положении B с эпотилоном, выделение 3-связанного эпотилона, соединение с CDP, содержащим линкер в положении A, посредством положения A линкера для получения 3-связанного эпотилона с CDP, и снятие защиты аминогруппы эпотилона.

Процесс EE: защита аминогруппы эпотилона, соединение активированного линкера в положении B, выделение 7-связанного эпотилона, соединение с CDP, содержащим линкер в

положении A, посредством положения A линкера для получения 7-связанного эпотилона с CDP, и снятие защиты аминогруппы эпотилона.

Процесс FF: защита аминогруппы и гидроксильной группы эпотилона, соединение активированного линкера в положении B с незащищенной гидроксильной группой эпотилона, снятие защиты гидроксильной группой эпотилона, соединение с CDP, содержащим линкер в положении A, посредством положения A линкера для получения смеси 3- и 7-связанного эпотилона с CDP, и снятие защиты аминогруппы эпотилона.

Процесс GG: защита аминогруппы и гидроксильной группы эпотилона, соединение активированного линкера в положении B с незащищенной гидроксильной группой эпотилона, соединение с CDP, содержащим линкер в положении A, посредством положения A линкера для получения смеси 3- и 7-связанного эпотилона с CDP, и снятие защиты аминогруппы эпотилона.

Процесс HH: защита аминогруппы и гидроксильной группы эпотилона, выделение 3-защищенного эпотилона, соединение активированного линкера в положении B с эпотилоном, снятие защиты гидроксильной группы эпотилона, соединение с CDP, содержащим линкер в положении A, для получения 7-связанного эпотилона с CDP, и снятие защиты аминогруппы эпотилона.

Процесс II: защита аминогруппы и гидроксильной группы эпотилона, выделение 7-защищенного эпотилона, соединение активированного линкера в положении B с эпотилоном, снятие защиты гидроксильной группы эпотилона, соединение с CDP, содержащим линкер в положении A, посредством положения линкера для получения 3-связанного эпотилона с CDP, и снятие защиты аминогруппы эпотилона.

Как это специально указано на ФИГ. 6, конъюгаты CDP-эпотилон могут быть получены с использованием целого ряда способов, известных в науке, включая описанные здесь способы. В некоторых вариантах конъюгаты CDP-эпотилон могут быть получены без использования защитных групп в эпотилоне. Например, конъюгаты CDP-эпотилон могут быть получены в виде смеси (например, если существует две несвязанных гидроксильных группы эпотилона) при одновременном соединении эпотилона с CDP или линкером. Смесь может быть соединена с линкером, например, линкером в положении A, который присоединяется к карбоновой кислоте цистеин в CDP. Смесь также может связана непосредственно с CDP, т.е. с карбонилом цистеина CDP.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгаты CDP-эпотилон могут быть получены с использованием защитной группы на гидроксильной группе эпотилона, которая не используется в качестве области присоединения к CDP. Если присутствует линкер, например, линкер в положении B, такой линкер может быть соединен с эпотилоном в незащищенном участке присоединения, например, в области незащищенной гидроксильной группы эпотилона. В одном варианте воплощения изобретения защита с эпотилона может быть снята, и линкер в положении B может быть присоединен к CDP посредством линкера в положении A. Если присутствует линкер в положении A, он может присоединяться к карбонилу цистеина CDP. Положение A также может быть представлено связью, и, следовательно, соединение эпотилона и/или линкера B эпотилона может быть осуществлено непосредственно с CDP, т.е. карбонилом цистеина CDP.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгаты CDP-эпотилон могут быть получены с использованием защитной группы пролекарства на гидроксильной группе эпотилона, которая не используется в качестве области присоединения к CDP. Если присутствует линкер в положении B, он может быть присоединен к эпотилону без снятия защиты с эпотилона. Например, пролекарство может быть представлено эфирной группой, которая остается на гидроксильной группе эпотилона, и в качестве участка присоединения эпотилона к CDP могут использоваться разные гидроксильные группы (см., например, примеры 289-400 на ФИГ. 6). В некоторых вариантах воплощения изобретения защищенный эпотилон может быть соединен с CDP посредством линкера в положении A. Если положение A включает линкер, линкер в положении A присоединяется к карбонилу цистеина CDP. Положение A также может быть представлено связью, и, следовательно, соединение может быть осуществлено непосредственно с CDP, т.е. карбонилом цистеина CDP.

В описанных выше способах для получения описанных здесь конъюгатов CDP-эпотилон может использоваться одна или более защитных групп. Защитная группа может использоваться для контроля участка присоединения эпотилона и/или линкера эпотилона в положении A. В некоторых вариантах воплощения изобретения защитная группа удалена, а в других вариантах воплощения изобретения защитная группа не удалена. Если защитная группа не удалена, тогда она может выбираться таким образом, что она удаляется в условиях *in vivo* (например, действие в качестве пролекарства). Примером является гексаноевая кислота, которая, как это было показано, удаляется липазами *in vivo* при использовании для

защиты гидроксильной группы доксорубицина. Защитные группы обычно выбирают для обеих реакционных групп эпотилона и реакционных групп линкера, которые не предназначены быть частью реакции соединения. Защитная группа должна быть удаляемой в условиях, которые не разрушают эпотилон и/или вещество линкера. Примеры включают t-бутилдиметилсилил («TBDMS») и TROC (полученный из 2,2,2-трихлорэтоксихлорформат). Карбоксибензил («CBz») также может использоваться вместо TROC в случае наличия избирательность для удаления с учетом снижения уровня олефинов. Это может быть разрешено путем использования группы, которая более легко удаляется путем гидрогенации, такой как –метоксибензил OCO-. Также допустимы другие защитные группы. Специалист в данной области сможет выбрать соответствующие защитные группы для продуктов и способов, описанных в тексте данной заявки.

Однако продукты на ФИГ. 6, соответствующие процессам E, L, T, и FF, что приводит к образованию смеси 3- и 7-присоединенного эпотилона с CDP. Такие процессы могут быть легко модифицированы для получения продукта, содержащего эпотилон, связанный одной группой, например, связанный посредством только положения 3 или 7. Например, 3-связанный эпотилон с CDP может быть получен с использованием способов E, L, T и FF путем разделения и выделения чистого изомера 7-защищенного эпотилона перед присоединением эпотилона к CDP; и 7-связанный эпотилон с CDP может быть получен с использованием способов E, L, T и FF путем разделения и выделения чистого изомера 3-защищенного эпотилона перед присоединением эпотилона к CDP.

В некоторых вариантах воплощения изобретения ингибитор микротрубочек в конъюгате CDP-ингибитор микротрубочек представлен алкалоидом барвинка, например, винбластином (Велбан® или Велсар®), винкристином (Винкасар® или Онковин®), виндесином (Элдисин®), винорелбином (Навелбин®).

В некоторых вариантах воплощения изобретения противоопухолевый антибиотик конъюгатах CDP-противоопухолевый антибиотик, частице или композиции представлен антибиотиком, включая, без ограничения, актиномицин (Космеген®), блеомицин (Бленоксан®), гидроксимочевину (Дроксиа® или Гидреа®), митомицин (Митозитрекс® или Мутамицин®).

В одном варианте воплощения изобретения терапевтический агент в конъюгате CDP-терапевтический агент представлен цитотоксическим агентом, таким как ингибитор киназы.

В некоторых вариантах воплощения изобретения ингибитор киназы в конъюгате CDP-ингибитор киназы, частице или композиции представлен ингибитором киназы, включая, без ограничения, конъюгат ингибитора серонин/треонин киназы, например, ингибитор mTOR, например, рапамицин (RapDane®).

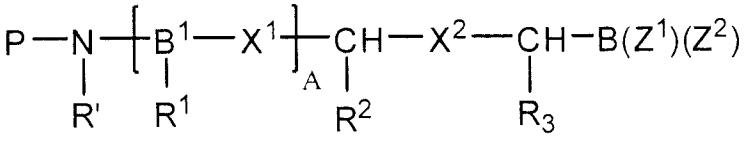
В одном варианте воплощения изобретения терапевтический агент в конъюгате CDP-терапевтический агент представлен цитотоксическим агентом, таким как ингибитор протеасомы. В некоторых вариантах воплощения изобретения ингибитор протеасомы в конъюгате CDP-ингибитор протеасомы, частице или композиции представлен молекулой, содержащей бороновую кислоту или производное бороновой кислоты, например, бортезомиб (Велкаде®). Другие описанные здесь ингибиторы протеасомы также могут быть включены в конъюгаты CDP-ингибитор протеасомы.

В контексте данного изобретения производное бороновой кислоты является $R\text{-}B(Y)_2$, при этом каждый Y представлен группой, которая может быть легко заменена аминной или спиртовой группой на линкере L для образования ковалентной связи (например, конъюгация терапевтического агента (например, ингибитора протеасомы, содержащего бороновую кислоту или ее производное, с CDP)). Примеры производных бороновой кислоты включают эфир бороновой кислоты (например, $RB(O\text{-алкил})_2$), бороновые амиды (например, $RB(N(алкил)_2)_2$), алкоксиборанамин (например, $RB(O\text{-алкил})(N(алкил)_2)$; и ангидрид бороновой кислоты. Также включены смешанные производные бороновой кислоты, такие как $RB(O\text{-алкил})(N(алкил)_2)$.

На ФИГ. 7 представлен целый ряд структур CDP-L-бороновая кислота, при этом структуры для CDP-ингибитор протеасомы представлены CDP-L-бороновой кислотой, при этом каждый Z^1 и Z^2 представляют связи с атомами бора конъюгированного препарата. Например, конъюгат CDP-бортезомиб представлен CDP-L-B-(*L*)-$CH(CH_2CH(CH_3)_2)NH$-(*L*)-Phe-CO-пиразином. На ФИГ. 7 Z^1 и Z^2 представляют связь с атомом бора бороновой кислоты. Процесс А включает: 1) соединение защищенного в некоторых случаях линкера с CDP, 2) снятие защиты с линкера (при наличии), 3) конъюгация с бороновой кислотой. Процесс В включает: 1) конъюгация защищенного в некоторых случаях линкера с бороновой кислотой, 2) снятие защиты с линкера (при наличии), 3) соединение с CDP.

В одном варианте воплощения изобретения для конъюгатов CDP-ингибитор

протеасомы, описанных в любом из представленных ниже 1-15 вариантах воплощения изобретения, в которых ингибитор протеасомы включает бороновую кислоту или ее производное, $RB(OH)_2$ или $RB(Y)_2$ представлены по формуле (1a):



(1a),

или ее фармацевтически приемлемыми солями, при этом:

P представлен водородом или молекулой для защиты аминогруппы;

B^1 в каждом отдельном случае представлен независимым образом N или CH;

X^1 в каждом отдельном случае представлен независимым образом -C(O)-NH-, $-CH_2$-NH-, -CH(OH)-CH_2-, -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH_2-NH-, -CH=CH-, -C(O)CH_2-, $-SO_2$-NH-, -SO_2-CH_2- или -CH(OH)-CH_2-C(O)-NH-, при условии, что B^1 представлен N, тогда X^1, присоединенный к указанному B^1, представлен -C(O)-NH-;

X^2 представлен -C(O)-NH-, -CH(OH)-CH_2-, -CH(OH)-CH(OH)-, -C(O)-CH_2-, $-SO_2$–NH-, $-SO_2$ –CH_2 - или -CH(OH)-CH_2 -C(O)-NH-;

R' представлен водородом или алкилом, или R образует вместе с прилегающим R^1, или если A представлен нулем, образует вместе с прилегающим R^2 азотсодержащую моно-, би- или трициклическую, насыщенную или частично насыщенную кольцевую систему, включающую 4-14 членов кольца, которые могут быть в некоторых случаях замещены одним или два кето, гидрокси, алкил, арил, аралкил, алкокси или арилокси;

R^1в каждом отдельном случае представлен независимым образом водородом, алкилом, циклоалкилом, арилом, 5-10-членным насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим гетероциклом или –CH_2 –R^5, в котором участок кольца любого из указанных арила, аралкила, алкарила или гетероцикла может в некоторых случаях быть замещен;

R^2 представлен водородом, алкилом, циклоалкилом, арилом, 5-10-членным насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим гетероциклом или –CH –R^5, в котором участок кольца любого из указанных арила, аралкила, алкарила или гетероцикла может в некоторых случаях быть замещен;

R^3 представлен водородом, алкилом, циклоалкилом, арилом, 5-10-членным насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим гетероциклом или –CH_2 –R^5, в котором участок кольца любого из указанных арила, аралкила, алкарила или гетероцикла

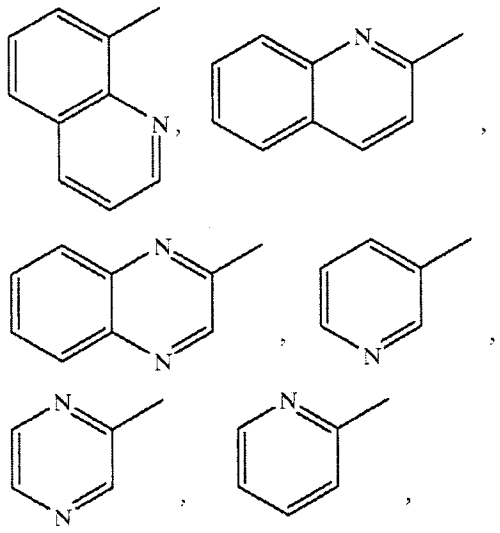
может в некоторых случаях быть замещен;

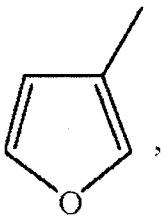
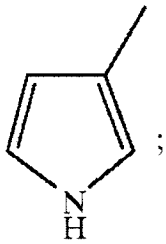
R^5 в каждом отдельном случае представлен арилом, аралкилом, алкарилом, циклоалкилом, 5-10-членным насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим гетероциклом или $-W-R^6$, где W представлен халькогеном и R^6 представлен алкилом, в котором участок кольца любого из указанных арила, аралкила, алкарила или гетероцикла может быть в некоторых случаях замещен;

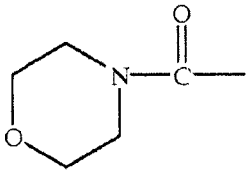
Z^1 и Z^2 представлены независимым образом алкилом, гидрокси, алкокси или арилокси, или вместе Z^1 и Z^2 образуют молекулу, полученную из дигидроксильного соединения, имеющую, по меньшей мере, две гидроксильные группы, разделенные по меньшей мере, двумя соединяющими атомами в цепи или кольце, и указанная цепь или кольцо включает атомы углерода, и, в некоторых случаях, гетероатом или гетероатомы, которые могут быть представлены N, S или O; и A представлен 0, 1 или 2.

В одном варианте воплощения изобретения для формулы (1a):

P представлен R' или R^7-C(=O)- или R^7-SO_2-, при этом R^7 выбирают из группы, включающей

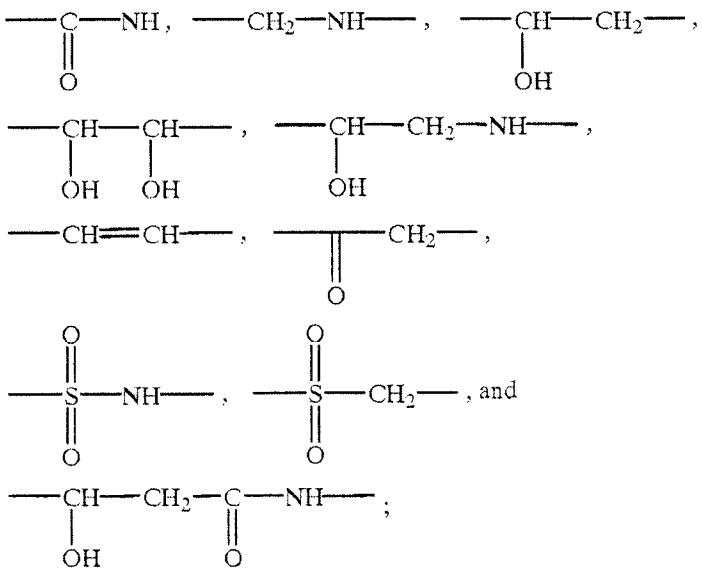



,

;



или P представлен ;

X_2 выбирают из группы, включающей



R' представлен водородом или алкилом;

R_2 и R_3 выбирают независимым образом из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероцикл и $-CH_2-R_5$, при этом R_5 представлен арилом, аралкилом, алкарилом, циклоалкилом, гетероциклом или $-Y-R_6$,

при этом Y представлен халькогеном, и R_6 представлен алкилом;

Z_1 и Z_2 представлены независимым образом алкилом, гидрокси, алкокси, арилокси, или вместе образуют молекулу дигидроксильного соединения, имеющую, по меньшей мере, две гидроксильные группы, разделенные, по меньшей мере, двумя соединяющими атомами в

цепи или кольце, и указанная цепь или кольцо включает атомы углерода, и, в некоторых случаях, гетероатом или гетероатомы, которые могут быть представлены N, S или O; и A представлен 0.

В другом варианте воплощения изобретения для структурной формулы (1a):

P представлен R_7-C(O)- или R_7-SO_2 -, где R_7 представлен пиразинилом;

X_2 представлен -C(O)-NH-;

R' представлен водородом или алкилом;

R_2 и R_3 представлены независимым образом водородом, алкилом, циклоалкилом, арилом или $–CH_2$-R_5;

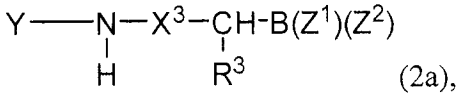
R_5 в каждом отдельном случае представлен арилом, аралкилом, алкарилом, циклоалкилом или -W-R_6, при этом W представлен халькогеном и R_6 представлен алкилом;

при этом участок кольца любого указанного арила, аралкила или алкарил в R_2, R_3 и R_5 может быть в некоторых случаях замещен одним или двумя заместителями независимым образом, выбираемыми из группы, включающей C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{1-6} алкил(C_{3-8})циклоалкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, циано, амино, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6})алкиламино, бензиламино, дибензиламино, нитро, карбокси, карбо(C_{1-6})алкокси, трифторметил, галоген, C_{1-6} алкокси, C_{6-10} арил, C_{6-10} арил(C_{1-6})алкил, C_{6-10} арил(C_{1-6})алкокси, гидрокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфинил, C_{1-6} алкилсульфонил, C_{6-10} арилтио, C_{6-10} арилсульфинил, C_{6-10} арилсульфонил, C_{6-10} арил, C_{1-6} алкил(C_{6-10}) арил и галоген(C_{6-10})арил;

Z_1 и Z_2 представлены независимым образом гидрокси, алкокси или арилокси, или вместе Z_1 и Z_2 образуют молекулу, полученную из дигидроксильного соединения, имеющую, по меньшей мере, две гидроксильные группы, разделенные по меньшей мере, двумя соединяющими атомами в цепи или кольце, и указанная цепь или кольцо включает атомы углерода, и, в некоторых случаях, гетероатом или гетероатомы, которые могут быть представлены N, S или O; и

A представлен нулем.

В одном варианте воплощения изобретения для конъюгатов CDP-ингибитор протеасомы, описанных в любом из представленных ниже 1-15 вариантах воплощения изобретения, в которых ингибитор протеасомы включает бороновую кислоту или ее производное, $RB(OH)_2$ или его аналог представлены по формуле 2a ниже



(2a),

или ее фармацевтически приемлемыми солями, при этом:

Y представлен R^8 -C(O)-, R^8-SO_2 -, R^8-NH-C(O)- или R^8-O-C(O)-, при этом R^8 представлен алкилом, арилом, алкарилом, аралкилом, любой из которых может быть в некоторых случаях замещен, или если Y представлен R^8 -C(O)-or R^8-SO_2 -, тогда R^8 также может быть в некоторых случаях замещен 5-10-членным, насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим гетероциклом;

X^3 представлен ковалентной связью или -C(O)-CH_2-;

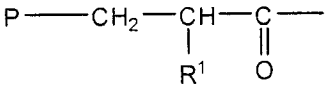
R^3 представлен водородом, алкилом, циклоалкилом, арилом, 5-10-членным насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим гетероциклом или –CH_2–R^5, в котором участок кольца любого из указанных арила, аралкила, алкарила или гетероцикла может в некоторых случаях быть замещен;

R^5 в каждом отдельном случае представлен арилом, аралкилом, алкарилом, циклоалкилом, 5-10-членным насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим гетероциклом или –W-R^6, где W представлен халькогеном и R^6 представлен алкилом, в котором участок кольца любого из указанных арила, аралкила, алкарила или гетероцикла может быть в некоторых случаях замещен; и

Z^1 и Z^2 представлены независимым образом алкилом, гидрокси, алкокси, арилокси, или вместе образуют молекулу, полученную из дигидроксильного соединения, имеющую, по меньшей мере, две гидроксильные группы, разделенные, по меньшей мере, двумя соединяющими атомами в цепи или кольце, и указанная цепь или кольцо включает атомы углерода, и, в некоторых случаях, гетероатом или гетероатомы, которые могут быть представлены N, S или O;

при условии, что если Y представлен R^8-C(O)-, R^8 не является фенилом, бензилом или C_1 –C_3 алкилом.

С другой стороны, группа Y в формуле (2a) выше может быть такой же, как и в формуле 3a ниже:



(3a)

P представлен R^7-C(O)-, R^7-SO_2-, R^7-NH-C(O)- или R^7-O-C(O)-;

R^7 представлен алкилом, арилом, алкарилом, аралкилом, любой из которых может быть в некоторых случаях замещен, или если Y представлен R^7-C(O)- или R^7-SO_2-, R^7 может быть в некоторых случаях представлен замещенным 5-10-членным насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим гетероциклом; и

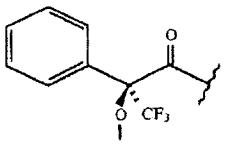
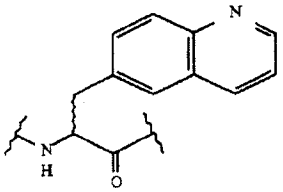
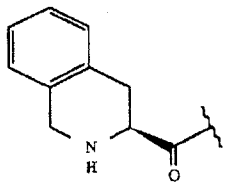
R^1 определен выше как для формулы (1a).

В одних вариантах воплощения изобретения соединения по формуле (1a) или (2a), описанные выше, являются соединениями, представленными в Таблице 1.

Таблица 1.

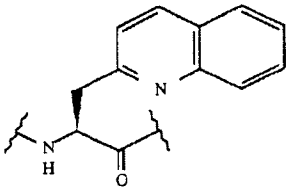
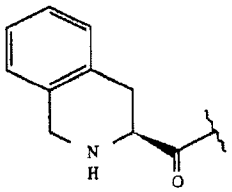
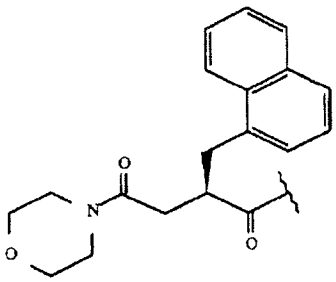
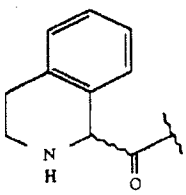
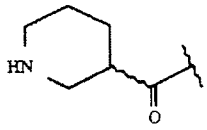
Ингибрование Протеазома 20S посредство Борового эфира и Кислотных соединений

$P-AA^1-AA^{2a}-AA^{2b}-B(Z^1)(Z^2)$

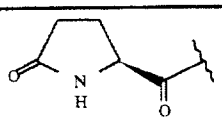
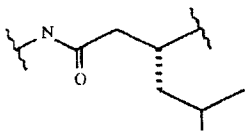
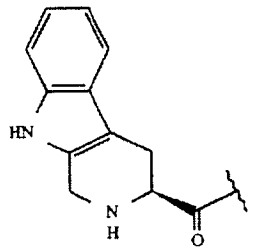
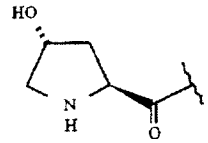
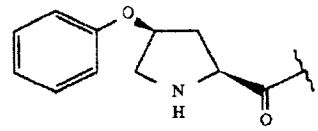
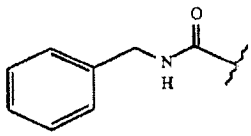
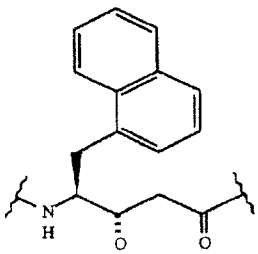
Соединение	P[a]	AA^1	AA^{2b}	AA^{3c}	Z^1, Z^2
MG-261	Cbz	L-Leu	L-Leu	L-Leu	пинан диол
MG-262	Cbz	L-Leu	L-Leu	L-Leu	$(OH)_2$
MG-264	Cbz	—	L-Leu	L-Leu	пинан диол
MG-267	Cbz	—	L-Nal	L-Leu	пинан диол
MG-268	Cbz(N-Me)	—	L-Leu	L-Leu	$(OH)_2$
MG-270	Cbz	—	L-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-272	Cbz	—	D-(2-Nal)	L-Leu	$(OH)_2$
MG-273	Morph	—	L-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-274	Cbz	—	L-Leu	L-Leu	$(OH)_2$
MG-278	Morph	L-Leu	L-Leu	L-Leu	$(OH)_2$
MG-282	Cbz	—	L-His	L-Leu	$(OH)_2$
MG-283	Ac	L-Leu	L-Leu	L-Leu	$(OH)_2$
MG-284		—	—	L-Leu	$(OH)_2$
MG-285	Morph	—	L-Trp	L-Leu	$(OH)_2$
MG-286	Morph	—	L-Nal	L-Leu	диэтанол-амин
MG-287	Ac	—	L-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-288	Morph	—	L-Nal	D-Leu	$(OH)_2$
MG-289	Ms	—	L-(3-Pal)	L-Leu	$(OH)_2$
MG-290	Ac	—	L-(3-Pal)	L-Leu	$(OH)_2$
MG-291	Ms	—	L-Nal	L-Leu	диэтанол-амин
MG-292	Morph	—		L-Leu	$(OH)_2$
MG-293	Morph	—	D-Nal	D-Leu	$(OH)_2$
MG-294	H	—	L-(3-Pal)	L-Leu	$(OH)_2$
MG-295	Ms	—	L-Trp	L-Leu	$(OH)_2$
MG-296	(8-Quin)-SO_2	—	L-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-297	Ts	—	L-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-298	(2-Quin)-C(O)	—	L-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-299	(2-quinoxalinyl)-C(O)	—	L-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-300	Morph	—	L-(3-Pal)	L-Leu	$(OH)_2$
MG-301	Ac	—	L-Trp	L-Leu	$(OH)_2$
MG-302	H	—	L-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-303	H.HCl	—	L-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-304	Ac	L-Leu	L-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-305	Morph	—	D-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-306	Morph	—	L-Tyr-(O-Бензил)	L-Leu	$(OH)_2$
MG-307	Morph	—	L-Tyr	L-Leu	$(OH)_2$
MG-308	Morph	—	L-(2-Nal)	L-Leu	$(OH)_2$
MG-309	Morph	—	L-Phe	L-Leu	$(OH)_2$
MG-310	Ac	—		L-Leu	$(OH)_2$
MG-312	Morph	—	L-(2-Pal)	L-Leu	$(OH)_2$
MG-313	Фенилэтил-C(O)	—	—	L-Leu	$(OH)_2$

Ингибирование Протеазома 20S посредство Борового эфира и Кислотных соединений

$P-AA^1-AA^2-AA^3-B(Z^1)(Z^2)$

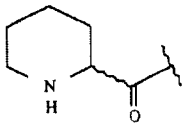
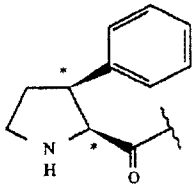
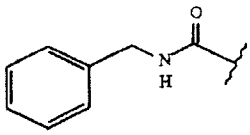
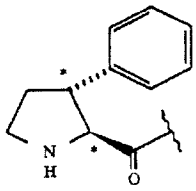
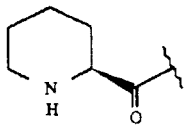
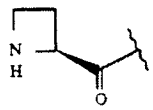
Соединение	P[a]	AA^1	AA^{2b}	AA^{3c}	Z^1, Z^2
MG-314	(2-Quin)-C(O)	—	L-Phe	L-Leu	$(OH)_2$
MG-315	Morph	—		L-Leu	$(OH)_2$
MG-316	H.HCl	—		L-Leu	$(OH)_2$
MG-317	Morph	—	L-Nal	L-Leu	$(OH)(CH_3)$
MG-318	Morph	—	L-Nal	L-Leu	$(CH_3)_2$
MG-319	H.HCl	—	L-Pro	L-Leu	$(OH)_2$
MG-321	Morph	—	L-Nal	L-Phe	$(OH)_2$
MG-322	Morph	—	L-homoPhe	L-Leu	$(OH)_2$
MG-323	Ac	—	—	L-Leu	$(OH)_2$
MG-324		—	—	L-Leu	H
MG-325	(2-Quin)-C(O)	—	L-homoPhe	L-Leu	$(OH)_2$
MG-328	Bz	—	L-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-329	Циклогексил-C(O)	—	L-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-332	Cbz(N-Me)	—	L-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-333	H.HCl	—	L-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-334	H.HCl(N-Me)	—	L-Nal	L-Leu	$(OH)_2$
MG-336	(3-Pyr)-C(O)	—	L-Phe	L-Leu	$(OH)_2$
MG-337	H.HCl	—		L-Leu	$(OH)_2$
MG-338	(2-Quin)-C(O)	—	L-(2-Pal)	L-Leu	$(OH)_2$
MG-339	H.HCl	—		L-Leu	$(OH)_2$

Ингибирование Протеазома 20S посредство Борового эфира и Кислотных соединений
P – AA^1 – AA^2 – AA^3 – $B(Z^1)(Z^2)$

Соединение	P[a]	AA^1	AA^{2b}	AA^{3c}	Z^1, Z^2
MG-340	H	—		L – Leu	$(OH)_2$
MG-341	(2-Pyz) – C(O)	—	L – Phe	L – Leu	$(OH)_2$
MG-342	Bn	—		—	$(OH)_2$
MG-343	(2-Pyr) – C(O)	—	L – Phe	L – Leu	$(OH)_2$
MG-344	Ac	—		L – Leu	$(OH)_2$
MG-345	Bz	—	L-(2-Pal)	L – Leu	$(OH)_2$
MG-346	Циклогексил-C(O)	—	L-(2-Pal)	L – Leu	$(OH)_2$
MG-347	(8-Quin)-SO_2	—	L-(2-Pal)	L – Leu	$(OH)_2$
MG-348	H.HCl	—		L – Leu	$(OH)_2$
MG-349	H.HCl	—		L – Leu	$(OH)_2$
MG-350		—	L – Phe	L – Leu	$(OH)_2$
MG-351	H.HCl	—	L-(2-Pal)	L – Leu	$(OH)_2$
MG-352	Фенилэтил-C(O)	—	L – Phe	L – Leu	$(OH)_2$
MG-353	Bz	—	L – Phe	L – Leu	$(OH)_2$
MG-354	(8-Quin)-SO_2	—		L – Leu	$(OH)_2$

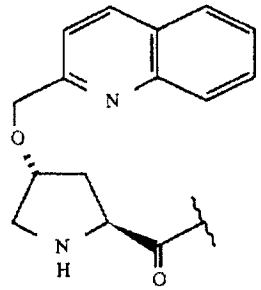
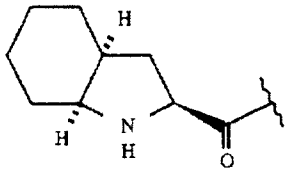
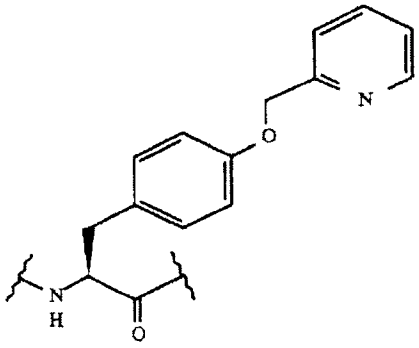
Ингибирование Протеазома 20S посредство Борового эфира и Кислотных соединений

$P-AA^1-AA^2-AA^3-B(Z^1)(Z^2)$

Соединение	P[a]	AA^1	AA^{2b}	AA^{3c}	Z^1, Z^2
MG-356	Cbz	—	L-Phe	L-Leu	$(OH)_2$
MG-357	H.HCl	—		L-Leu	$(OH)_2$
MG-358	(3-Furanyl)-C(O)	—	L-Phe	L-Leu	$(OH)_2$
MG-359	H.HCl	—		L-Leu	$(OH)_2$
MG-361	(3-Фурронил)-C(O)	—	L-Phe	L-Leu	(OH)2
MG-362		—	—	L-Leu	$(OH)_2$
MG-363	H.HCl	—		L-Leu	$(OH)_2$
MG-364	Фенилэтил-C(O)	—	—	L-Leu	$(OH)_2$
MG-366	H.HCl	—		L-Leu	$(OH)_2$
MG-368	(2-Pyz)-C(O)	—	L-(2-Pal)	L-Leu	$(OH)_2$
MG-369	H.HCl	—		L-Leu	$(OH)_2$
MG-380	(8-Quin)SO_2	—	L-Phe	L-Leu	$(OH)_2$
MG-382	(2-Pyz)-C(O)	—	L-(4-F)-Phe	L-Leu	$(OH)_2$
MG-383	(2-Pyr)-C(O)	—	L-(4-F)-Phe	L-Leu	$(OH)_2$

Ингибрование Протеазома 20S посредство Борового эфира и Кислотных соединений

$P-AA^1-AA^2-AA^3-B(Z^1)(Z^2)$

Соединение	P[a]	AA^1	AA^{2b}	AA^{3c}	Z^1, Z^2
MG-385	H.HCl	—		L—Leu	$(OH)_2$
MG-386	H.HCl	—		L—Leu	$(OH)_2$
MG-387	Morph	—		L—Leu	$(OH)_2$

[a]Cbz = карбобензилокси; MS = метилсульфонил; Morph = 4-морфолинкарбонил; (8-Quin)-SO_2 = 8-хинолинсульфонил; (2-Quin)-C(O) = 2-хинолинкарбонил; Bz = бензоил; (2-Pyr)-C(O) = 2-пиридинкарбонил; (3-Pyr)-C(O) = 3-пиридинкарбонил; (2-Pyz)-C(O) = 2-пиразинкарбонил.
[b]Nal = β-(1-нафтил)аланин; (2-Nal) = β-(2-нафтил)аланин; (2-Pal) = β-(2-пиридил)аланин; (3-Pal) = β-(3-пиридил)аланин; homoPhe = хомофенилаланин; (4-F)-Phe = (4-фторфенил)аланин.
[c]$B(Z^1)(Z^2)$ представляет собой карбоксильную группу AA^3

В другом варианте воплощения изобретения соединения по формуле (1a) или (2a), описанные выше, выбирают из следующих соединений, а также фармацевтически приемлемых солей и эфиров бороната:

N-(4-морфолин)карбонил-β-(1-нафтил)-L-аланин-L-лейцинбороновая кислота,

N-(8-хинолин)сульфонил-β-(1-нафтил)-L-аланин-L-лейцинбороновая кислота,

N-(2-пиразин)карбонил-L-фенилаланин-L-лейцинбороновая кислота,

L-пролин-L-лейцинбороновая кислота,

N-(2-хинолин)карбонил-L-гомофенилаланин-L-лейцинбороновая кислота,

N-(3-пиридин)карбонил-L-фенилаланин-L-лейцинбороновая кислота,

N-(3-фенилпропионил)-L-фенилаланин-L-лейцинбороновая кислота,

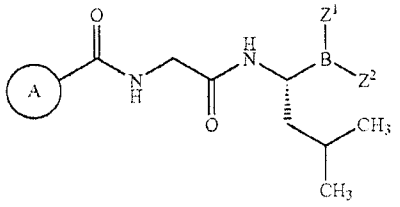
N-(4-морфолин)карбонил-L-фенилаланин-L-лейцинбороновая кислота,

N-(4-морфолин)карбонил-(O-бензил)-L-тирозин-L-лейцинбороновая кислота,

N-(4-морфолин)карбонил-L-тирозин-L-лейцинбороновая кислота, и

N-(4-морфолин)карбонил-[O-(2-пиридилметил)]-L-тирозин-L-лейцинбороновая кислота.

В одном варианте воплощения изобретения для конъюгатов CDP-ингибитор протеасомы, описанных в любом из представленных ниже 1-15 вариантах воплощения изобретения, в которых ингибитор протеасомы включает бороновую кислоту или ее производное, $RB(OH)_2$ или $RB(Y)_2$ представлены по формуле (3b):

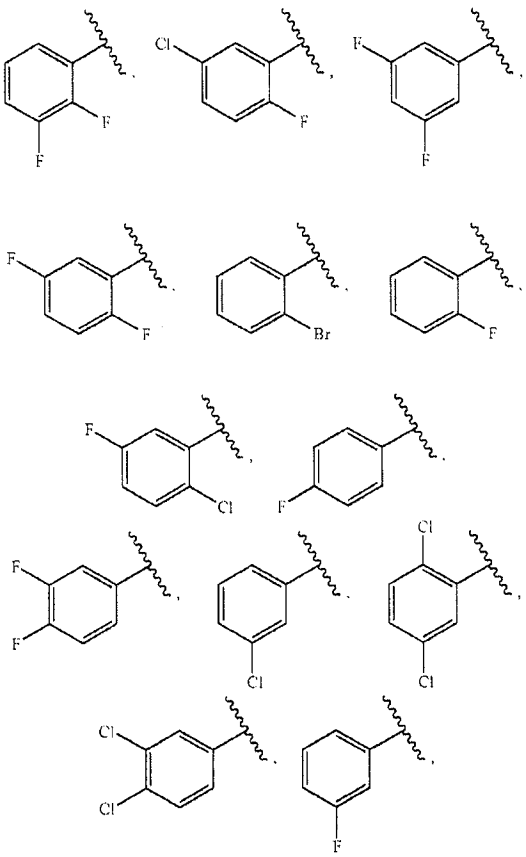


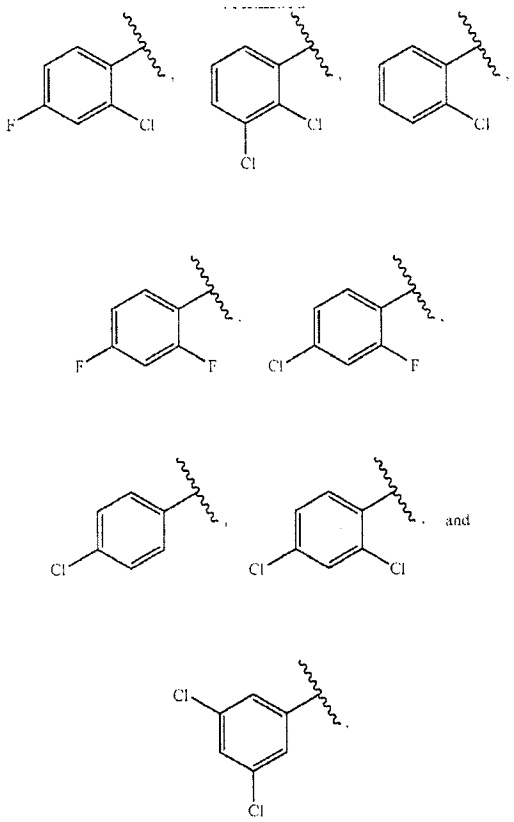
(3b)

или фармацевтически приемлемой солью или ангидридом бороновой кислоты, при этом:

Z^1 и Z^2 представлены независимым образом гидрокси, алкокси, арилокси или аралокси; или Z^1 и Z^2 вместе образуют молекулу, полученную из агента, включающего бороновую кислоту; и

Кольцо A выбирают из группы, включающей:


F
F
Cl
F
F
F
F
F
Br
F
F
Cl
F
F
F
Cl
Cl
Cl
Cl
Cl
F



Более специфически, соединения по формуле (3b) имеют следующие химические названия:

I-1 [(1R)-1-({[(2,3-дифторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-2 [(1R)-1-({[(5-хлор-2-фторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-3 [(1R)-1-({[(3,5-дифторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-4 [(1R)-1-({[(2,5-дифторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-5 [(1R)-1-({[(2-бромобензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-6 [(1R)-1-({[(2-фторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-7 [(1R)-1-({[(2-хлор-5-фторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-8 [(1R)-1-({[(4-фторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-9 [(1R)-1-({[(3,4-дифторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-10 [(1R)-1-({[(3-хлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-11 [(1R)-1-({[(2,5-дихлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-12 [(1R)-1-({[(3,4-дихлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-13 [(1R)-1-({[(3-фторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-14 [(1R)-1-({[(2-хлор-4-фторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая

кислота

I-15 [(1R)-1-({[(2,3-дихлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-16 [(1R)-1-({[(2-хлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-17 [(1R)-1-({[(2,4-дифторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

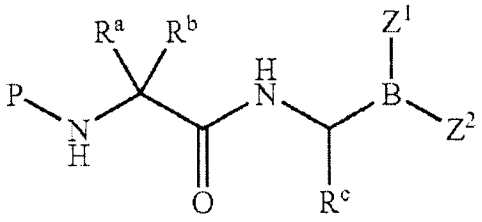
I-18 [(1R)-1-({[(4-хлор-2-фторбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-19 [(1R)-1-({[(4-хлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-20 [(1R)-1-({[(2,4-дихлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота

I-21 [(1R)-1-({[(3,5-дихлорбензоил)амино]ацетил}амино)-3-метилбутил]бороновая кислота.

В другом варианте воплощения изобретения для конъюгатов CDP-ингибитор протеасомы, описанных в любом из представленных ниже 1-15 вариантах воплощения изобретения, в которых ингибитор протеасомы включает бороновую кислоту или ее производное, $RB(OH)_2$ или $RB(Y)_2$ представлены по формуле (4a):



(4a)

или фармацевтически приемлемой солью или ангидридом бороновой кислоты, при этом:

P представлен водородом или молекулой для блокирования аминогруппы;

R^a представлен C_{1-4} алифатической или C_{1-4} фторалифатической группой, которая замещена 0-1 R^A; или R^a и R^b, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенную или незамещенную 3-6-членную циклоалифатическую группу;

R^A представлен замещенным или незамещенным ароматическим или циклоалифатическим кольцом;

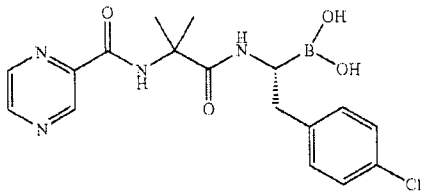
R^b представлен C_{1-4} алифатической или C_{1-4} фторалифатической группой; или R^a и R^b, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенную или незамещенную 3-6-членную циклоалифатическую группу;

R^c представлен C_{1-4} алифатической или C_{1-4} фторалифатической группой, которая замещена 0-1 R^C;

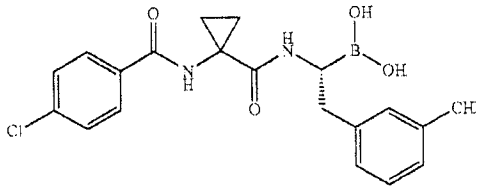
R^C представлен замещенным или незамещенным ароматическим или циклоалифатическим кольцом; и

Z^1 и Z^2 представлены независимым образом гидрокси, алкокси, арилокси или аралкокси; или Z^1 и Z^2 вместе образуют молекулу, полученную из комплексообразующего агента, включающего бороновую кислоту.

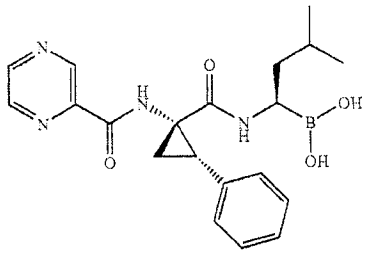
Репрезентативные примеры соединений по формуле (4a), в которых Z^1 и Z^2 представлены – OH, представлены следующими:



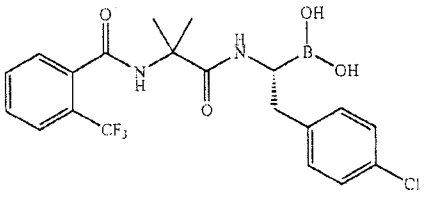
1



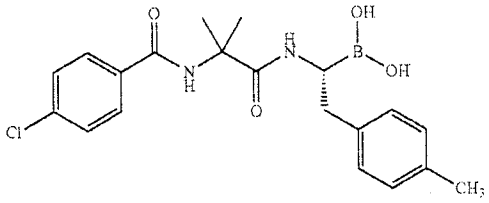
2



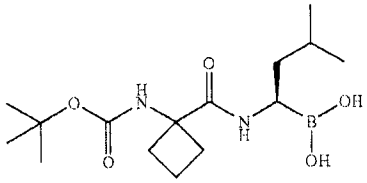
3



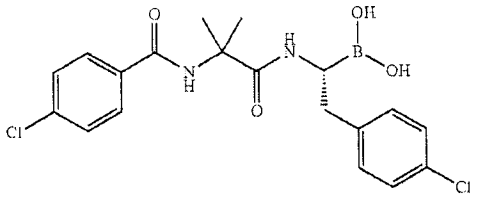
4



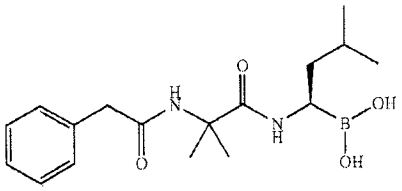
5



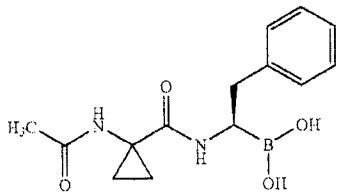
6



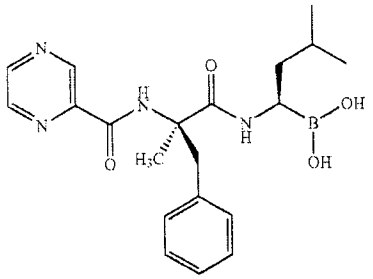
7



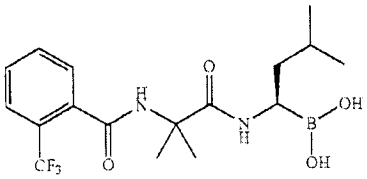
8



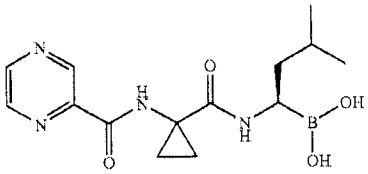
9



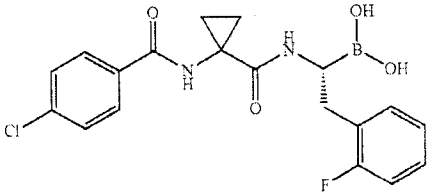
10



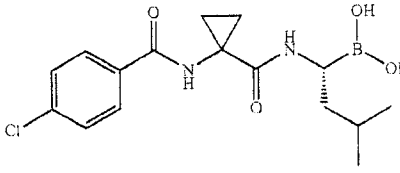
11



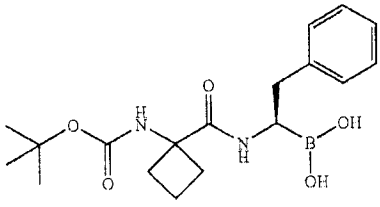
12



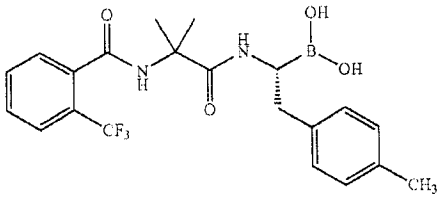
13



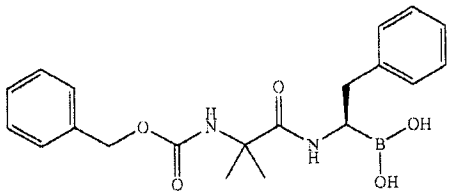
14



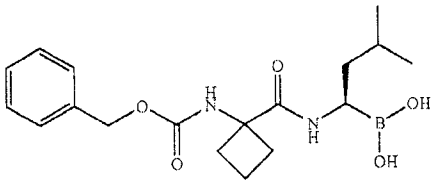
15



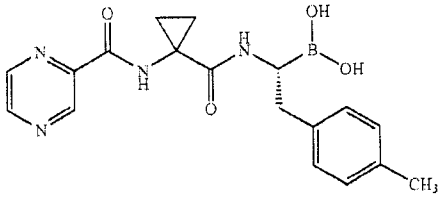
16



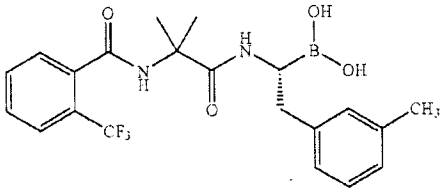
17



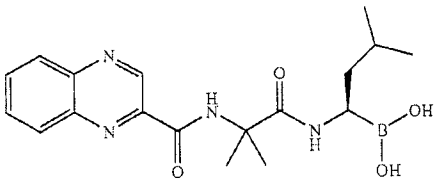
18



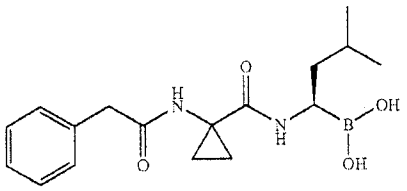
19



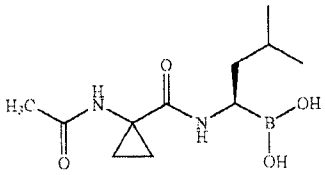
20



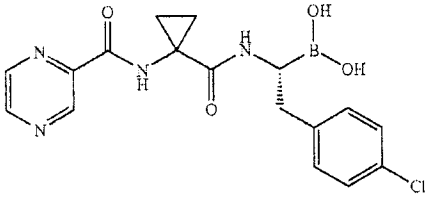
21



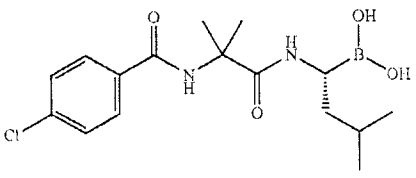
22



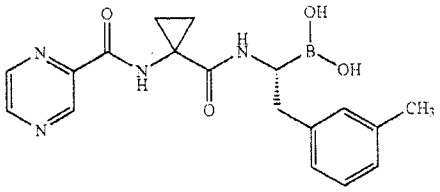
23



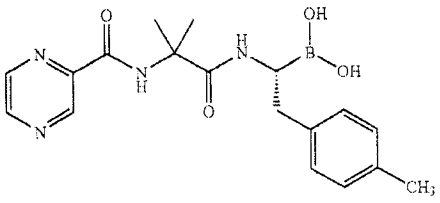
24



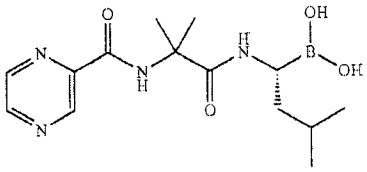
25



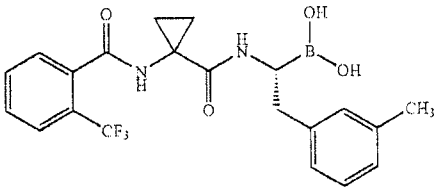
26



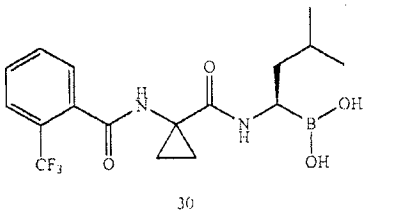
27



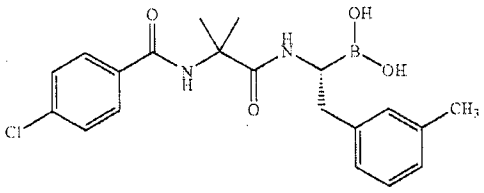
28



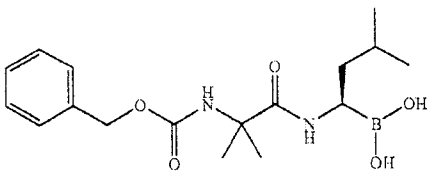
29



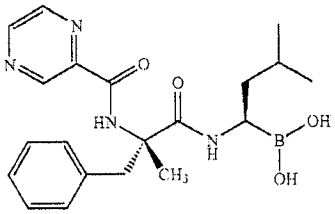
30



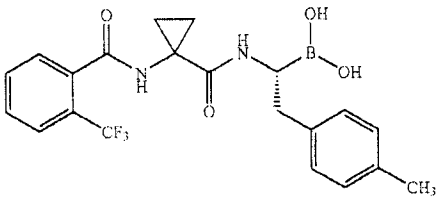
31



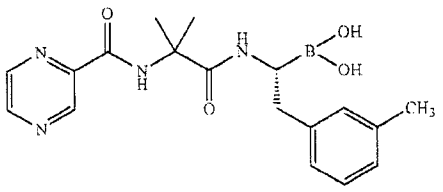
32



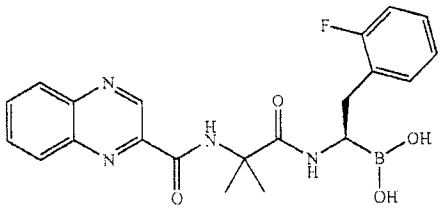
33



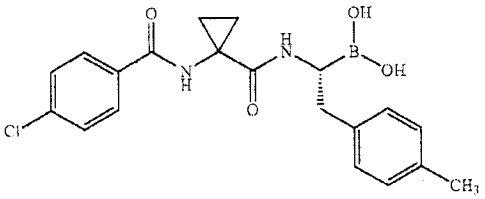
36



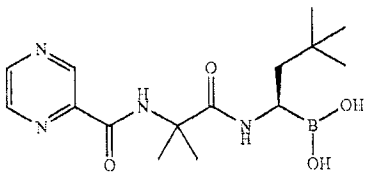
34



37

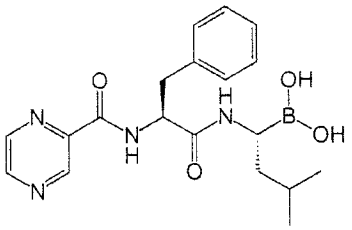


35

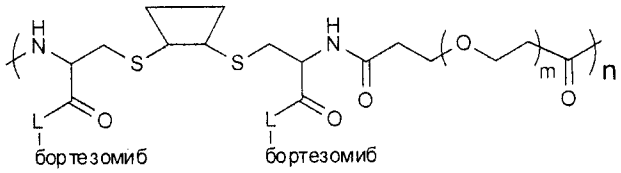


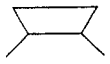
38

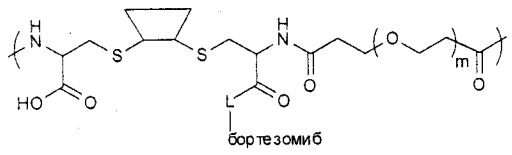
В преимущественных вариантах воплощения изобретения ингибитор протеасомы в конъюгате CDP-ингибитор протеасомы, частице или композиции включает молекулу, содержащую бороновую кислоту, например, описанную здесь молекулу, содержащую бороновую кислоту, например, бортезомиб;



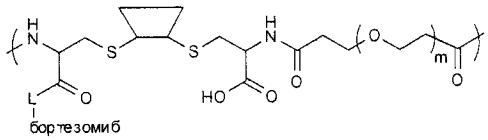
В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор протеасомы представлен конъюгатом CDP-бортезомиб, например,

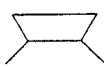


при этом  представляет собой циклодекстрин; n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); «L-бортеземиб» представлен молекулой бортеземиб-линкер, например, описанной здесь молекулой бортеземиб-линкер, например, молекулой бортеземиб-линкер, представленной на ФИГ. 7. В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, например, конъюгат CDP-бортезомиб, нагружен не полностью, например, один или несколько сайтов связывания, например, остатки цистеина, не связаны с ингибитором протеасомы, например, молекулой бортезомиба, связанной с описанным здесь линкером, например, конъюгат CDP-бортезомиб включает одну или несколько субъединиц, имеющих представленных ниже формулу



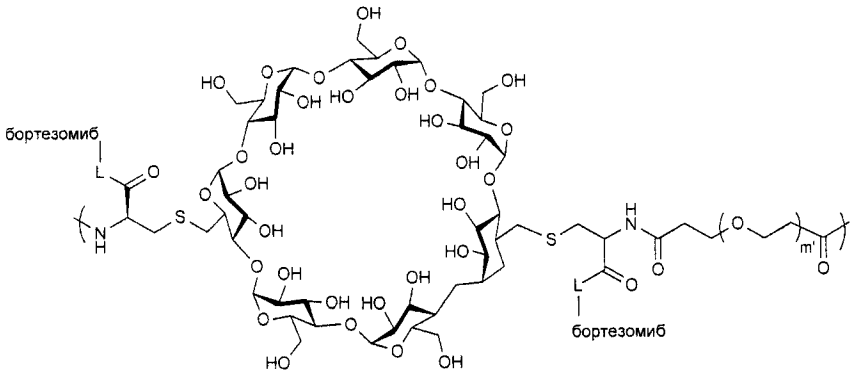
или



при этом  представляет циклодекстрин; m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); и «L-бортеземиб» представлен молекулой бортеземиб-

линкер, например, описанной здесь молекулой бортеземиб-линкер, например, молекулой бортеземиб-линкер, представленной на ФИГ. 7. В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, частица или композиция, например, конъюгат CDP-бортезомиб, частица или композиция, включает смесь полностью нагруженных и частично нагруженных субъединиц CDP-ингибитор протеасомы в конъюгатах, например, конъюгатах CDP-бортезомиб.

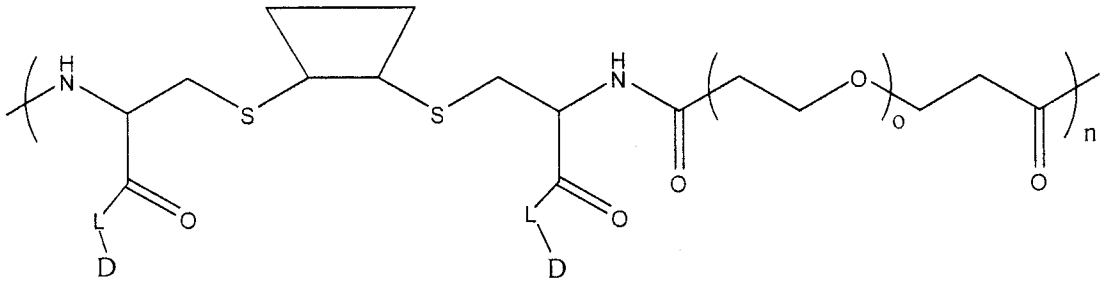
В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор протеасомы включает субъединицу



при этом m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); и «L-бортеземиб» представлен молекулой бортеземиб-линкер, например, описанной здесь молекулой бортеземиб-линкер, например, молекулой бортеземиб-линкер, представленной на ФИГ. 7.

Конъюгат CDP-ингибитор протеасомы (такой как ингибитор протеасомы, содержащий бороновую кислоту) по изобретению включает ингибитор протеасомы (такой как ингибитор протеасомы, содержащий бороновую кислоту, например, бортезомиб), ковалентно связанный с описанным здесь CDP. В одном варианте воплощения изобретения ингибитор протеасомы представлен фармацевтически активным агентом, преимущественно включает описанную здесь молекулу бороновой кислоты или производного бороновой кислоты.

В 1[м] варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор протеасомы представлен по формуле (К) ниже:



где:

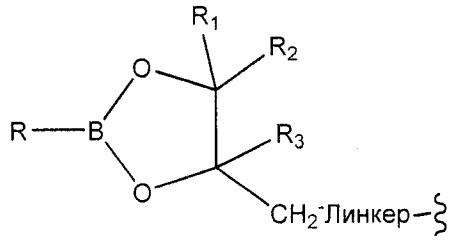
n является целым числом от 1 до 100;

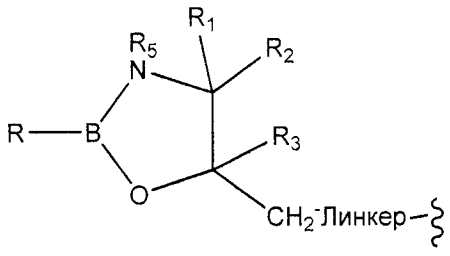
o является целым числом от 1 до 1000;

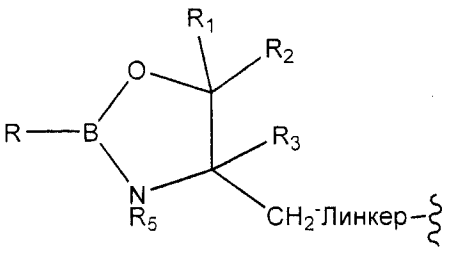
L представлен линкером, описанным в Формулах (I)-(VIII); и

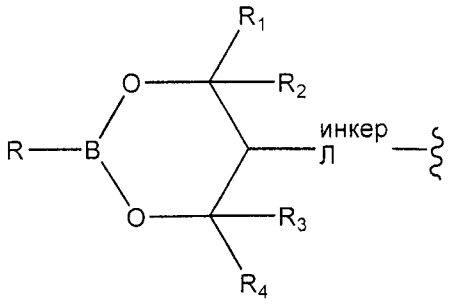
D представлен –B-R, при этом R представлен так, как это описано в $RB(OH)_2$ или $RB(Y)_2$ выше.

В другом варианте воплощения изобретения молекула L-D в формуле (K) представлена следующей формулой:

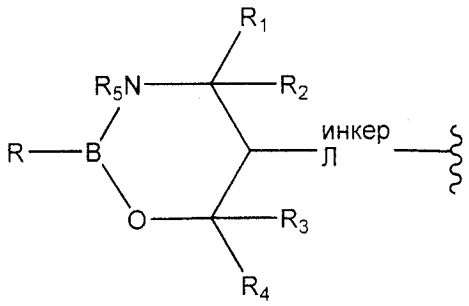

(i),


(ii),

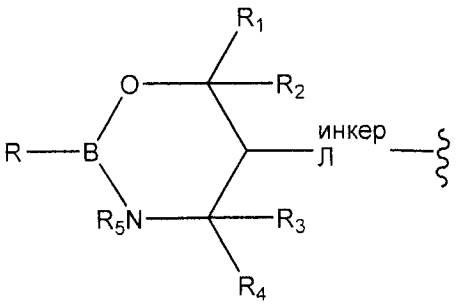

(iii),


R1
O
R2
R
B
инкер
Л
O
R3
R4

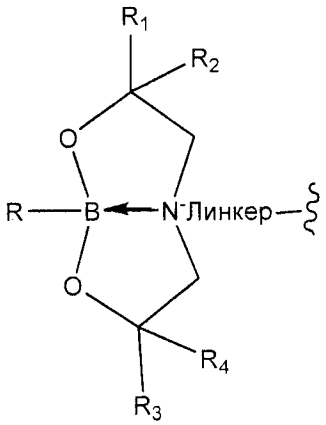
(iv),


R1
R5N
R2
R
B
инкер
Л
O
R3
R4

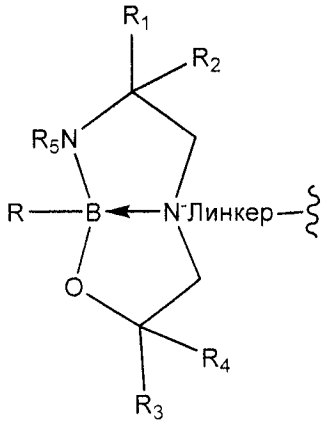
(v),


R1
O
R2
R
B
инкер
Л
R5N
R3
R4

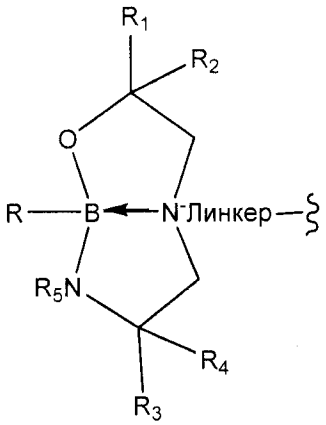
(vi),


R1
R2
O
R
B
N
Линкер
O
R4
R3

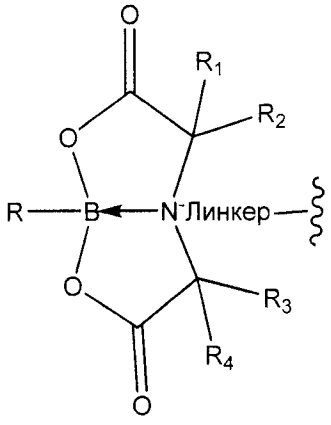
(vii),



(viii),



(ix) или



(x),

где:

R представлен молекулой, отличной от бороновой кислоты в R-$B(OH)_2$ или R представлен также, как это описано для производного бороновой кислоты $RB(Y)_2$ в тексте данной заявки;

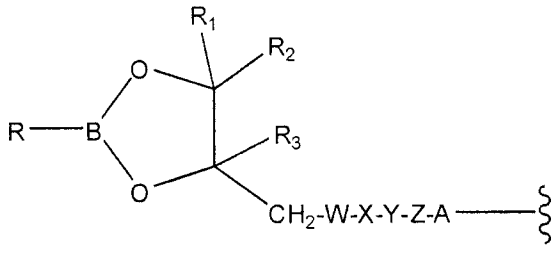
$RB(OH)_2$ представлен фармацевтически активным агентом, преимущественно ингибитором протеасомы, включающим молекулу бороновой кислоты, такой как бортезомиб;

$RB(Y)_2$ представлен фармацевтически активным агентом, преимущественно ингибитором протеасомы, ингибитор протеасомы, включающий производное бороновой кислоты;

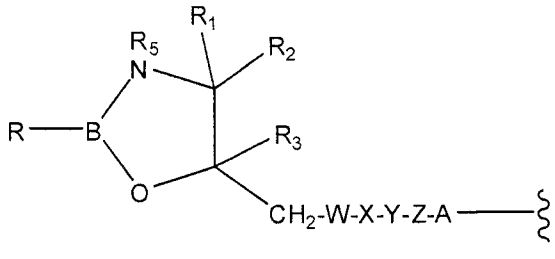
R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 представлены независимым образом –H или (C_1-C_5)алкилом;

Линкер представлен линкерной группой, включающей аминотерминальную группу.

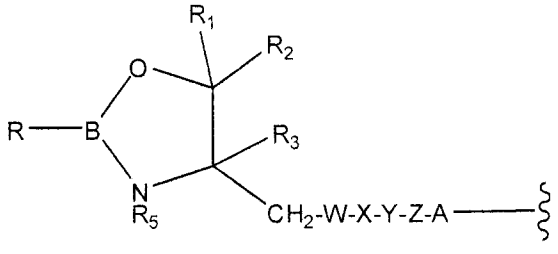
Во 2[м] варианте воплощения изобретения для конъюгата CDP-ингибитор протеасомы, представленного по формулам (K), молекула L-D представлена формулой, выбираемой из:



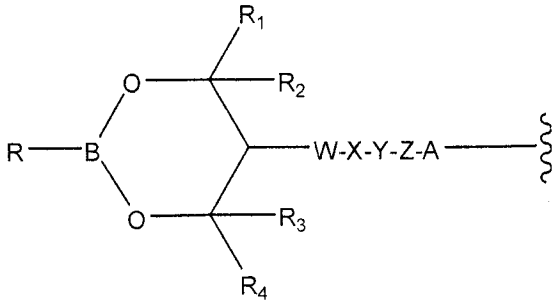
(ia),



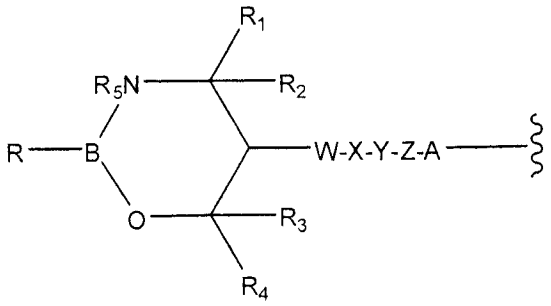
(iia),



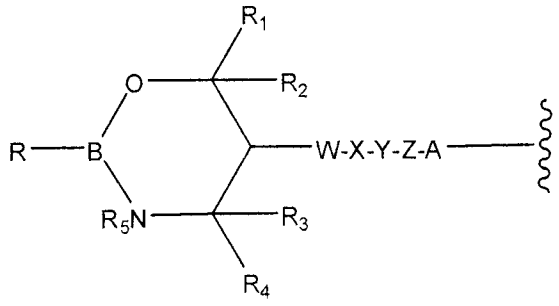
(iiia),



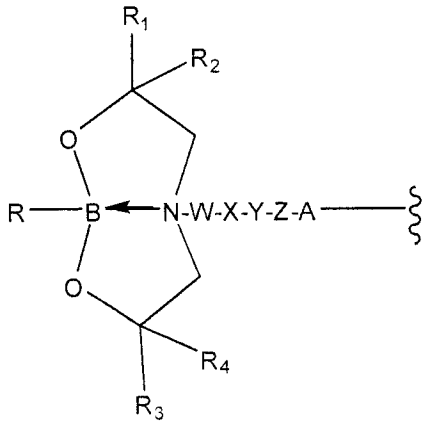
(iva),



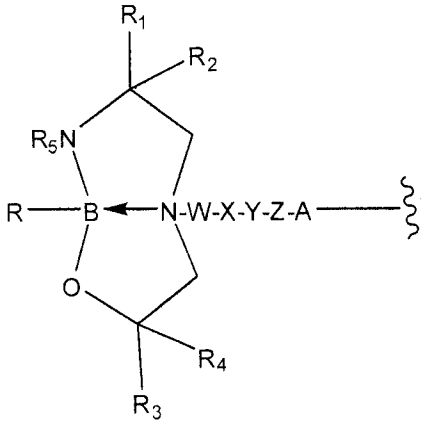
(va),



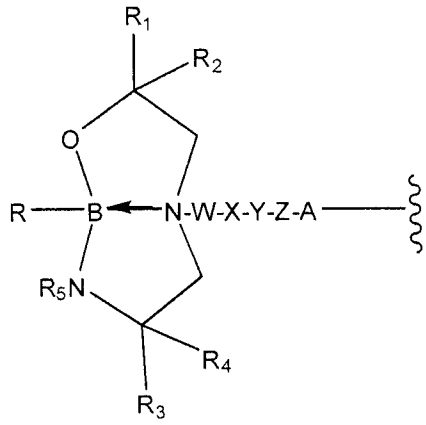
(via),



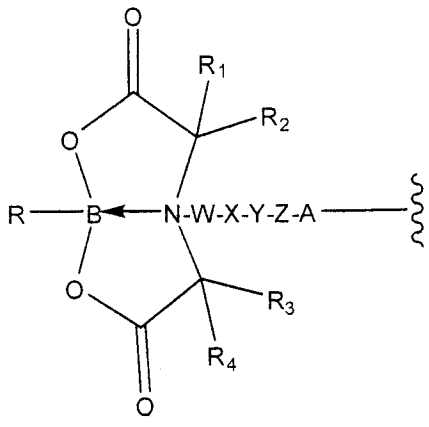
(viia),



(viiia),



(ixa) и



(xa),

где:

R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 представлены независимым образом –H или (C_1-C_5)алкилом;

R представлен так, как это описано в $RB(OH)_2$ или $RB(Y)_2$ выше;

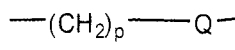
W представлен $-(CH_2)_m-$, -O- или $–N(R_5')-$, при этом конъюгат полимер-агент представлен структурными формулами (ia)-(via); или

W представлен -$(CH_2)_m$-, при этом конъюгат полимер-агент представлен структурными формулами (viia)-(xa);

X представлен связью, если W представлен –$(CH_2)_m$- и X представлен –C(=O)- если W представлен -O- или –$N(R_5')$;

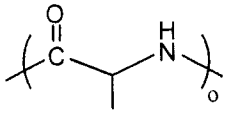
Y представлен связью, -O- или –$N(R_5')$-;

Z представлен по следующей структурной формуле:

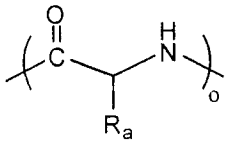


;

E представлен связью, арилом (например, фенилом) или гетероарилом (например, пиридилом, фурилом или фуранилом, имидазолилом, бензимидазолилом, пиримидинилом, тиофенилом или тиенилом, хинолинилом, индолилом и тиазолилом);

Q представлен связью, -O-, –$N(R_5')$-, -$N(R_5')$-C(=O)-O-, -O-C(=O)-$N(R_5')$-, -OC(=O)-, -C(=O)-O-, -S-S-, -(O-CH_2-CH_2)$_n$- или  ;

R_a представлен боковой цепью встречающейся в природе аминокислоты или ее аналога;

A представлен –$N(R_5')$-, или A представлен связью, если Q представлен  и q представлен 0;

R_5' представлен –H или (C_1-C_6)алкилом;

m, p, q являются целыми числами от 0 до 10;

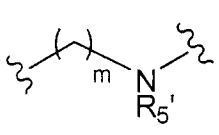
n является целым числом от 1 до 10; и

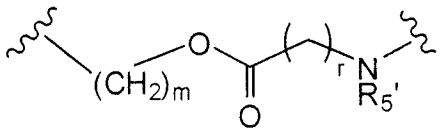
o является целым числом от 1 до 10, при условии, что Y представлен -O- или –$N(R_5')$- и Q представлен -O-, -$N(R_5')$-, -(O-CH_2-CH_2)$_n$-, -$N(R_5')$-C(=O)-O-, -O-C(=O)-$N(R_5')$-, -OC(=O)- или -S-S-, тогда p является целым числом от 2 до 10; если Q представлен -O-, –$N(R_5')$-, -$N(R_5')$-C(=O)-O-, -O-C(=O)-$N(R_5')$-, -OC(=O)-, -C(=O)-O- или -S-S- и E представлен связью, тогда q является целым числом от 2 до 10; если Y представлен -O- или –$N(R_5')$-, Q и E представлены связью, тогда $p+q \geq 2$; если W представлен –O- или -$N(R_5')$-, Y, Q и E представлены связью, тогда $p+q \geq 1$; и если W представлен –O- или -$N(R_5')$-, Y представлен

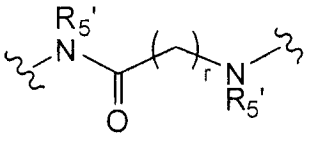
связью, и Q представлен -N(R_5')-C(=O)-O-, -O-C(=O)-N(R_5')-, -OC(=O)-, -C(=O)-O-, -S-S- или -(O-CH_2-CH_2)$_n$-, тогда p является целым числом от 2 до 10.

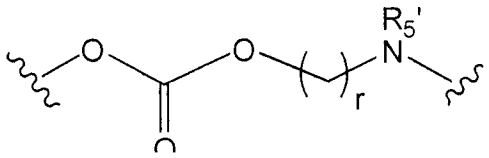
В одном варианте воплощения изобретения Z представлен связью или –(CH_2)$_r$-, при этом r является целым числом от 1 до 10.

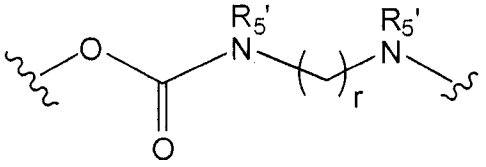
В 3^м варианте воплощения изобретения для конъюгата CDP-ингибитор протеасомы, описанного во 2^м варианте воплощения изобретения, линкер (т.е. -W-X-Y-Z-A) представлен по любой из следующих формул:

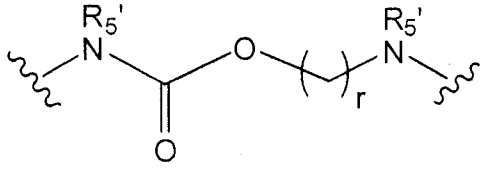

(a);

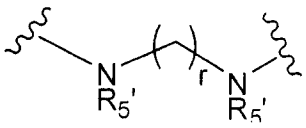

(b);

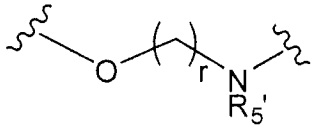

(c);

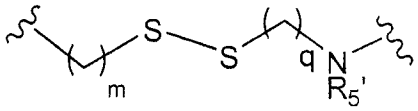

(d);

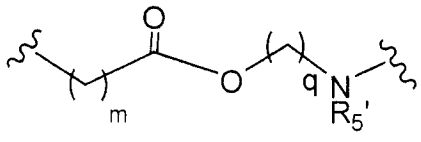

(e);

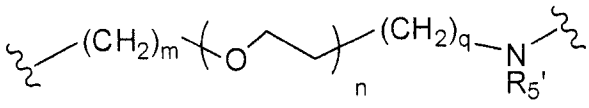

(f);

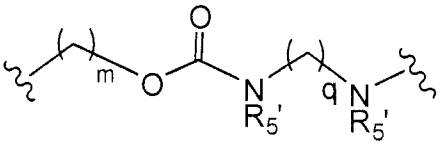

(g);


(h);

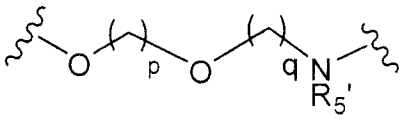

(i);


(j);

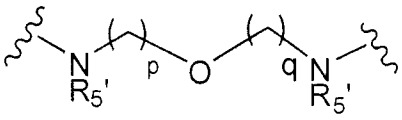

(k);



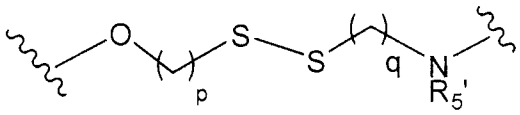
(l);



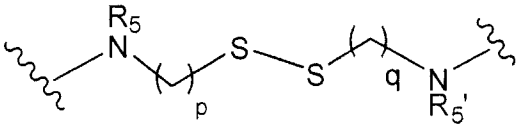
(m);



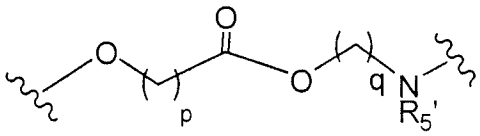
(n);



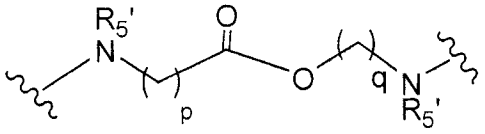
(o);



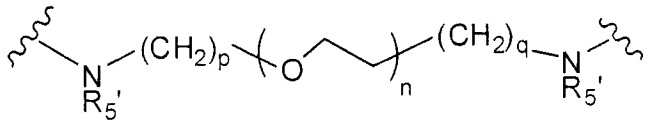
(p);



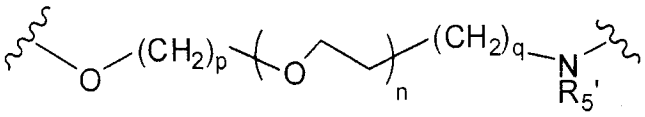
(q);



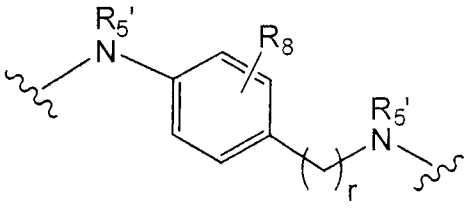
(r);



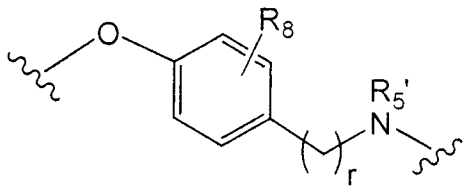
(s);



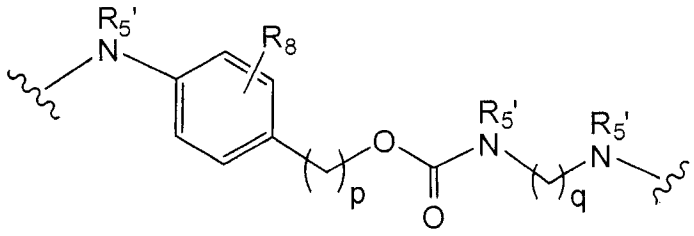
(t);



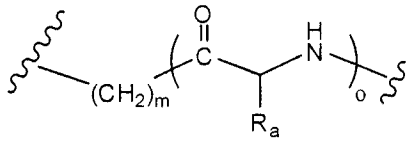
(u);



(v);



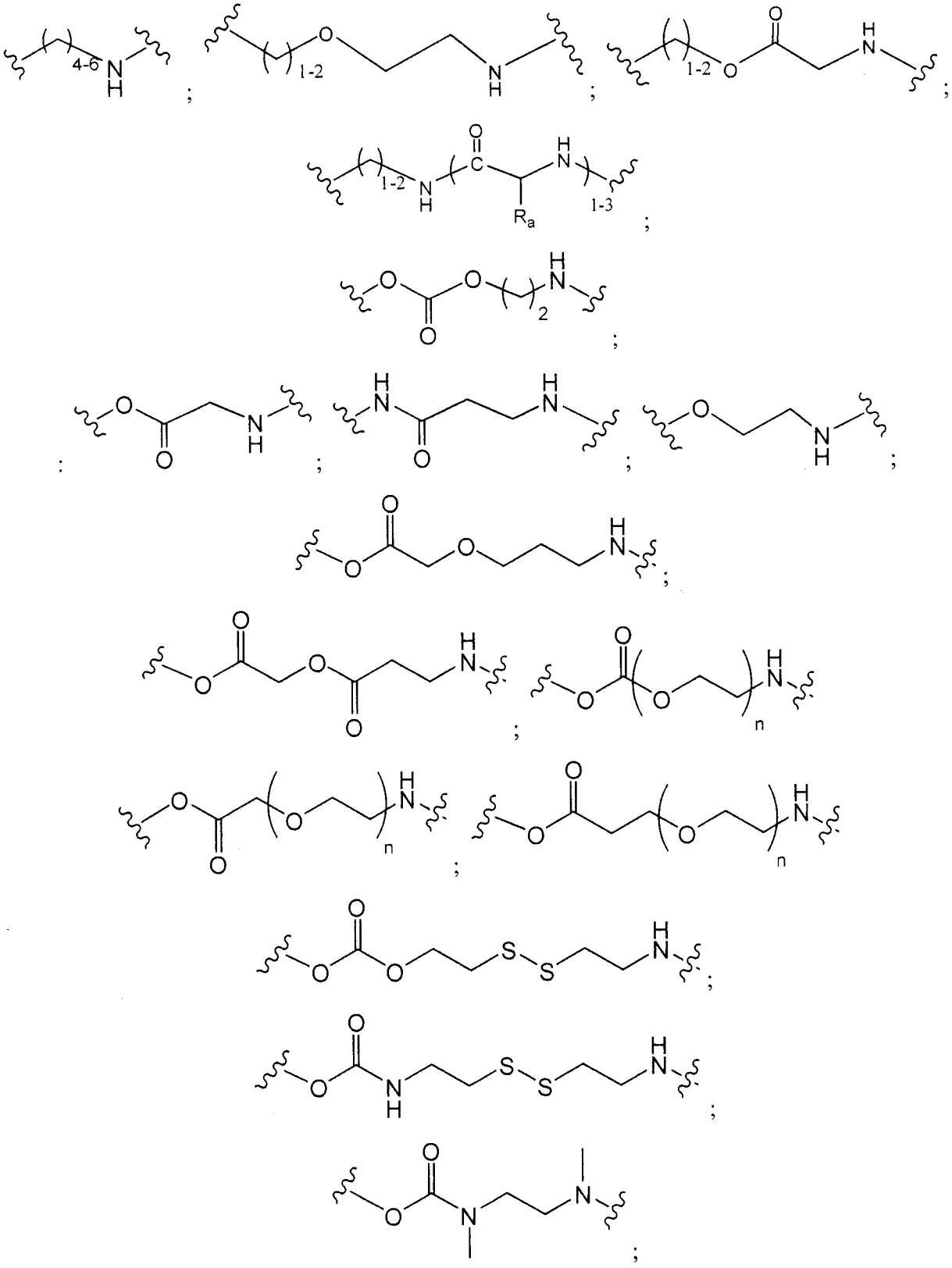
(w);

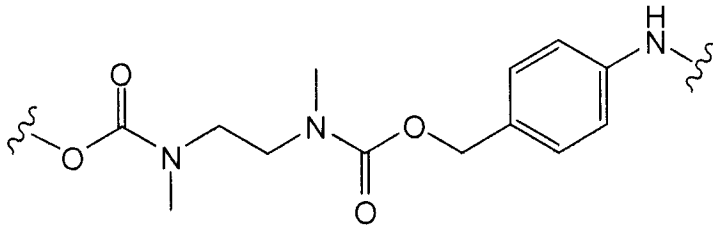
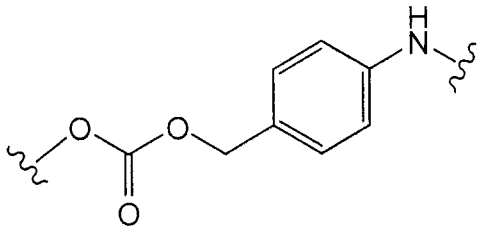


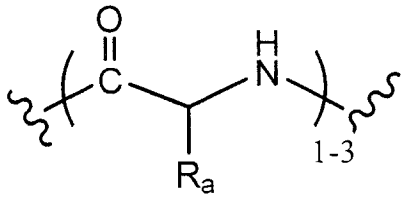
(x),

при этом R_5' представлен –H или (C_1-C_6)алкилом; R_a представлен боковой цепью встречающейся в природе аминокислоты или ее аналога; R_8 представлен заместителем; n является целым числом от 1 до 10; r является целым числом от 1 до 10; m, p и q являются целыми числами от 0 до 10; и o является целым числом от 1 до 10. Для формул (d)-(h), r является целым числом от 2 до 10. Для формул (i), (j) и (l), q является целым числом от 2 до 10. Для формул (m)-(p), p и q являются целыми числами от 2 до 10. Для формул (q) и (r), p является целым числом от 1 до 10 и q является целым числом от 2 до 10. Для формул (s) и (t), p является целым числом от 2 до 10. Для формулы (w), q является целым числом от 2 до 10. Более специфически, R_8 выбирают из H, галогена, -CN, -NO_2, -OH, (C_1-C_6)алкила, галоген(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галоген(C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_3)алкокси(C_1-C_3)алкила и –NR_9R_{10}; при этом R_9 и R_{10} представлены независимым образом H, (C_1-C_6)алкилом, галоген(C_1-C_6)алкилом, (C_1-C_6)алкокси, галоген(C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_3)алкокси(C_1-C_3)алкилом.

В 4[м] варианте воплощения изобретения для конъюгата CDP-ингибитор протеасомы, описанного в 3[м] варианте воплощения изобретения, линкер (т.е. -W-X-Y-Z-A) представлен по любой из следующих формул:




;

;

или

,

при этом n является целым числом от 2 до 5; и R_a представлен боковой цепью встречающейся в природе аминокислоты или ее аналога.

В 5[M] варианте воплощения изобретения для конъюгата CDP-ингибитор протеасомы, описанного в 1[M] варианте воплощения изобретения линкер представлен формулами (AA1), (BB1) или (CC1):

$$-(CH_2)_m-O-CH_2-O-(CH_2)_q-N(R_5)- \text{ (AA1)},$$

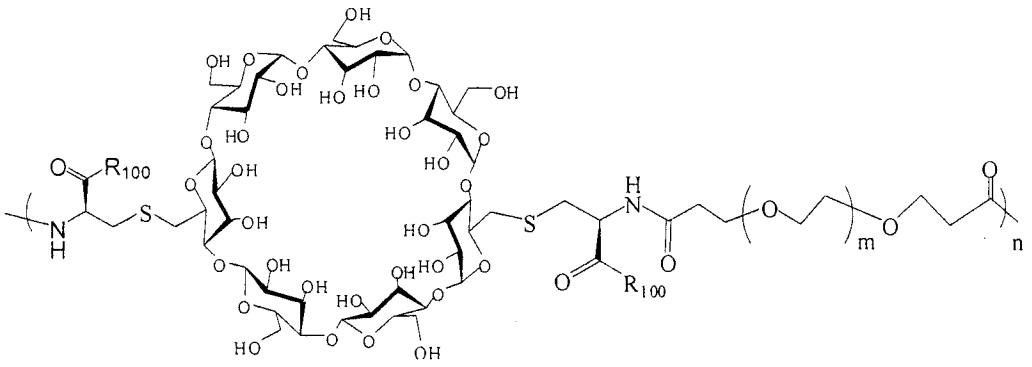
$$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_p-O-CH_2-N(R_5)- \text{ (BB1)}$$

$$-(CH_2)_m-(CH_2)_p- O-CH_2-N(R_5)- \text{ (CC1)}$$

при этом m является целым числом от 0 до 10; q является целым числом от 2 до 10; p является целым числом от 0 до 10 для структурной формулы (CC1) и p является целым числом от 2 до 10 для структурной формулы (BB1).

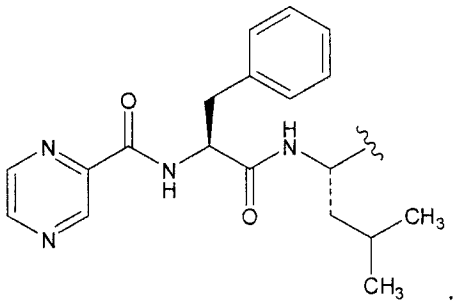
В 6[M] варианте воплощения изобретения для конъюгата CDP-ингибитор протеасомы по формуле (K), описанной в 1[M] варианте воплощения изобретения, молекула L-D представлена так, как это описано на ФИГ. 7.

В 7[M] варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор протеасомы представлен следующей формулой:

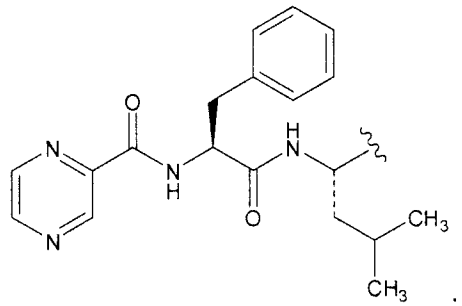


(M),

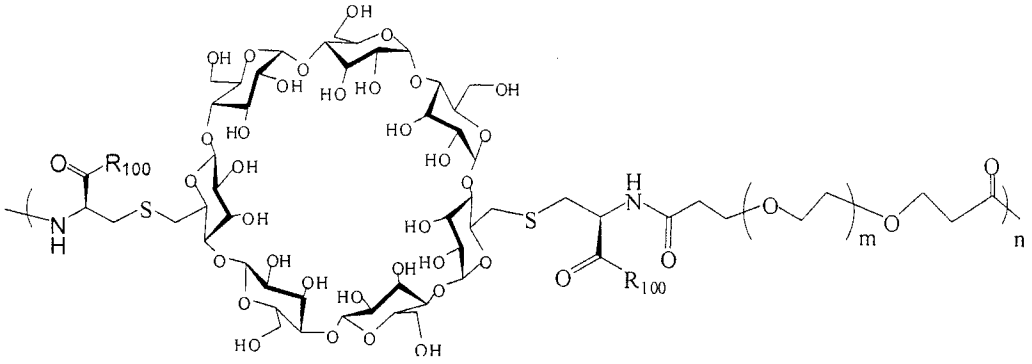
при этом n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); и R_{100} представлен –OH или группой, включающей молекулу –B-R, при этом R представлен так, как это описано для $RB(OH)_2$ или $RB(Y)_2$ выше. По меньшей мере, один R_{100} в конъюгате представлен группой, включающей молекулу –B-R. С другой стороны, конъюгат, представленный формулой (M), включает, по меньшей мере, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0 R_{100} групп, представленных группой, включающей молекулу –B-R в повторяющейся единице. В одном варианте воплощения изобретения, по меньшей мере, один R_{100} в конъюгате представлен группой, включающей молекулу –B-R, и R представлен следующей структурной формулой:



С другой стороны, конъюгат, представленный формулой (M), включает, по меньшей мере, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0 R_{100} групп, представленных группой, включающей молекулу –B-R в повторяющейся единице, и R представлен следующей структурной формулой:



В 8[M] варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор протеасомы представлен формулой (M):

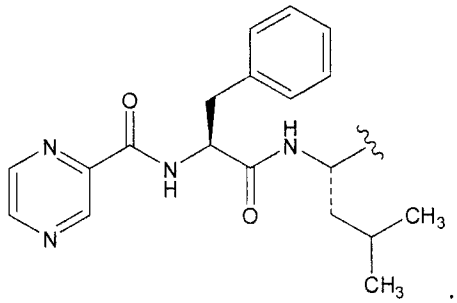


(M),

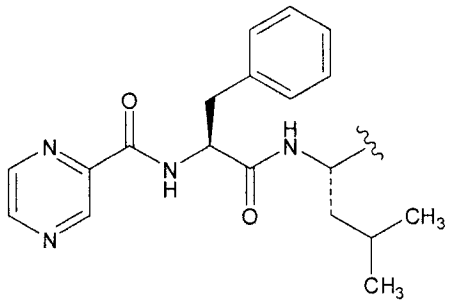
при этом n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); R_{100} представлен –OH или группой, представленной формулой, выбираемой из формул (i)-(x). По меньшей мере, одна группа R_{100} в конъюгате является группой по формуле, выбираемой из формул (i)-(x). С другой стороны, конъюгат, представленный формулой (M), включает, по меньшей мере, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0 R_{100} групп, представленных формулой, выбираемой из формул (i)-(x), в повторяющейся единице.

В 9[M] варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор протеасомы представлен формулой (M), при этом n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до

70, от 10 до 50 или от 20 до 40); R_{100} представлен –OH или группой, представленной формулой, выбираемой из формул (i)-(x). По меньшей мере, одна группа R_{100} в конъюгате является группой по формуле, выбираемой из формул (i)-(x); и R в формулах (i)-(x) представлен также, как это описано для $RB(OH)_2$ или $RB(Y)_2$ выше. Более специфически, по меньшей мере, одна группа R_{100} в конъюгате является группой по формуле, выбираемой из формул (i)-(x); и R в формулах (i)-(x) представлен следующей структурной формулой:



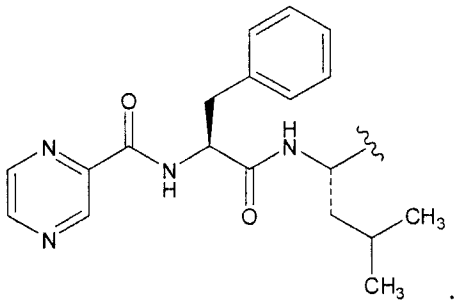
С другой стороны, конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, представленный формулой (M), включает, по меньшей мере, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0 R_{100} групп, представленных формулой, выбираемой из формул (i)-(x), в повторяющейся единице; и R в формулах (i)-(x) представлен также, как это описано для $RB(OH)_2$ или $RB(Y)_2$ выше. Более специфически, конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, представленный формулой (M), включает, по меньшей мере, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0 R_{100} групп, представленных формулой, выбираемой из формул (i)-(x), в повторяющейся единице; и R в формулах (i)-(x) представлен следующей структурной формулой:



В 10^{M} варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор протеасомы представлен формулой (M), при этом n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20); m является целым числом от 1 до 1000

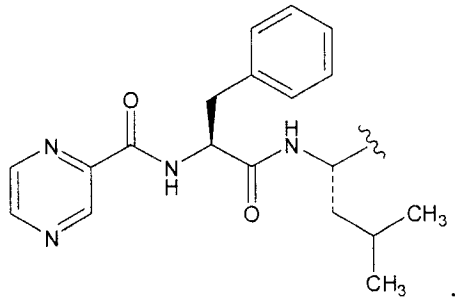
(например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); R_{100} представлен –OH или группой, представленной формулой, выбираемой из формул (ia)-(xa). По меньшей мере, одна группа R_{100} в конъюгате является группой по формуле, выбираемой из формул (ia)-(xa). С другой стороны, конъюгат, представленный формулой (M), включает, по меньшей мере, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0 R_{100} групп, представленных формулой, выбираемой из формул (ia)-(xa), в повторяющейся единице.

В 11^{M} варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор протеасомы представлен формулой (M), при этом n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); R_{100} представлен –OH или группой, представленной формулой, выбираемой из формул (ia)-(xa). По меньшей мере, одна группа R_{100} в конъюгате является группой по формуле, выбираемой из формул (ia)-(xa); и R в формулах (ia)-(xa) представлен также, как это описано для $RB(OH)_2$ или $RB(Y)_2$ выше. Более специфически, по меньшей мере, одна группа R_{100} в конъюгате является группой по формуле, выбираемой из формул (ia)-(xa); и R в формулах (i)-(x) представлен следующей структурной формулой:



С другой стороны, конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, представленный формулой (M), включает, по меньшей мере, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0 R_{100} групп, представленных формулой, выбираемой из формул (ia)-(xa), в повторяющейся единице; и R в формулах (ia)-(xa) представлен также, как это описано для $RB(OH)_2$ или $RB(Y)_2$ выше. Более специфически, конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, представленный формулой (M), включает, по меньшей мере, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8,

0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0 R_{100} групп, представленных формулой, выбираемой из формул (ia)-(xa), в повторяющейся единице; и R в формулах (ia)-(xa) представлен следующей структурной формулой:

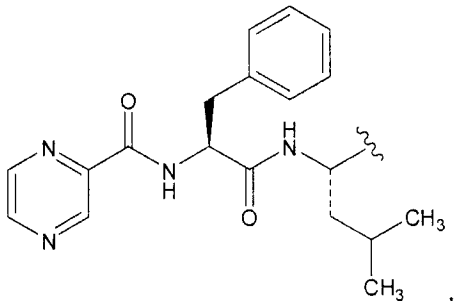


В 12^{M} варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор протеасомы представлен формулой (M), при этом n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); R_{100} представлен –OH или группой, представленной формулой (ia). По меньшей мере, одна группа R_{100} в конъюгате является группой по формуле (1a), и группа -W-X-Y-Z-A в R_{100} является формулой (ia) и формулой, выбираемой из формул (a)-(x), описанных в 3^{M} варианте воплощения изобретения, и формул (AA1), (BB1) и (CC1), описанных в 5^{M} варианте воплощения изобретения. С другой стороны, конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, представленный формулой (M), включает, по меньшей мере, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0 R_{100} групп, представленных формулой (ia) на повторяющуюся единицу; и группа -W-X-Y-Z-A в R_{100}, представленная формулой (ia), выбирается из формул (a)-(x), описанных в 3^{M} варианте воплощения изобретения, и формул (AA1), (BB1) и (CC1), описанных в 5^{M} варианте воплощения изобретения.

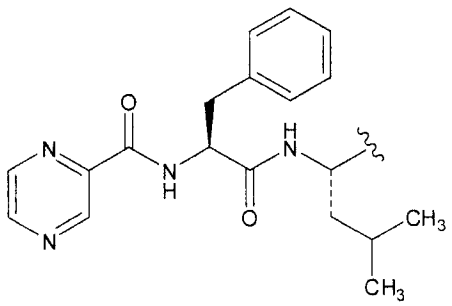
С другой стороны, в 12^{M} варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (iia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 12^{M} варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (iiia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 12^{M} варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (iva) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 12^{M}

варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (va) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 12[м] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (via) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 12[м] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (viia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 12[м] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (viiia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 12[м] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (ixa) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 12[м] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (xa) вместо формулы (ia).

В 13[м] варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор протеасомы представлен формулой (M), при этом n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); R_{100} представлен –OH или группой, представленной формулой (ia). По меньшей мере, одна группа R_{100} в конъюгате является группой по формуле (ia); и группа -W-X-Y-Z-A в формуле (ia) является формулой, выбираемой из формул (a)-(x), описанных в 3[м] варианте воплощения изобретения, и формул (AA1), (BB1) и (CC1), описанных в 5[м] варианте воплощения изобретения; и R в R_{100}, представленным формулой (ia), такой же, как это описано для $RB(OH)_2$ или $RB(Y)_2$ выше. Более специфически, по меньшей мере, одна группа R_{100} в конъюгате является группой по формуле (ia); группа -W-X-Y-Z-A в R_{100} является формулой (ia) и формулой, выбираемой из формул (a)-(x), описанных в 3[м] варианте воплощения изобретения, и формул (AA1), (BB1) и (CC1), описанных в 5[м] варианте воплощения изобретения; и R в R_{100}, представленным формулой (ia), представлен следующей структурной формулой:



С другой стороны, конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, представленный формулой (M), включает, по меньшей мере, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0 R_{100} групп, представленных формулой (ia) на повторяющуюся единицу; и группа -W-X-Y-Z-A в R_{100}, представленная формулой (ia), выбирается из формул (a)-(x), описанных в 3[M] варианте воплощения изобретения, и формул (AA1), (BB1) и (CC1), описанных в 5[M] варианте воплощения изобретения; и R в R_{100}, представленным формулой (ia), такой же, как это описано для $RB(OH)_2$ или $RB(Y)_2$ выше. Более специфически, конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, представленный формулой (M), включает, по меньшей мере, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0 R_{100} групп, представленных формулой (ia) на повторяющуюся единицу; и группа -W-X-Y-Z-A в R_{100}, представленная формулой (ia), выбирается из формул (a)-(x), описанных в 3[M] варианте воплощения изобретения, и формул (AA1), (BB1) и (CC1), описанных в 5[M] варианте воплощения изобретения; и R в R_{100}, представленным формулой (ia), представлен следующей структурной формулой:



С другой стороны, в 13[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (iia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 13[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (iiia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 13[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (iva) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 13[M]

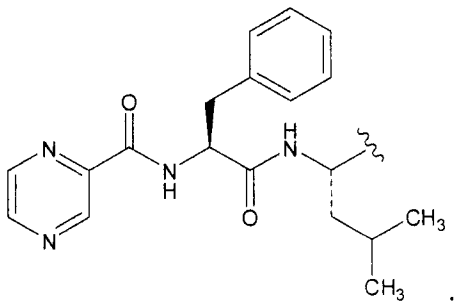
варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (va) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 13[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (via) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 13[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (viia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 13[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (viiia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 13[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (ixa) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 13[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (xa) вместо формулы (ia).

В 14[M] варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор протеасомы представлен формулой (M), при этом n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); R_{100} представлен –OH или группой, представленной формулой (ia). По меньшей мере, одна группа R_{100} в конъюгате является группой по формуле (ia) и группа -W-X-Y-Z-A в R_{100}, представленного формулой (ia), является формулой, выбираемой из формул, описанных в 4[M] варианте воплощения изобретения. С другой стороны, конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, представленный формулой (M), включает, по меньшей мере, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0 R_{100} групп, представленных формулой (ia) на повторяющуюся единицу; и группа -W-X-Y-Z-A в R_{100}, представленного формулой (ia), является формулой, выбираемой из формул, описанных в 4[M] варианте воплощения изобретения.

С другой стороны, в 14[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (iia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 14[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (iiia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 14[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (iva) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 14[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (va) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 14[M] варианте воплощения изобретения,

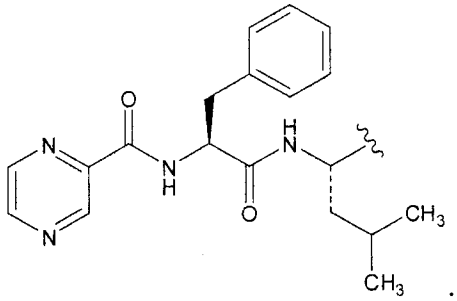
представленном выше, R_{100} представлен формулой (via) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 14^{M} варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (viia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 14^{M} варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (viiia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 14^{M} варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (ixa) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 14^{M} варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (xa) вместо формулы (ia).

В 15^{M} варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-ингибитор протеасомы представлен формулой (M), при этом n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40); R_{100} представлен –OH или группой, представленной формулой (ia). По меньшей мере, одна группа R_{100} в конъюгате является группой по формуле (ia) и группа -W-X-Y-Z-A в R_{100}, представленного формулой (ia), является формулой, выбираемой из формул, описанных в 4^{M} варианте воплощения изобретения; и R в R_{100}, представленном формулой (ia), представлен также, как это описано для $RB(OH)_2$ или $RB(Y)_2$ выше. Более специфически, по меньшей мере, одна группа R_{100} в конъюгате является группой по формуле (ia) и группа -W-X-Y-Z-A в R_{100}, представленного формулой (ia), является формулой, выбираемой из формул, описанных в 4^{M} варианте воплощения изобретения; и R в R_{100}, представленном формулой (ia), представлен следующей структурной формулой:



С другой стороны, конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, представленный формулой (M), включает, по меньшей мере, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4,

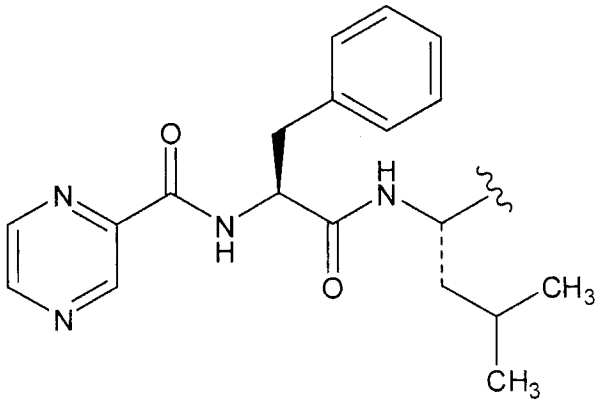
1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0 R_{100} групп, представленных формулой (ia) на повторяющуюся единицу; и группа -W-X-Y-Z-A в R_{100}, представленного формулой (ia), является формулой, выбираемой из формул, описанных в 4[M] варианте воплощения изобретения; и R в R_{100}, представленном формулой (ia), такой же, как это описано для $RB(OH)_2$ или $RB(Y)_2$ выше. Более специфически, конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, представленный формулой (M), включает, по меньшей мере, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0 R_{100} групп, представленных формулой (ia) на повторяющуюся единицу; и группа -W-X-Y-Z-A в R_{100}, представленного формулой (ia), является формулой, выбираемой из формул, описанных в 4[M] варианте воплощения изобретения; и R в R_{100}, представленном формулой (ia), представлен следующей структурной формулой:



С другой стороны, в 15[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (iia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 15[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (iiia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 15[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (iva) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 15[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (va) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 15[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (via) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 15[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (viia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 15[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (viiia) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 15[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (ixa) вместо формулы (ia). С другой стороны, в 15[M] варианте воплощения изобретения, представленном выше, R_{100} представлен формулой (xa) вместо формулы (ia).

В 7[M]-15[M] вариантах воплощения изобретения n является преимущественно целым числом от 4 до 20 и m является целым числом от 1 до 1000; n является целым числом от 4 до 80 и m является целым числом от 1 до 200; n является целым числом от 4 до 50 и m является целым числом от 1 до 100; n является целым числом от 4 до 30 и m является целым числом от 1 до 80; n является целым числом от 4 до 20 и m является целым числом от 2 до 80; n является целым числом от 4 до 20 и m является целым числом от 5 до 70; n является целым числом от 4 до 20 и m является целым числом от 10 до 50; или n является целым числом от 4 до 20 и m является целым числом от 20 до 40.

В одном варианте воплощения изобретения для конъюгата CDP-ингибитор протеасомы, описанном в любом из вариантов воплощения изобретения от 1[го] до 15[го], R в формулах (i)-(x) и (ia)-(xa) представлен следующей структурной формулой:



В одном варианте воплощения изобретения для конъюгата CDP-ингибитор протеасомы, описанном в любом из вариантов воплощения изобретения от 1[го] до 15[го], $RB(OH)_2$ или $RB(Y)_2$ представлены также, как это описано в WO 91/13904, патентах США No 5780454, 6066730, 6083903, 6297217, 6465433, 6548668, 6617317, 6699835, 6713446, 6747150, 6958319, 7109323, 7119080, 7442830, 7531526 и опубликованных заявках на патент США 2009/0247731, 2009/099132, 2009/0042836, 2008/0132678, 2007/0282100, 2006/0122390, 2005/0282742, 2005/0240047, 2004/0167332, 2004/0138411, 2003/0199561, 2002/0188100 и 2002/0173488. Каждый из таких патентных документов включены сюда во всей полноте посредством ссылки.

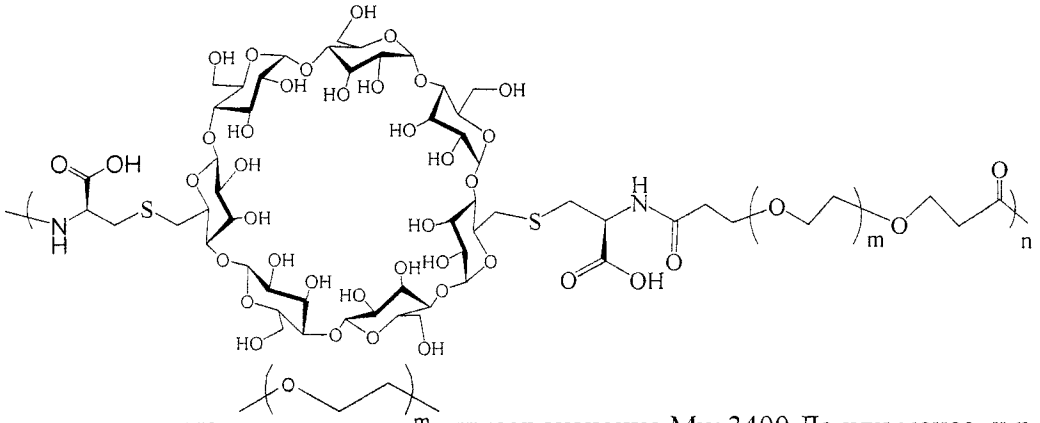
Конъюгаты CDP-ингибитор протеасомы (такой как ингибитор протеасомы, включающий бороновую кислоту, например, бортезомиб) могут быть получены с использованием множества различных комбинаций описанных здесь компонентов.

Например, в данной заявке описаны различные комбинации циклодекстринов (например, бета-циклодекстрин), сомономеров (например, сомономеров, включающих ПЭГ), линкеров, связывающих циклодекстрины и сомономеры, и/или линкеров, привязывающих ингибитор протеасомы (такой как ингибитор протеасомы, включающий бороновую кислоту, например, бортезомиб) к CDP.

ФИГ. 7 представляет таблицу, отображающую различные конъюгаты CDP-ингибитор протеасомы. Конъюгаты CDP-ингибитор протеасомы, отображенные на ФИГ. 7, представлены следующей формулой:

CDP-CO-L-D

В этой формуле CDP является содержащим циклодекстрин полимером, указанным ниже (а также на ФИГ. 3):



при этом группа имеет значение Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20; и D представлен –B-R, при этом R представлен несодержащей молекулой бороновой кислоты в бортезомибе. Следует отметить, что ингибитор протеасомы (такой как ингибитор протеасомы, включающий бороновую кислоту, например, бортезомиб) конъюгирован с CDP посредством молекул карбоновой кислоты полимера, как это указано выше. Полной нагрузки ингибитора протеасомы (такой как ингибитор протеасомы, включающий бороновую кислоту, например, бортезомиб) на CDP не требуется. В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, например, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 молекул карбоновых кислот остаются непрореагированными с ингибитором протеасомы (такой как ингибитор протеасомы, включающий бороновую кислоту, например, бортезомиб) после конъюгации

(например, множество молекул карбоновых кислот остаются непрореагировавшими).

CO представляет собой карбонильную группу остатка цистеина CDP;

L представляет линкерную группу между CDP и бороновой кислотой. L имеет терминальную аминогруппу, которая связана с карбонилом цистеина CDP. Другой конец L включает две функциональных группы, которые связываются с атомом бора в бортезомибе и, после связывания с бортезомибом, две функциональные группы замещают две –OH группы в бортезомибе, которые связаны с атомом бора.

Как это указано на ФИГ. 7, столбец с заголовком «Бороновая кислота» указывает, какой фармацевтически активный ингредиент, преимущественно ингибитор протеасомы, включающий бороновую кислоту, включен в конъюгат CDP-ингибитор протеасомы.

Два столбца в правой стороне таблицы на ФИГ. 7 указывают, соответственно, процесс получения конъюгата CDP-ингибитор протеасомы и конечный продукт процесса получения конъюгата CDP-ингибитор протеасомы.

Процессы, указанные на ФИГ. 7, обозначаются буквами, например, Процесс A и Процесс B, как это видно во второй колонке справа. Этапы для каждого из таких процессов представлены ниже соответствующим образом.

Процесс A: соединение защищенного в некоторых случаях L с CDP; снятие защиты L-CDP в случае наличия; и конъюгация бороновой кислоты.

Процесс B: конъюгация защищенного в некоторых случаях L с бороновой кислотой; снятие защиты L-бороновой кислоты; и соединение L-бороновой кислоты с CDP.

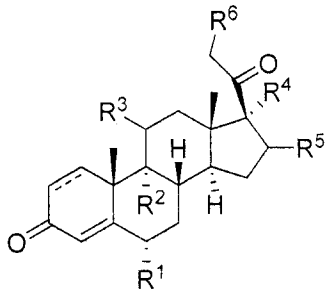
Как это специально указано на ФИГ. 7, конъюгаты CDP-ингибитор протеасомы могут быть получены с использованием целого ряда способов, известных в науке, включая описанные здесь способы.

В описанных выше способах для получения описанных здесь конъюгатов CDP-ингибитор протеасомы может использоваться одна или более защитных групп. В некоторых вариантах воплощения изобретения защитная группа удалена, а в других вариантах воплощения изобретения защитная группа не удалена. Если защитная группа не удалена, тогда она может выбираться таким образом, что она удаляется в условиях *in vivo* (например, действие в качестве пролекарства). Примером является гексаноевая кислота, которая, как это было показано, удаляется липазами *in vivo* при использовании для защиты гидроксильной группы доксорубицина. Защитные группы обычно выбирают для обеих реакционных групп

ингибитора протеасомы и реакционных групп линкера, которые не предназначены быть частью реакции соединения. Защитная группа должна быть удаляемой в условиях, которые не разрушают ингибитор протеасомы и/или вещество линкера. Примеры включают t-бутилдиметилсилил («TBDMS»), TROC (полученный из 2,2,2-трихлорэтоксихлорформат), карбоксибензил («CBz») и трет-бутилоксикарбонил («Boc»). Карбоксибензил («CBz») также может использоваться вместо TROC в случае наличия избирательность для удаления с учетом снижения уровня олефинов. Это может быть разрешено путем использования группы, которая более легко удаляется путем гидрогенации, такой как –метоксибензил OCO-. Также допустимы другие защитные группы. Специалист в данной области сможет выбрать соответствующие защитные группы для продуктов и способов, описанных в тексте данной заявки.

В одном варианте воплощения изобретения терапевтический агент в конъюгате CDP-терапевтический агент представлен цитотоксическим агентом, таким как иммуномодулятор. В некоторых вариантах воплощения изобретения иммуномодулятор в конъюгате CDP-иммуномодулятор, частица или композиция представлен кортикостероидом, рапамицином или аналогом рапамицина.

В некоторых вариантах воплощения изобретения субъекту дополнительно вводят кортикостероид (например, преднизон). В некоторых вариантах воплощения изобретения кортикостероид может иметь следующую структуру:



R^1 представлен H, C_1-C_6 алкилом (например, CH_3) или галогеном (например, F);

R^2 представлен H или галогеном (например, F или Cl);

R^3 представлен OH, или взятый вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует оксо;

R^4 представлен H, OH, $OC(O)R^a$ или OR^b;

R^5 представлен H, OH, C_1-C_6 алкилом (например, CH_3), C_1-C_6 алкенилом (например, если алкенил включает двойную связь с атомом углерода, к которому он присоединен) или OR^c;

R^6 представлен OH, галогеном, $OC(O)R^e$, SR^e

R^a представлен C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, арилом или гетероарилом;

OR^b и OR^c, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо, замещенное в некоторых случаях, 1 или 2 R^d;

каждый R^d представлен независимым образом C_1-C_6 алкилом; или два R^d, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклоалкил;

R^e представлен OC_1-C_6алкилом или C_1-C_6алкилом; и

$\diagup\!\!\diagup$ является одинарной или двойной связью.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 представлен H или галогеном (например, F). В некоторых вариантах воплощения изобретения R^1 представлен метилом.

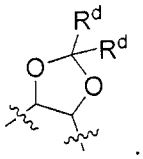
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 представлен H. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 представлен F.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^3 представлен OH.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен OH или $OC(O)R^a$ (например, R^a представлен C_1-C_6 алкил гетероарилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^5 представлен H. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^5 представлен метилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^5 вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует C_2 алкенил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 и R^5, представлены OR^b и OR^c соответственно, и OR^b и OR^c, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующую структуру



. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R^d представлен независимым образом C_1-C_6 алкилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения два R^d, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил (например, C_4-C_8 циклоалкил, такой как C_5 циклоалкил).

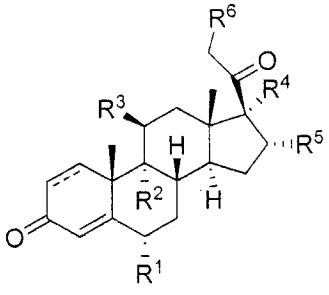
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен OH или $OC(O)R^a$; и R^5 представлен H.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен H или $OC(O)R^a$; и R^5 представлен метилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^6 представлен OH. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^6 представлен галогеном (например, Cl). В некоторых вариантах воплощения изобретения R^6 представлен $OC(O)R^e$, например, при этом R^e представлен C_1-C_6алкилом.

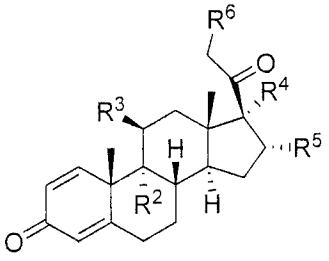
В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение не является метилпреднизолоном.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение является соединением по следующей формуле

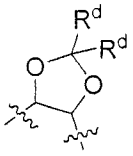


. В некоторых вариантах воплощения изобретения ⫽ является двойной связью. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^3 представлен OH.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение является соединением по следующей формуле

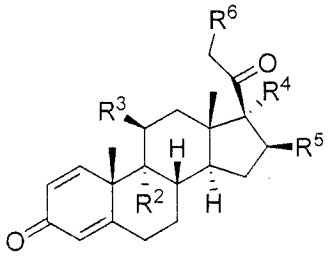


. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 представлен OH и R^5 представлен H. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^4 и R^5, представлены OR^b и OR^c соответственно, и OR^b и OR^c, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют следующую структуру



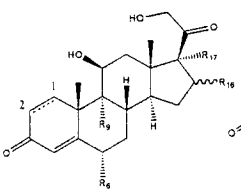
. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^3 представлен OH.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение является соединением по следующей формуле

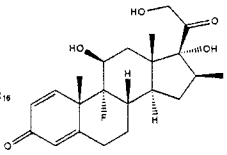


. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^3 представлен OH.

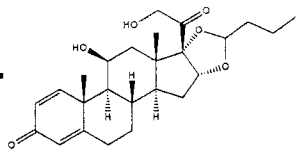
Типичные кортикостероиды, которые могут быть конъюгированы с CDP, включают представленные ниже кортикостероиды.



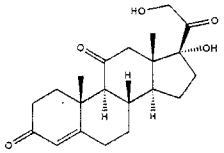
генерик



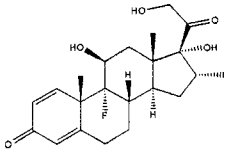
бетаметазон



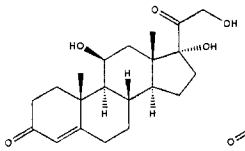
будесонид



кортизон



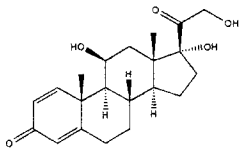
дексаметазон



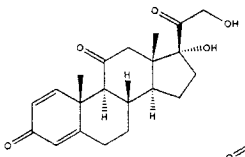
гидрокортизон



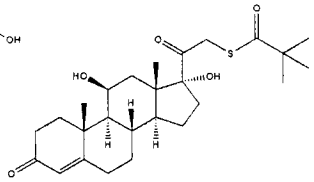
метилпреднизолон



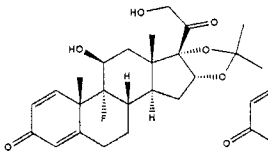
преднизолон



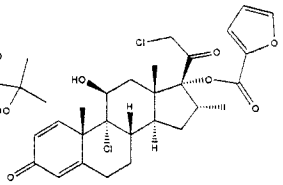
преднизон



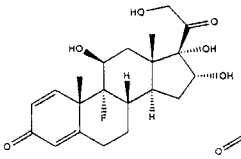
тиксокортол



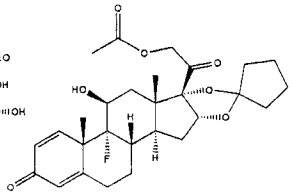
трацинолон ацетонид



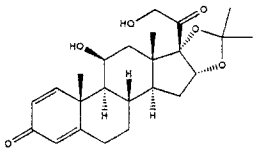
мометазон



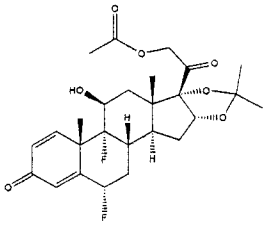
трамцинолон



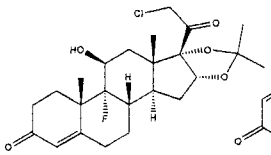
амцинонид



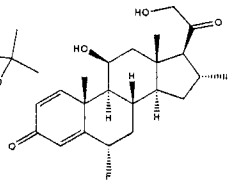
десонид



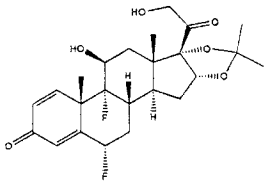
флуцинонид



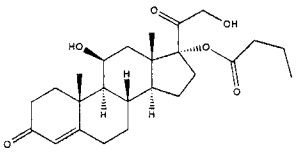
налцинонид



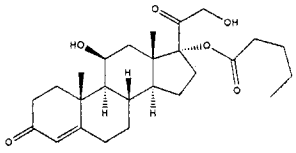
флукортолон



флуцинолон ацетонид

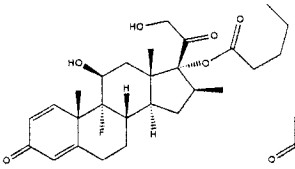


гидрокортизон-17-бутарат

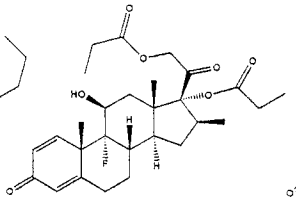


гидрокортизон-17-валерат

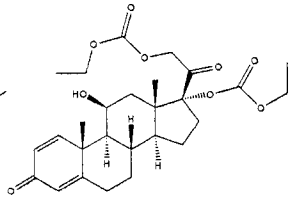
Аклометазон дипропионат



бетаметазон валерат



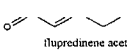
бетаметазон дипропионат



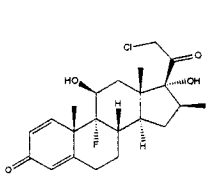
предникарбат

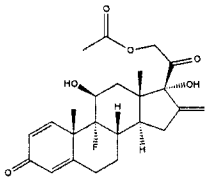


clobetasone



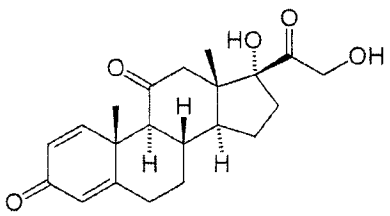
flupredinene acetate


клобетазона

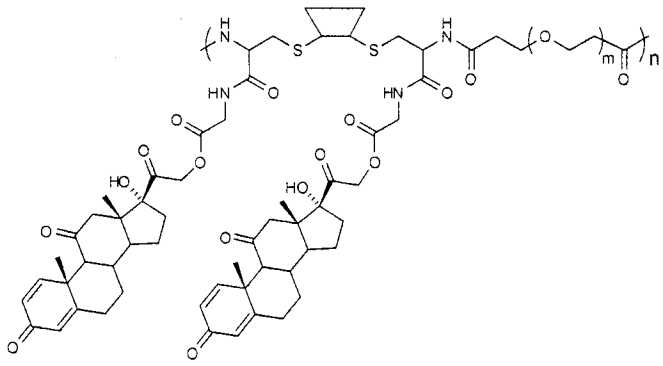

флупреднидена ацетат

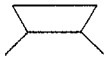
Описанный здесь кортикостероид может быть связан с CDP. Например, описанный здесь кортикостероид может быть соединен с CDP посредством несвязанной OH группы кортикостероида. Кортикостероид может быть напрямую присоединен к CDP, например, посредством ковалентной связи или линкера. Типичные линкеры описаны в тексте данной заявки и включают аминокислоты и другие линкеры, которые могут реагировать с несвязанной OH группой с образованием связи, такой как эфирная связь.

В преимущественных вариантах воплощения изобретения кортикостероид в конъюгате CDP-кортикостероид, частице или композиции включает преднизон или производное преднизона. Например, преднизон может иметь следующую структуру:

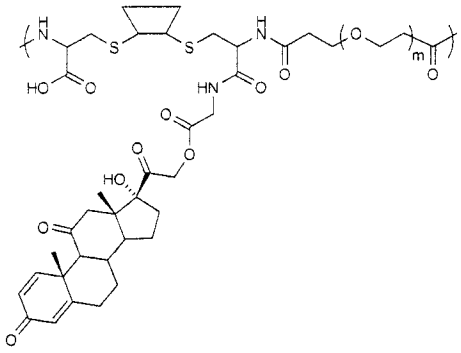


В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-кортикостероид представлен конъюгатом CDP-преднизон, например,

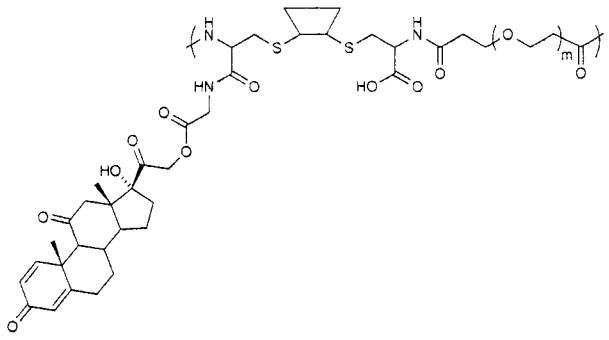


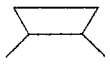
при этом  представляет собой циклодекстрин; n является целым числом от 1 до 100 (например, n является целым числом от 4 до 80, от 4 до 50, от 4 до 30 или от 4 до 20, или n

представлен 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20); m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-кортикостероид, например, конъюгат CDP-преднизон, нагружен не полностью, например, один или несколько сайтов связывания, например, остатки цистеина, не связаны с кортикостероидом, например, молекулой преднизона, например, глицин-связи преднизона, например, конъюгат CDP-преднизон включает одну или несколько субъединиц, имеющих представленных ниже формулу:

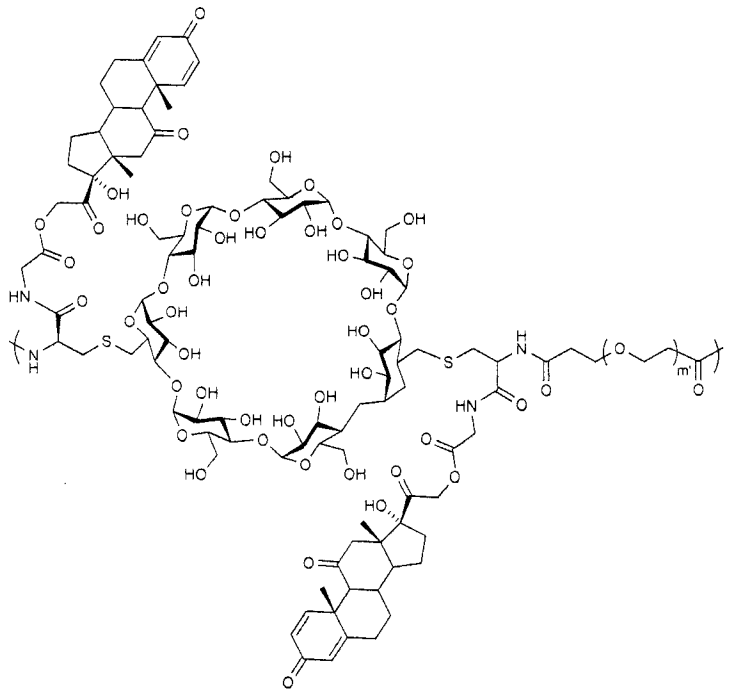


или



при этом  представляет циклодекстрин и m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40). В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-кортикостероид, частица или композиция, например, конъюгат CDP-преднизон, частица или композиция, включает смесь полностью нагруженных и частично нагруженных субъединиц CDP-кортикостероид в конъюгатах, например, конъюгатах CDP-преднизон.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-кортикостероид включает субъединицу



при этом m является целым числом от 1 до 1000 (например, m является целым числом от 1 до 200, от 1 до 100, от 1 до 80, от 2 до 80, от 5 до 70, от 10 до 50 или от 20 до 40).

В некоторых вариантах воплощения изобретения кортикостероид представлен глюкокортикоидом короткого или среднего периода действия. В некоторых вариантах воплощения изобретения кортикостероид представлен кортикостероидом Группы A. Примеры кортикостероидов Группы A включают гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, кортизона ацетат, тиксокортола пивалат, преднизолон, метилпреднизолон и преднизон.

В некоторых вариантах воплощения изобретения кортикостероид представлен кортикостероидом Группы B. Примеры кортикостероидов Группы B включают триамцинолона ацетонид, триамцинолона спирт, мометазон, амцинонид, будесонид, десонид, фторцинонид, фторцинолона ацетонид и галцинонид.

В некоторых вариантах воплощения изобретения кортикостероид представлен кортикостероидом Группы C. Примеры кортикостероидов Группы C включают бетаметазон, бетаметазона натрия фосфат, дексаметазон, дексаметазона натрия фосфат и фторкортолон.

В некоторых вариантах воплощения изобретения кортикостероид представлен кортикостероидом Группы D. Примеры кортикостероидов Группы D включают гидрокортизон-17-бутират, гидрокортизон-17-валерат, аклометазона дипропионат,

бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, предникарбат, клобетазона-17-бутират, клобетазол-17-пропионат, фторкортолона капроат, фторкортолона пивалат и флупреднидена ацетат.

Количество конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции, эффективное для предотвращения нарушения, или «профилактически эффективное количество» конъюгата, частицы или композиции, как это используется в контексте введения агента субъекту, относится к подверганию субъекта режиму, например, введения конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции, таким образом, замедляется возникновение, по меньшей мере, одного симптома нарушения в сравнении с таковым возникновением при отсутствии режима.

CDP, способы получения CDP и способы конъюгации CDP с терапевтическими агентами

Как правило, описанные здесь конъюгаты CDP-терапевтический агент могут быть получены одним из двух способов: мономеры, несущие терапевтические агенты, лиганды-мишени и/или молекулы циклодекстринов, могут быть полимеризированы, или остовы полимера могут быть дериватизированы с терапевтическими агентами, лигандами-мишенями и/или молекулами циклодекстрина. Терапевтические агенты могут включать цитотоксические агенты, например, ингибиторы топоизомеразы, например, ингибитор топоизомеразы I (например, камптотецин, иринотекан, SN-38, топотекан, ламеллярин D, луротекан, экзатекан, дифломотекан или их производные) или ингибитор топоизомеразы II (например, этопозид, тенопозид, доксорубицин или их производные), антиметаболический агент (например, антифолат (например, пеметрексед, флоксуридин или ралтитрексед) или конъюгат пиримидина (например, капецитабин, цитарабин или гемцитабин или 5ФУ)), алкилирующий агент, антрациклин, противоопухолевый антибиотик (например, ингибитор HSP90, например, гелданамицин), агент на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин), ингибитор микротрубочек, ингибитор киназы (например, ингибитор серонин/треонин киназы, например, ингибитор mTOR, например, рапамицин) или ингибитор протеасомы.

В одном варианте воплощения изобретения синтез конъюгатов CDP-терапевтический агент может сопровождаться реакцией мономеров M-L-CD и M-L-D (и, в некоторых случаях, M-L-T), при этом

CD представляет собой циклическую молекулу, такую как молекулу циклодекстрина или его производное;

L, независимо один от другого, может отсутствовать или представлять собой линкерную группу;

D, независимо один от другого, представляет один и тот же или различный терапевтический агент или его формы пролекарств;

T, независимо один от другого, представляет один и тот же или различный лиганд-мишень или их предшественники; и

M представляет собой субъединицу мономера, несущую одну или несколько реакционных молекул, способных подвергаться реакции полимеризации с одним или несколькими M в мономерах в реакционной смеси, при условиях, которые вызывают полимеризацию мономеров.

В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

В определенных вариантах воплощения изобретения реакционная смесь может дополнительно включать мономеры, которые не несут молекулы CD, T или D, например, для разделения дериватизированнных единиц мономера в полимере.

В альтернативном варианте воплощения изобретение предусматривает синтез конъюгата CDP-терапевтический агент путем реакции полимера P (полимера, несущего множество реакционных групп, таких как карбоновые кислоты, спирты, тиолы, амины, эпоксиды и т.д.) с привитыми агентами X-L-CD и/или Y-L-D (и, в некоторых случаях, Z-L-T), при этом

CD представляет собой циклическую молекулу, такую как молекулу циклодекстрина или его производное;

L, независимо один от другого, может отсутствовать или представлять собой линкерную группу;

D, независимо один от другого, представляет один и тот же или различный терапевтический агент или его формы пролекарств;

T, независимо один от другого, представляет один и тот же или различный лиганд-мишень или их предшественники;

X, независимо один от другого, представляет собой реакционную группу, такую как карбоновые кислоты, спирты, тиолы, амины, эпоксиды и т.д., способную образовывать ковалентную связь с реакционной группой полимера; и

Y и Z, независимо один от другого, представляют собой включенные присутствующие группы или реакционные группы, такие как карбоновые кислоты, спирты, тиолы, амины, эпоксиды и т.д., способные образовывать ковалентную связь с реакционной группой полимера или комплексами включения с молекулами CD, привитыми на полимере, в условиях, которые приводят к образованию из привитых агентов ковалентных связей и/или комплексов включения, в зависимости от ситуации, с полимером или молекулами, привитыми на полимере.

В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-таксан могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

Например, если CDP включает спирты, тиолы или амины в качестве реакционных групп, прививающиеся агенты могут включать реакционные группы, которые реагируют с ними, такие как изоцианаты, изотиоцианаты, хлориды кислот, ангидриды кислот, эпоксиды, кетены, сульфонилхлориды, активированные карбоновые кислоты (например, карбоновые кислоты, обработанные активирующим агентом, таким как PyBrOP, карбонилдиимидазол или другой реагент, который реагирует с карбоновой кислотой с образованием молекулы, подвергаемой нуклеофильной атаке) или другие электрофильные молекулы, известные специалисту в данной области. В определенных вариантах воплощения изобретения для вызова реакции может понадобиться катализатор (например, кислота Льюиса, катализатор-переходной металл, аминное основание и т.д.), что станет очевидно специалисту в данной области.

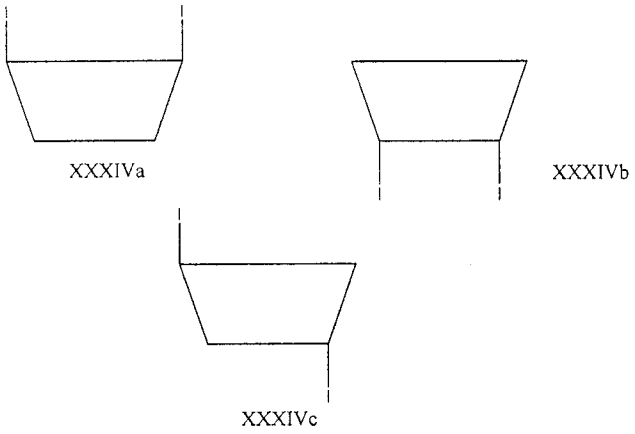
В определенных вариантах воплощения изобретения различные прививающиеся агенты реагируют с полимером одновременно или по существу одновременно (например, в

ходе реакции, проводимой в одном сосуде), или реагируют последовательно с полимером (в некоторых случаях с очисткой и/или этапом промывания между реакциями).

Другой аспект данного изобретения представляет собой способ производства линейного или разветвленного CDP и описанных здесь конъюгатов CDP-терапевтический агент. В то время как представленное ниже обсуждение направлено на получение молекул линейного циклодекстрина, специалисту в данной области станет очевидно, что описанные способы могут быть адаптированы для получения разветвленных полимеров путем выбора соответствующего предшественника сомономера.

В соответствии с этим, один вариант воплощения изобретения представляет способ получения линейного CDP. Согласно изобретению, линейный CDP может быть получен путем сополимеризации предшественника мономера циклодекстрина, дизамещенного одной или несколькими соответствующими замещаемыми группами, с предшественником сомономера, способного заместить замещаемые группы. Замещаемая группа, которая может быть одинаковой или различной, может быть представлена любой известной в науке замещаемой группой, которая может быть замещена при сополимеризации предшественником сомономера. В преимущественном варианте воплощения изобретения линейный CDP может быть получен путем иодирования предшественника мономера циклодекстрина с образованием дийодированного предшественника мономера циклодекстрина, сополимеризации дийодированного предшественника мономера циклодекстрина с предшественником сомономера с образованием линейного CDP, имеющего повторяющуюся единицу по формуле I или II, представленной в главе под названием «Конъюгаты CDP-терапевтический агент» или их конъюгаты, при этом каждое из соединений описано выше. В некоторых вариантах воплощения изобретения предшественники молекул циклодекстрина включены в композицию, и такая композиция по существу не содержит молекулы циклодекстрина, имеющие более двух модифицированных положений с наличием реакционного сайта (например, 1, 3, 4, 5, 6 или 7). В то время как представленные ниже примеры обсуждают йодированные молекулы циклодекстрина, специалисту в данной области будет очевидно, что данное изобретение описывает и охватывает молекулы циклодекстрина, в которых вместо групп йода могут присутствовать другие замещаемые

группы, такие как алкил и арилсульфонат. В преимущественном варианте воплощения изобретения описан способ получения линейного сополимера циклодекстрина по изобретению путем йодирования предшественника мономера циклодекстрина, как это описано выше, с образованием дийодированного предшественника мономера циклодекстрина по формуле XXXIVa, XXXIVb, XXXIVc или их смеси:

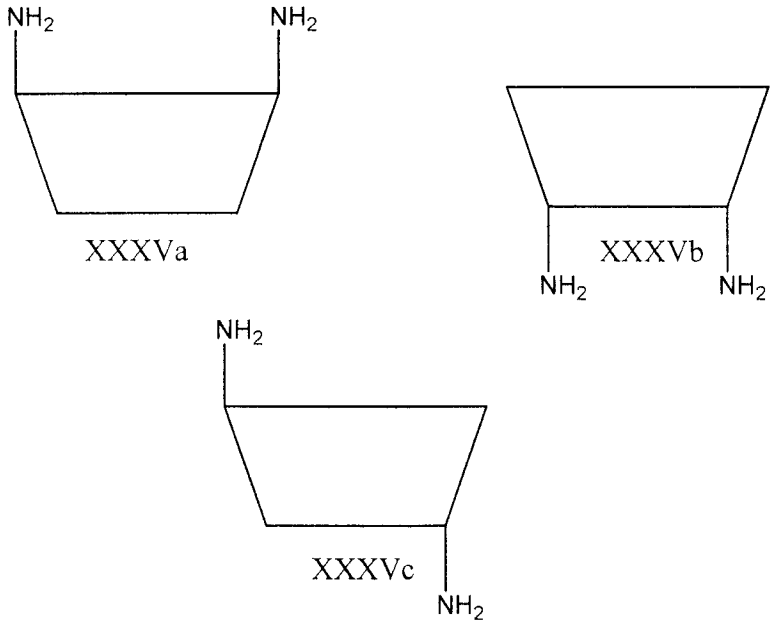


В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулы йода, как это указано для молекул циклодекстрина, расположены таким образом, что дериватизация на циклодекстрине происходит на молекулах глюкопиранозы A и D. В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулы йода, как это указано для молекул циклодекстрина, расположены таким образом, что дериватизация на циклодекстрине происходит на молекулах глюкопиранозы A и C. В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулы йода, как это указано для молекул циклодекстрина, расположены таким образом, что дериватизация на циклодекстрине происходит на молекулах глюкопиранозы A и F. В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулы йода, как это указано для молекул циклодекстрина, расположены таким образом, что дериватизация на циклодекстрине происходит на молекулах глюкопиранозы A и E.

Дийодированный циклодекстрин может быть получен с использованием любого известного в науке способа. (Tabushi et al. J. Am. Chem. 106, 5267-5270 (1984); Tabushi et al. J. Am. Chem. 106, 4580-4584 (1984)). Например, β–циклодекстрин может реагировать с бифенил-4,4'-дисульфонилхлоридом в присутствии безводного пиридина с образованием бифенил-4,4'-дисульфонилхлорида, накрытого β-циклодекстрином, который затем может

реагировать с калия йодидом с получением дийодо-β-циклодекстрина. Предшественник мономера циклодекстрина йодирован только в двух положениях. Путем сополимеризации дийодированного предшественника мономера циклодекстрина с предшественником сомономера, как это описано выше, может быть получен линейный полимер циклодекстрина с повторяющейся единицей по Формуле Ia, Ib, или их комбинация, как это также описано выше. В соответствующих случаях йод или группы йода могут быть замещены другими известными замещаемыми группами.

Кроме того, согласно изобретению, йодо-группы или другие соответствующие замещаемые группы могут быть замещены группой, которая обеспечивает реакцию с предшественником сомономера, как это описано выше. Например, дийодированный предшественник мономера циклодекстрина по формуле XXXIVa, XXXIVb, XXXIVc или их смеси может быть аминирован с образованием диаминированного предшественника мономера циклодекстрина по формуле XXXVa, XXXVb, XXXVc или их смеси:

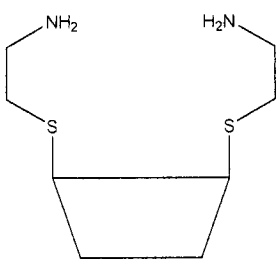


В некоторых вариантах воплощения изобретения аминомолекулы, как это указано для молекул циклодекстрина, расположены таким образом, что дериватизация на циклодекстрине происходит на молекулах глюкопиранозы A и D. В некоторых вариантах воплощения изобретения аминомолекулы, как это указано для молекул циклодекстрина, расположены

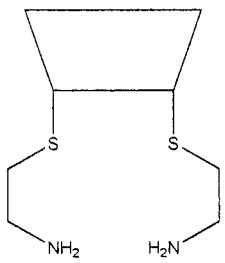
таким образом, что дериватизация на циклодекстрине происходит на молекулах глюкопиранозы A и C. В некоторых вариантах воплощения изобретения аминомолекулы, как это указано для молекул циклодекстрина, расположены таким образом, что дериватизация на циклодекстрине происходит на молекулах глюкопиранозы A и F. В некоторых вариантах воплощения изобретения аминомолекулы, как это указано для молекул циклодекстрина, расположены таким образом, что дериватизация на циклодекстрине происходит на молекулах глюкопиранозы A и E.

Диаминированный предшественник молекулы циклодекстрина может быть получен с использованием любого известного в науке способа. (Tabushi et al. Tetrahedron Lett. 18:11527-1530 (1977); Mungall et al., J. Org. Chem. 16591662 (1975)). Например, дийодо-β-циклодекстрин может реагировать с натрия азидом и затем окислен с образованием диамино-β-циклодекстрина). Предшественник мономера циклодекстрина аминирован только в двух положениях. Диаминированный предшественник мономера циклодекстрина затем может быть сополимеризирован с предшественником сомономера, как это описано выше, для получения линейного сополимера циклодекстрина, имеющего повторяющуюся единицу. Однако аминофункциональность диаминированного предшественника мономера циклодекстрина не обязательно должна быть присоединена к молекуле циклодекстрина. С другой стороны, аминофункциональность или другая нуклеофильная функциональность может быть введена путем замены йодо- или другой соответствующей замещаемой группы предшественника мономера циклодекстрина аминогруппой, содержащей молекулы, такие как, например, $HSCH_2CH_2NH_2$ (или динуклеофильной молекулой, которая в более общем виде представлена как $HW\text{-}(CR_1R_2)_n\text{-}WH$, при этом W в каждом отдельном случае представлен O, S или NR_1; R_1 и R_2, независимо один от другого, представлены H, (не)замещенным алкилом, (не)замещенным арилом, (не)замещенным гетероалкилом, (не)замещенным гетероарилом) с соответствующим основанием, таким как гидрид металла, щелочь или карбонат щелочного металла, или третичным амином с образованием диаминированного предшественника мономера циклодекстрина по формуле XXXVd, XXXVe, XXXVf или их смеси:

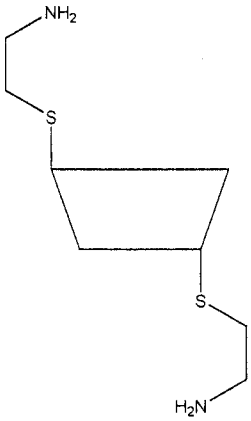
XXXVd



XXXVe



XXXVf

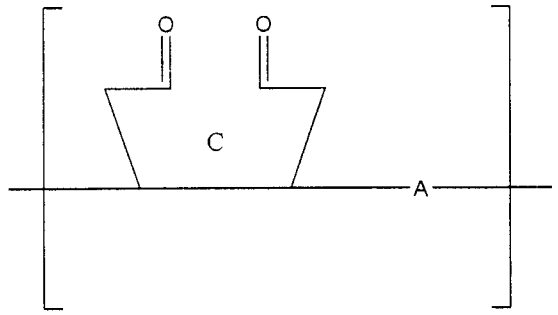


В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулы $-SCH_2CH_2NH_2$, как это указано для молекул циклодекстрина, расположены таким образом, что дериватизация на циклодекстрине происходит на молекулах глюкопиранозы A и D. В некоторых вариантах воплощения изобретения $-SCH_2CH_2NH_2$, как это указано для молекул циклодекстрина, расположены таким образом, что дериватизация на циклодекстрине происходит на молекулах глюкопиранозы A и C. В некоторых вариантах воплощения изобретения $-SCH_2CH_2NH_2$, как это указано для молекул циклодекстрина, расположены таким образом, что дериватизация на циклодекстрине происходит на молекулах глюкопиранозы A и F. В некоторых вариантах воплощения изобретения $-SCH_2CH_2NH_2$, как это указано для молекул циклодекстрина, расположены таким образом, что дериватизация на циклодекстрине происходит на молекулах глюкопиранозы A и E.

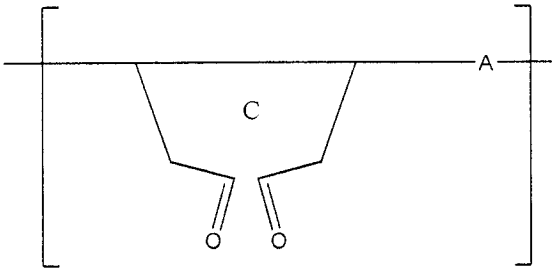
Линейный окисленный CDP также может быть получен путем окисления восстановленного линейного и содержащего циклодекстрин сополимера, как это описано ниже. Такой способ может выполняться до тех пор, пока сополимер не будет содержать чувствительную к окислению молекулу или группу, такую как, например, тиол.

Линейный CDP по изобретению может быть окислен таким образом, чтобы ввести, по меньшей мере, один окисленный мономер циклодекстрина в сополимер таким образом, что окисленный мономер циклодекстрина будет являться неотъемлемой частью остова полимера. Линейный CDP, который содержит, по меньшей мере, один окисленный мономер циклодекстрина, определяется как линейный окисленный сополимер циклодекстрина или линейный окисленный полимер, содержащий циклодекстрин. Мономер циклодекстрина

может быть окислен на вторичном или начальном месте расположения гидроксила молекулы циклодекстрина. Если в линейном окисленном сополимере циклодекстрина присутствует более чем один окисленный мономер циклодекстрина по изобретению, могут присутствовать одинаковые или разные мономеры циклодекстрина, окисленные со стороны начального гидроксила, вторичного гидроксила или обеих сторон. В иллюстративных целях: линейный окисленный сополимер циклодекстрина с окисленными вторичными гидроксильными группами имеет, например, по меньшей мере, одну единицу по формуле XXXVIa или XXXVIb:



XXXVIa



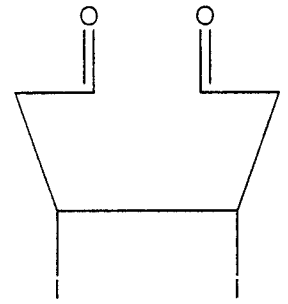
XXXVIb

В формулах XXXVIa и XXXVIb C представлен замещенным или незамещенным окисленным мономером циклодекстрина, а сомономер (т.е. представленный здесь как A) представлен сомономером, связанным, т.е. ковалентной связью, с окисленным циклодекстрином C. Кроме того, в формулах XXXVIa и XXXVIb очевидно, что окисление вторичных гидроксильных групп ведет к раскрытию кольца молекулы циклодекстрина и образованию альдегидных групп.

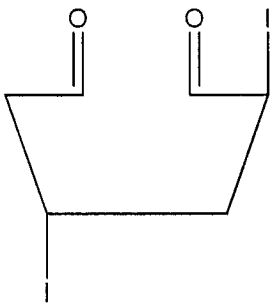
Линейный окисленный сополимер CDP может быть получен путем окисления линейного сополимера циклодекстрина, как это описано выше. Окисление линейного

сополимера циклодекстрина по изобретению может сопровождаться способами окисления, известными в науке (Hisamatsu et al., Starch 44:188-191 (1992)). Преимущественно, используют окислитель, такой как, например, натрия периодат. Специалисту в данной области станет очевидно, что при стандартных условиях окисления степень окисления может варьировать или быть различной для каждого отдельного полимера. Таким образом, в одном варианте воплощения изобретения CDP может содержать один окисленный мономер циклодекстрина. В другом варианте воплощения изобретения по существу все мономеры циклодекстрина сополимера будут окислены.

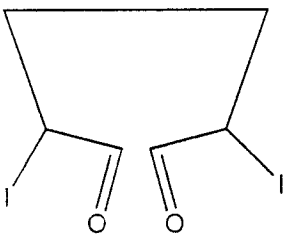
Другой способ получения линейного окисленного CDP включает окисление дийодированного или диаминированного предшественника мономера циклодекстрина, как это описано выше, с образованием окисленного дийодированного или диаминированного предшественника мономера циклодекстрина и сополимеризации окисленного дийодированного или диаминированного предшественника мономера циклодекстрина с предшественником сополимера. В преимущественном варианте воплощения изобретения окисленный дийодированный предшественник мономера циклодекстрина имеет формулу XXXVIIa, XXXVIIb, XXXVIIc или их смесь:



XXXVIIa

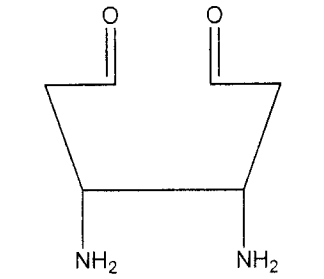


XXXVIIc

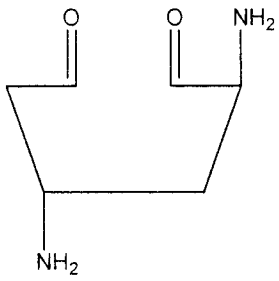


XXXVIIb

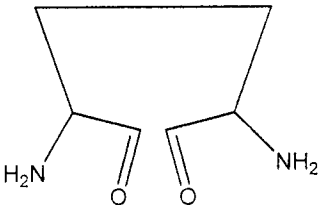
и может быть получен путем окисления дийодированного предшественника мономера циклодекстрина по формулам XXXIVa, XXXIVb, XXXIVc, или их смеси, как это описано выше. В другом варианте воплощения изобретения окисленный диаминированный предшественник мономера циклодекстрина имеет формулу XXXVIIIa, XXXVIIIb, XXXVIIIc или их смесь:



XXXVIIIa

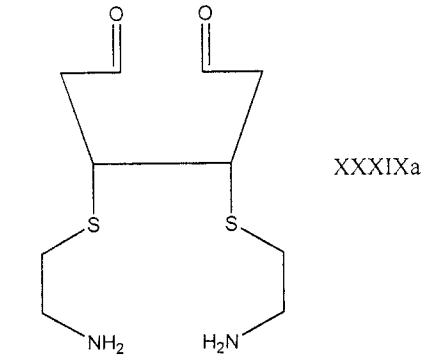


XXXVIIIc

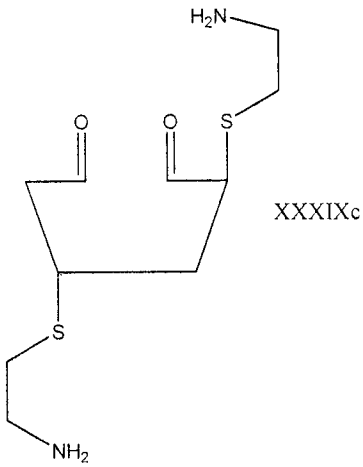


XXXVIIIb

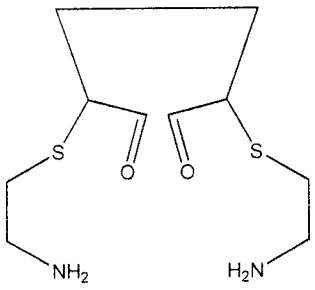
и может быть получен путем аминирования окисленного дийодированного предшественника мономера циклодекстрина по формулам XXXVIIa, XXXVIIb, XXXVIIc, или их смеси, как это описано выше. В еще одном варианте воплощения изобретения окисленный диаминированный предшественник мономера циклодекстрина имеет формулу XXXIXa, XXXIXb, XXXIXc или их смесь:



XXXIXa



XXXIXc



XXXIXb

и может быть получен путем замены йодо- или другой соответствующей замещаемой группы окисленного предшественника мономера циклодекстрина, дизамещенного йодо- или другой соответствующей замещаемой группой, амино или другой нуклеофильной группой, содержащей молекулу, такую как, например, $HSCH_2CH_2NH_2$ (или динуклеофильной молекулой, которая в более общем виде представлена как $HW\text{-}(CR_1R_2)_n\text{-}WH$, при этом W в каждом отдельном случае представлен O, S или NR_1; R_1 и R_2, независимо один от другого, представлены H, (не)замещенным алкилом, (не)замещенным арилом, (не)замещенным гетероалкилом, (не)замещенным гетероарилом) с соответствующим основанием, таким как гидрид металла, щелочь или карбонат щелочного металла, или третичным амином.

С другой стороны, окисленный дийодированный или диаминированный предшественник мономера циклодекстрина, как это описано выше, может быть получен путем окисления предшественника мономера циклодекстрина с образованием окисленного предшественника мономера циклодекстрина с последующим дийодированием и/или диаминированием окисленного мономера циклодекстрина, как это описано выше. Как это обсуждалось выше, молекула циклодекстрина может быть модифицирована другими

замещаемыми группами, кроме групп йода и аминогрупп, несущими свои функциональные свойства. Окисленный предшественник дийодированного или диаминированного мономера циклодекстрина может затем быть сополимеризирован предшественником сомономера, как это описано выше, с образованием линейного окисленного сополимера циклодекстрина по изобретению.

Линейный окисленный CDP также может быть дополнительно модифицирован путем присоединения, по меньшей мере, одного лиганда к сополимеру. Лиганд представлен описанным выше лигандом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP включает: молекулы циклодекстрина и сомономеры, которые не содержат молекулы циклодекстрина (сомономеры), при этом CDP включает, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать или двадцать молекул циклодекстрина и, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать или двадцать сомономеров.

В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять и т.д. молекул циклодекстрина и, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать или двадцать сомономеров чередуются в водорастворимом линейном полимере.

В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулы циклодекстрина включают линкеры, к которым могут быть дополнительно присоединены терапевтические агенты. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер представлен соединением, включающим остатки, по меньшей мере, двух функциональных групп, посредством которых осуществляется реакция и присоединение мономеров циклодекстрина. В некоторых вариантах воплощения изобретения функциональные группы, которые могут быть одинаковыми или разными, терминальными или внутренними, каждого сомономера включают аминную, кислотную, имидазольную, гидроксильную, тио, ацил-галидную, -

HC=CH-, —C≡C— группу или их производные. В некоторых вариантах воплощения изобретения остатки двух функциональных групп являются одинаковыми и расположены на конце предшественника сомономера. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает одну или несколько подвешенных боковых групп с, по меньшей мере, одной функциональной группой, посредством которой происходит реакция и, следовательно, присоединение терапевтического агента. В некоторых вариантах воплощения изобретения функциональные группы, которые могут быть одинаковыми или разными, терминальными или внутренними, боковой подвешенной группы каждого сомономера включают аминную, кислотную, имидазольную, гидроксильную, тиоловую, ацил-галидную, этилен, этиленовую группу или их производные. В некоторых вариантах воплощения изобретения боковая подвешенная группа представленная алкилом с замещенной или не замещенной разветвленной, цикличной или прямой цепью C_1-C_{10}, или арилалкилом, в некоторых случаях включая один или более гетероатомов в цепи или кольце.

В некоторых вариантах воплощения изобретения молекула циклодекстрина включает молекулу альфа, бета или гамма циклодекстрина.

В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP подходит для присоединения достаточного количества терапевтического агента, который составляет, по меньшей мере, до 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% или даже 35% по весу водорастворимого линейного полимера при конъюгации с терапевтическим агентом. В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулярный вес CDP составляет 10000-500000 Да, например, от примерно 30000 до примерно 100000 Да.

В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулы циклодекстрина составляют, по меньшей мере, примерно, 2%, 5%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 30%, 50% или 80% полимера по весу.

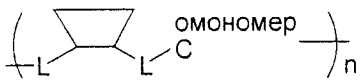
В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP получают способом, включающим предоставление предшественников молекулы циклодекстрина, модифицированного для присутствия одного реакционного сайта в каждом из двух определенных положений, и реакцию предшественников молекулы циклодекстрина с предшественниками сомономера, имеющими точно две реакционоспособные молекулы, способные образовывать ковалентную связь с реакционными сайтами в условиях полимеризации, что способствует реакции реакционных центров с реакционными

молекулами с образованием ковалентной связи между сомономерами и молекулами циклодекстрина, таким образом, полученный CDP включает чередующиеся единицы молекул циклодекстрина и сомономера.

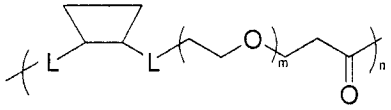
В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP включает сомономер, выбираемый из группы, включающей: цепь алкилена, ангидрид полисукциниловой кислоты, поли-L-глутаминовую кислоту, полиэтиленимин, олигосахарид и аминокислотную цепь. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает цепь полиэтиленгликоля. В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP включает сомономер, выбираемый из группы, включающей: полигликолевую кислоту и цепь полимолочной кислоты.

В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает группу гидрокарбилена, при этом одна или несколько метиленовых групп в некоторых случаях замещены группой Y (при условии, что ни одна из групп Y не прилегает друг к другу), при этом каждая группа Y, независимо одна от другой, выбирается, замещается или незамещена арилом, гетероарилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом или -O-, C(=X) (при этом X представлен NR_1, O или S), -OC(O)-, -C(=O)O, -NR_1-, -NR_1CO-, -C(O)NR_1-, -$S(O)_n$- (при этом n представлен 0, 1 или 2), -OC(O)-NR_1, -NR_1-C(O)-NR_1-, -$NR_1$1-C(NR_1)-NR_1- и -B(OR_1)-; и R_1, в каждом отдельном случае, представляет H или низший алкил.

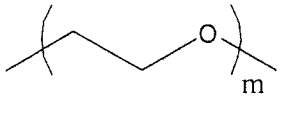
В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP представлен полимером со следующей формулой:



при этом каждый L представлен независимым образом линкером, каждый сомономер представлен независимым образом представленным здесь сомономером, и n представлен, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20. В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулярный вес сомономера составляет от примерно 2000 до примерно 5000 Да (например, от примерно 3000 до примерно 4000 Да (например, примерно 3400 Да)).

В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP представлен полимером со следующей формулой: 

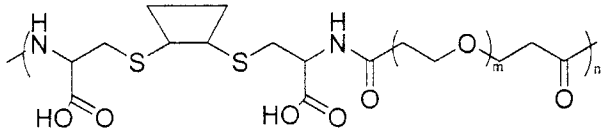
при этом каждый L представлен независимым образом линкером,

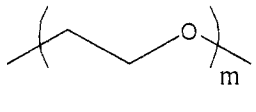
при этом группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен альфа, бета или гамма циклодекстрином, например, бета циклодекстрином.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L независимым образом включает аминокислоту или ее производное. В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, один L включает цистеин или его производное. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L включает цистеин. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L представлен цистеином и цистеином присоединен к CD посредством тиоловой связи.

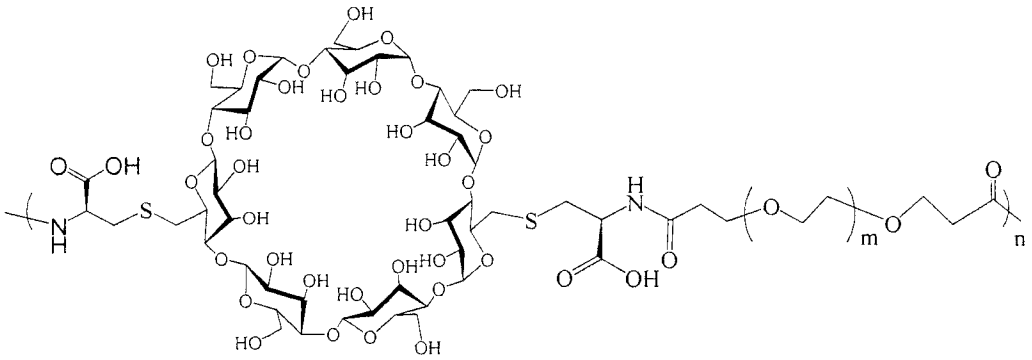
В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP представлен полимером со следующей формулой:

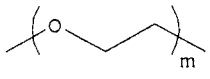


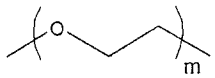
при этом группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  представлен альфа, бета или гамма циклодекстрином, например, бета циклодекстрином.

В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP представлен полимером со следующей формулой:



при этом группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20.

В некоторых вариантах воплощения изобретения группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да и Mw соединения в целом составляет от 27000 Да до 99600 Да.

Описанные здесь CDP могут быть получены с использованием целого ряда способов, включая описанные здесь способы. В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP может быть получен путем: использования предшественников молекулы циклодекстрина; использования предшественников сомономеров, которые не содержат молекулы циклодекстрина (предшественников сомономера); и сополимеризации указанных предшественников циклодекстрина и предшественников сомономера с получением CDP, при этом CDP включает, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь или более молекул циклодекстрина и, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь или более сомономеров.

В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь или более молекул циклодекстрина и, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь или более сомономеров чередуются в водорастворимом линейном полимере. В некоторых вариантах воплощения изобретения способ включает предоставление предшественников молекулы циклодекстрина, модифицированного для

присутствия одного реакционного сайта в каждом из двух определенных положений, и реакцию предшественников молекулы циклодекстрина с предшественниками сомономера, имеющими точно две реакционоспособные молекулы, способные образовывать ковалентную связь с реакционными сайтами в условиях полимеризации, что способствует реакции реакционных центров с реакционными молекулами с образованием ковалентной связи между сомономерами и молекулами циклодекстрина, таким образом, полученный CDP включает чередующиеся единицы молекул циклодекстрина и сомономера.

В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономеры циклодекстрина включают линкеры, к которым могут быть дополнительно присоединены терапевтические агенты. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтические агенты присоединены посредством вторых линкеров.

В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер представлен соединением, включающим, по меньшей мере, две функциональные группы, посредством которых осуществляется реакция и присоединение молекул циклодекстрина. В некоторых вариантах воплощения изобретения функциональные группы, которые могут быть одинаковыми или разными, терминальными или внутренними, каждого предшественника сомономера включают аминную, кислотную, имидазольную, гидроксильную, тио, ацил-галидную, -HC=CH-, —C≡C— группу или их производные. В некоторых вариантах воплощения изобретения две функциональные группы являются одинаковыми и расположены на конце предшественника сомономера. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает одну или несколько подвешенных боковых групп с, по меньшей мере, одной функциональной группой, посредством которой происходит реакция и, следовательно, присоединение терапевтического агента. В некоторых вариантах воплощения изобретения функциональные группы, которые могут быть одинаковыми или разными, терминальными или внутренними, боковой подвешенной группы каждого сомономера включают аминную, кислотную, имидазольную, гидроксильную, тиоловую, ацил-галидную, этилен, элитеновую группу или их производные. В некоторых вариантах воплощения изобретения боковая подвешенная группа является алкилом с замещенной или не замещенной разветвленной, цикличной или прямой цепью C_1-C_{10}, или арилалкилом, в некоторых случаях включая один или более гетероатомов в цепи или кольце.

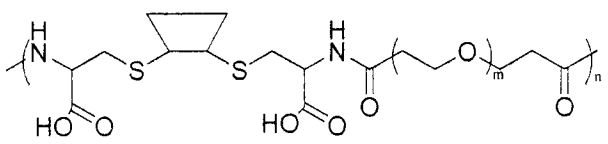
В некоторых вариантах воплощения изобретения молекула циклодекстрина включает молекулу альфа, бета или гамма циклодекстрина.

В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP подходит для присоединения достаточного количества терапевтического агента, который составляет, по меньшей мере, до 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% или даже 35% по весу CDP, при конъюгации с терапевтическим агентом.

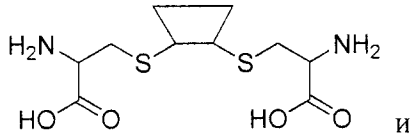
В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP имеет молекулярный вес 10000-500000 Да. В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулы циклодекстрина составляют, по меньшей мере, примерно 2%, 5%, 10%, 20%, 30%, 50% или 80% от веса CDP.

В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP включает сомономер, выбираемый из группы, включающей: цепь алкилена, ангидрид полисукциниловой кислоты, поли-L-глутаминовую кислоту, полиэтиленимин, олигосахарид и аминокислотную цепь. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает цепь полиэтиленгликоля. В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP включает сомономер, выбираемый из группы, включающей: полигликолевую кислоту и цепь полимолочной кислоты. В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP включает сомономер, выбираемый из группы, состоящей из сомономера, содержащего группу гидрокарбилена, при этом одна или несколько метиленовых групп в некоторых случаях замещены группой Y (при условии, что ни одна из групп Y не прилегает друг к другу), при этом каждая группа Y, независимо одна от другой, выбирается, замещается или незамещена арилом, гетероарилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом или -O-, C(=X) (при этом X представлен NR_1, O или S), -OC(O)-, -C(=O)O, -NR_1-, -NR_1CO-, -C(O)NR_1-, -$S(O)_n$- (при этом n представлен 0, 1 или 2), -OC(O)-NR_1, -NR_1-C(O)-NR_1-, -NR_1-C(NR_1)-NR_1- и -B(OR_1)-; и R_1, в каждом отдельном случае, представляет H или низший алкил.

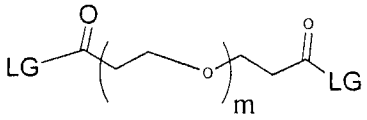
В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP со следующей формулой может быть получен по представленной ниже схеме:



с получением соединения по формуле AA и формуле BB:



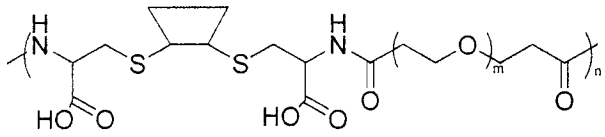
и

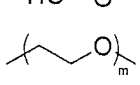


Формула AA Формула BB

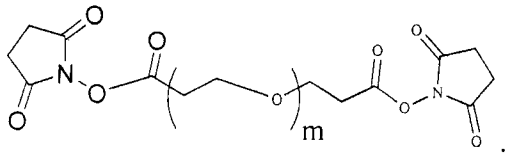
при этом LG представлен замещаемой группой;

и контакта соединений в условиях, которые обеспечивают образование ковалентной связи между соединениями по формуле AA и BB с образованием полимера со следующей формулой:

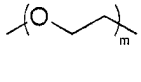


при этом группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19или 20.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Формула BB является

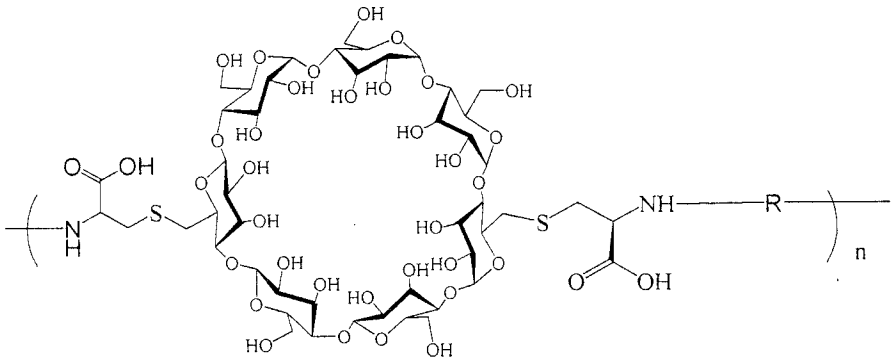


.

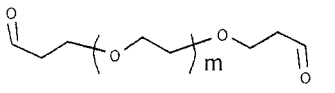
В некоторых вариантах воплощения изобретения группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да и Mw соединения составляет от 27000 Да до 99600 Да.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединения по формуле AA и формуле BB контактируют в присутствии основания. В некоторых вариантах воплощения изобретения основание является аминосодержащим основанием. В некоторых вариантах воплощения изобретения основание является DEA.

В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP со следующей формулой может быть получен по представленной ниже схеме:



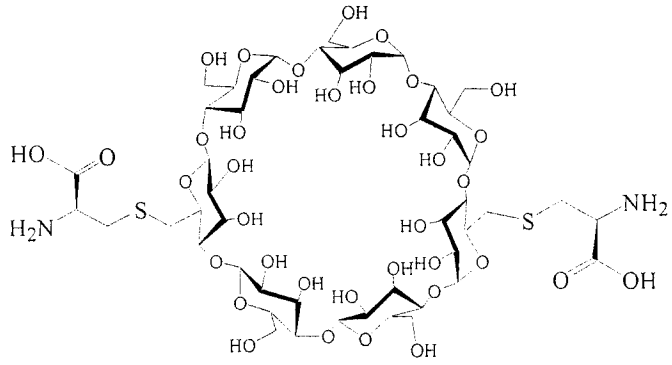
при этом R представлен в форме:



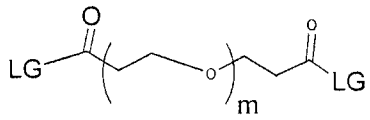
:

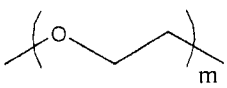
включая следующие этапы:

реакция соединения по формуле, представленной ниже:

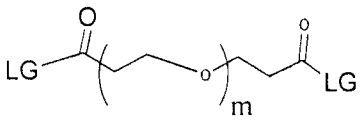


с соединением по формуле, представленной ниже:

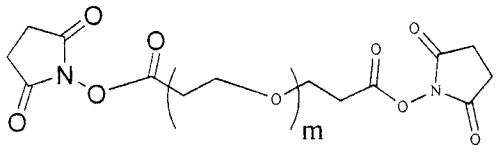


при этом группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20,

в присутствии ненуклеофильного органического основания в растворителе.



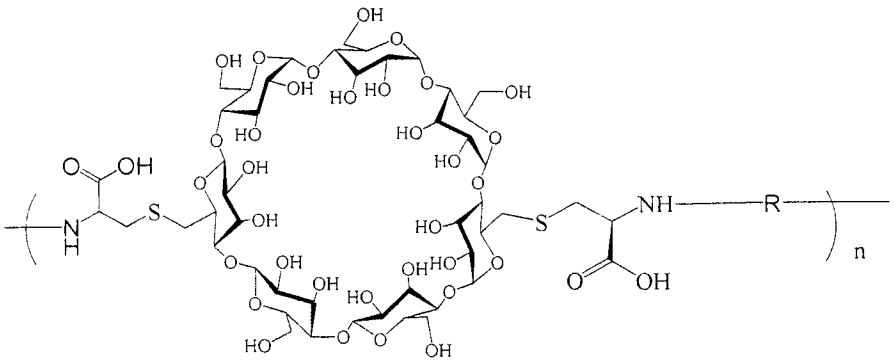
В некоторых вариантах воплощения изобретения

является  .

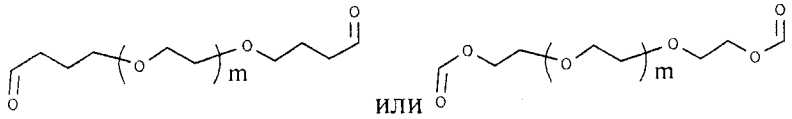
В некоторых вариантах воплощения изобретения растворитель представлен полярным апротонным растворителем. В некоторых вариантах воплощения изобретения растворитель представлен ДМСО.

В некоторых вариантах воплощения изобретения способ также включает этапы диализа; и лиофилизации.

В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP, представленный ниже, может быть получен по представленной ниже схеме:

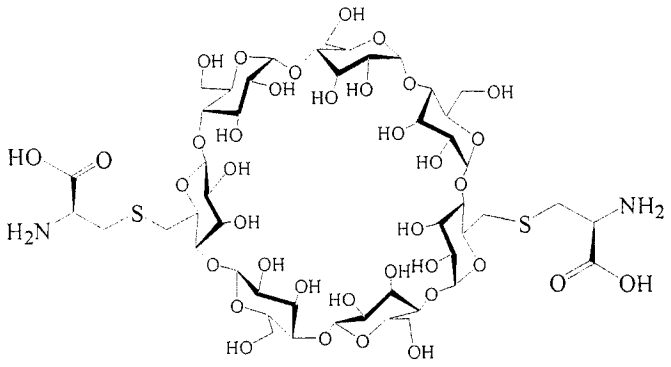


при этом R представлен в форме:

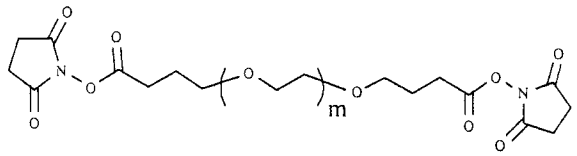


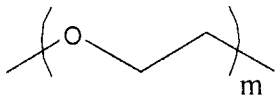
включая следующие этапы:

реакция соединения по формуле, представленной ниже:

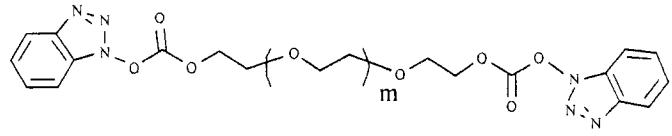


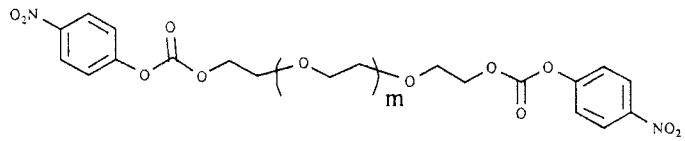
с соединением по формуле, представленной ниже:

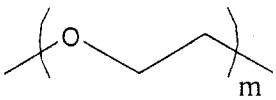


при этом группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20,

или с представленным ниже соединением:

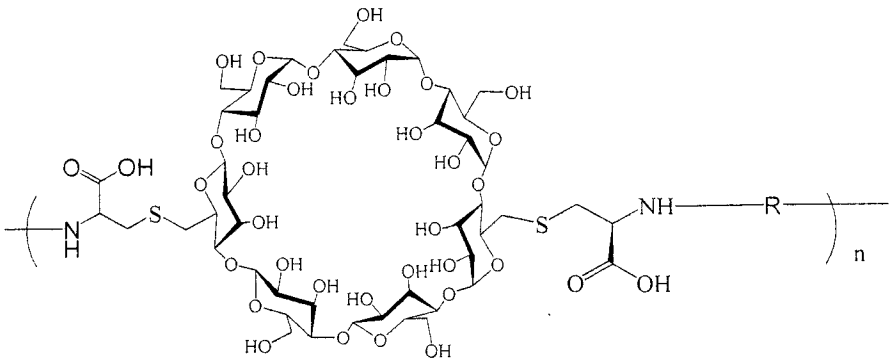




при этом группа  имеет значение молекулярной массы Mw 3400 Да;

в присутствии ненуклеофильного органического основания в ДМСО;

и диализа и лиофилизации следующего полимера



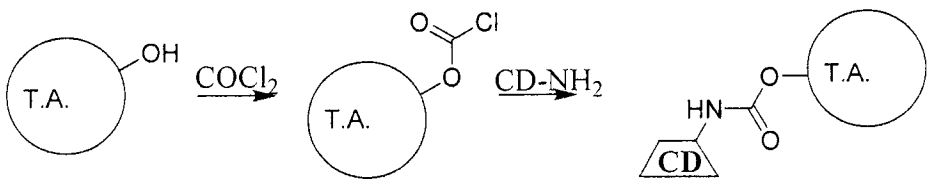
Описанный здесь CDP может быть присоединен или привит к субстрату. Субстрат может быть представлен любым субстратом, как это станет очевидно для специалиста в данной области. В другом преимущественном варианте воплощения изобретения CDP может быть присоединен перекрестными связями к полимеру с образованием, соответственно, сополимера циклодекстрина с перекрестными связями или окисленного сополимера циклодекстрина с перекрестными связями. Полимер может быть представлен любым полимером, способным образовывать перекрестные связи с CDP (например, полимером полиэтиленгликолем (ПЭГ), полимером полиэтиленом). Полимер также может быть одинаковым или разным, включая CDP. Таким образом, например, линейный CDP может быть соединен перекрестными связями с любым полимером, включая, но не ограничиваясь, CDP, другой линейный CDP и линейный окисленный CDP. Линейный CDP с перекрестными связями может быть получен путем реакции линейного CDP с полимером в присутствии агента, способствующего образованию перекрестных связей. Линейный окисленный CDP с перекрестными связями может быть получен путем реакции линейного окисленного CDP с полимером в присутствии соответствующего агента, способствующего образованию перекрестных связей. Агент, способствующий образованию перекрестных связей, может быть представлен любым известным в науке агентом, способствующим образованию перекрестных связей. Примеры агентов, способствующих образованию перекрестных связей, включают дигидразиды и дисульфиды. В преимущественном варианте воплощения изобретения агент, способствующий образованию перекрестных связей, может быть представлен лабильной группой, таким образом, сополимер с перекрестными связями может и не подвергаться образованию перекрестных связей (при необходимости).

Линейный CDP и линейный окисленный CDP может быть охарактеризован любыми известными в науке способами. Такие способы характеризации включают, но не ограничиваются, гельпроникающую хроматографию (ГПХ), времяпролетную масс-спектрометрию с лазерной ионизацией и десорбцией из жидкой матрицы (MALDI-TOF Mass spec), ^{1}H и ^{13}C ЯМР, рассеяние света и титрацию.

Изобретение также описывает композицию циклодекстрина, содержащую, по меньшей мере, один линейный CDP, и, по меньшей мере, один линейный окисленный CDP, как это описано выше. В соответствии с этим, любой или оба окисленный CDP и линейный окисленный CDP могут быть присоединены перекрестными связями к другому полимеру и/или связаны с лигандом, как это описано выше. Терапевтические композиции по изобретению содержат терапевтический агент и линейный CDP или линейный окисленный CDP, включая сополимеры с перекрестными связями. Линейный CDP, линейный окисленный CDP и их производные с перекрестными связями представлены описанными выше соединениями. Терапевтический агент может быть представлен любым синтетическим, полусинтетическим или встречающимся в природе биологически активным терапевтическим агентом, включая известные в науке соединения.

Один аспект данного изобретения описывает присоединение терапевтического агента к CDP для доставки терапевтического агента. Данное изобретение описывает различные типы линейных, разветвленных или привитых CDP, при этом терапевтический агент ковалентно связан с полимером. В определенных вариантах воплощения изобретения терапевтический агент ковалентно присоединен посредством биологически гидролизируемой связи, например, эфира, амида, карбамата или карбоната. Типичная схема синтеза ковалентной связи дериватизированного CD с терапевтическим агентом (TA) представлена на Схеме I.

Схема I



Общая стратегия синтеза линейных, разветвленных или привитых полимеров, содержащих циклодекстрин (CDP) для нагрузки терапевтическим агентом и лиганд-мишень (в некоторых случаях) представлены на ФИГ. 8. Как это показано на Схемах II-XIV ниже, такая общая стратегия может использоваться для получения различных содержащих циклодекстрин полимеров для доставки терапевтических агентов, например, цитотоксических агентов, например, ингибиторов топоизомеразы, например, ингибитора топоизомеразы I (например, камптотецин, иринотекан, SN-38, топотекан, ламеллярин D, луротекан, экзатекан, дифломотекан или их производные) или ингибиторов топоизомеразы II (например, этопозид, тенопозид, доксорубицин или их производные), антиметаболического агента (например, антифолат (например, пеметрексед, флоксуридин или ралтитрексед) или конъюгат пиримидина (например, капецитабин, цитарабин или гемцитабин или 5ФУ)), алкилирующего агента, антрациклина, противоопухолевого антибиотика (например, ингибитор HSP90, например, гелданамицин), агента на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин), ингибитора микротрубочек, ингибитора киназы (например, ингибитор серонин/треонин киназы, например, ингибитор mTOR, например, рапамицин) или ингибитора протеасомы. Получаемые CDP изображены графически в виде полимеров на ФИГ. 1 (A)-(L).

Например, предшественники сомономера (показано на ФИГ.9 под п. A), молекулы циклодекстрина, терапевтические агенты и/или лиганды-мишени могут быть собраны, как это показано на ФИГ. 9 и 10. Следует отметить, что на ФИГ. 9 и 10 в любой заданной реакции может отмечаться более одного предшественника сомономера, молекулы циклодекстрина, терапевтического агента или лиганда-мишени одного или разного типа. Более того, перед полимеризацией один или несколько предшественников сомономера, молекулы циклодекстрина, терапевтических агентов или лигандов-мишеней могут быть ковалентно соединены друг с другом в ходе одного или нескольких отдельных этапов. Представленная выше схема включает варианты воплощения изобретения, когда не все положения в терапевтическом агенте на CDP заняты. Например, в некоторых вариантах воплощения изобретения менее чем все доступные сайты присоединения участвуют в реакции, приводя к менее чем 100% выходу терапевтического агента для полимера. В

соответствии с этим, нагрузка терапевтическим агентом на полимер может варьировать. Это также относится к случаю с отдельным агентом, когда включен отдельный агент.

ФИГ. 9: Схема IIa: Общая схема прививания CDP. Предшественник сомономера A, молекула циклодекстрина, терапевтический агент и, в некоторых случаях, лиганд-мишень, представлены так, как это определено на ФИГ. 9. Кроме того, специалист в данной области может выбрать из целого ряда реакционных групп, например, гидроксилов, карбоксилов, галидов, аминов, и активированных этенов, этинов, или ароматических групп для достижения полимеризации. Дополнительные примеры реакционных групп представлены в **Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th Edition,** 2000.

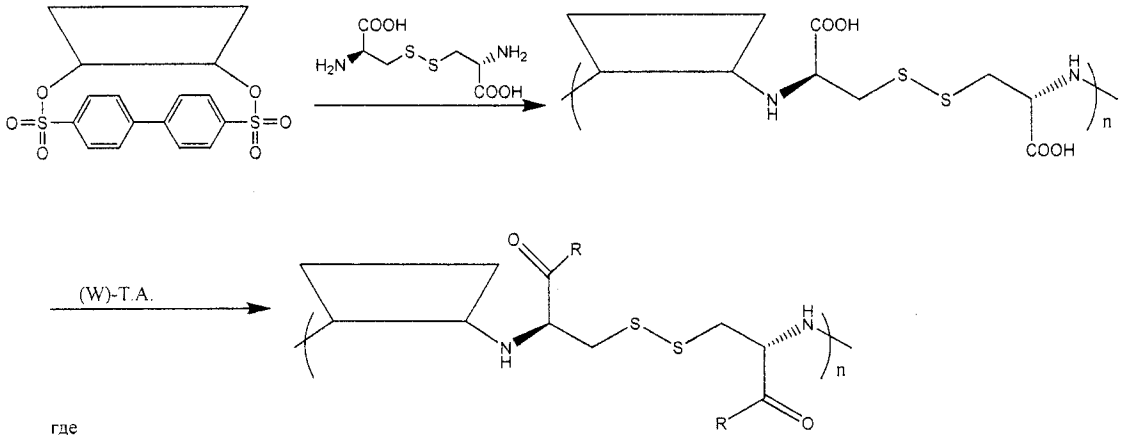
В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

ФИГ. 10: Схема IIb: Общая схема получения линейных CDP. Специалисту в данной области станет очевидно, что путем выбора предшественника сомономера A, содержащего множество реакционных групп, можно получить разветвленный полимер.

В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

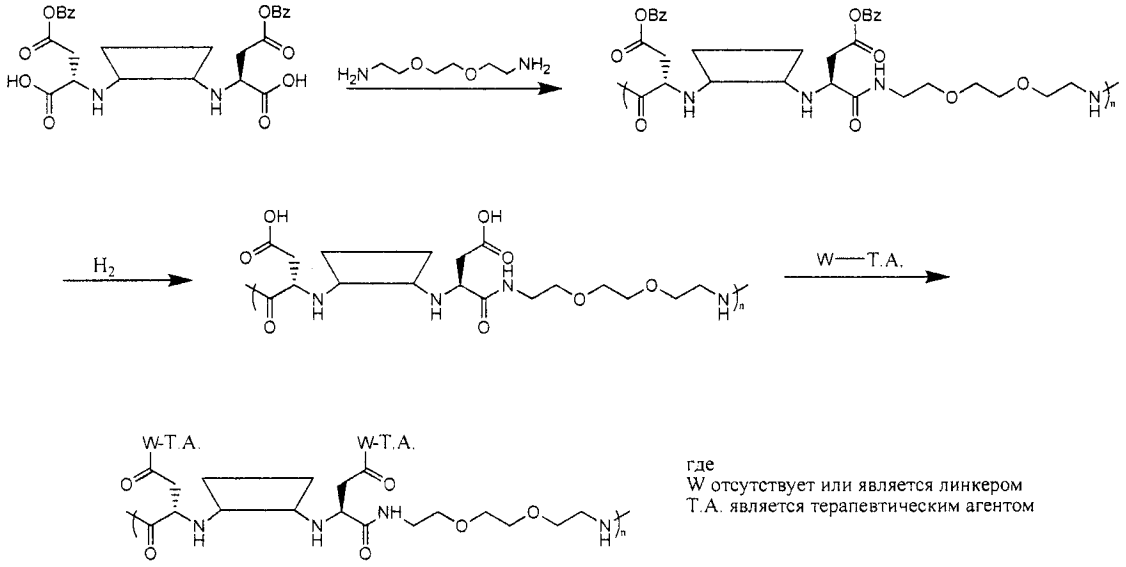
Примеры различных способов синтеза конъюгатов CDP-терапевтический агент представлены на схемах III-VIII ниже. В каждой Схеме III-VIII один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

Схема III



где
W отсутствует или является линкером; и
R представляет OH или терапевтическим агентом (T.A.).

Схема IV



где
W отсутствует или является линкером
T.A. является терапевтическим агентом

Схема IV, указанная выше, включает варианты воплощения изобретения, в которых W-терапевтический агент отсутствует в одном или нескольких положениях, как это указано выше. Это может быть достигнуто, например, при получении менее чем 100% выхода при соединении терапевтического агента с полимером и/или когда в реакции используют менее чем эквивалентное количество терапевтического агента. В соответствии с этим, нагрузка терапевтическим агентом на полимер по весу может варьировать.

Схема V

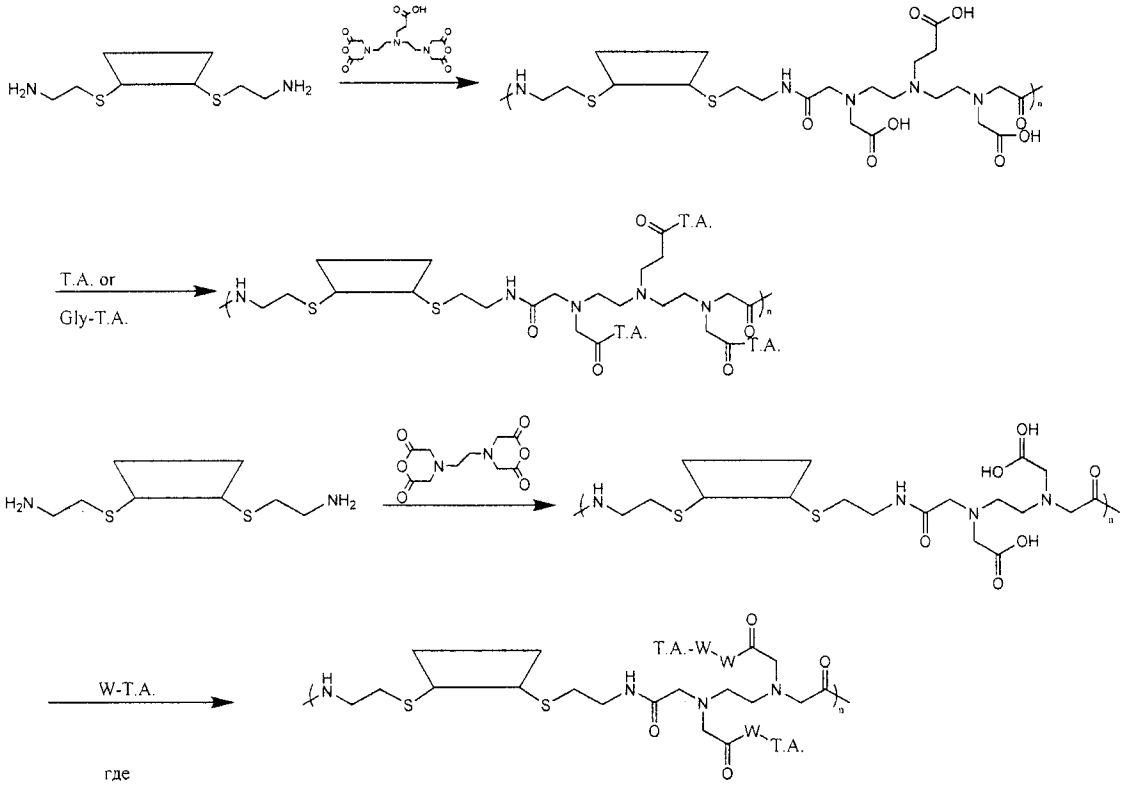


Схема V, указанная выше, включает варианты воплощения изобретения, в которых W-терапевтический агент отсутствует в одном или нескольких положениях, как это указано выше. Это может быть достигнуто, например, при получении менее чем 100% выхода при соединении терапевтического агента с полимером и/или когда в реакции используют менее чем эквивалентное количество терапевтического агента. В соответствии с этим, нагрузка терапевтическим агентом на полимер по весу может варьировать.

Схема VI

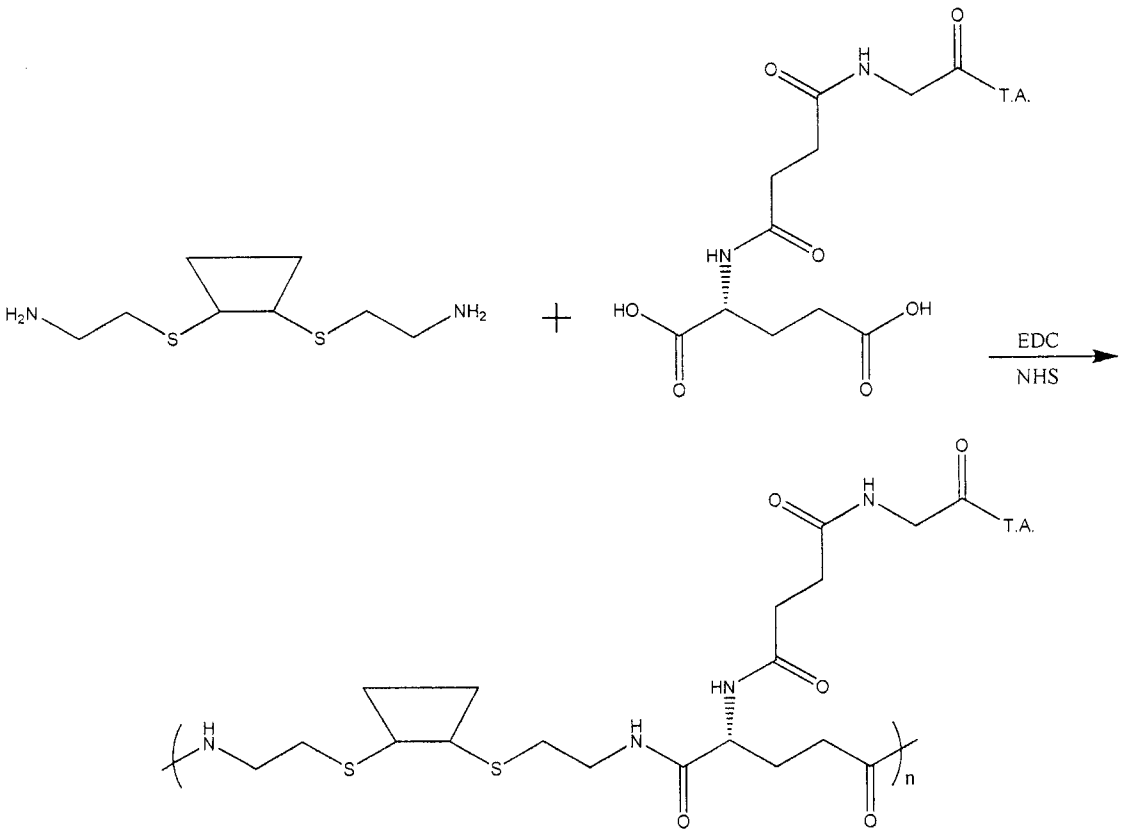


Схема VI, указанная выше, включает варианты воплощения изобретения, в которых терапевтический агент отсутствует в одном или нескольких положениях, как это указано выше. Это может быть достигнуто, например, при получении менее чем 100% выхода при соединении терапевтического агента с полимером и/или когда в реакции используют менее чем эквивалентное количество терапевтического агента. В соответствии с этим, нагрузка терапевтическим агентом на полимер по весу может варьировать.

Схема VII

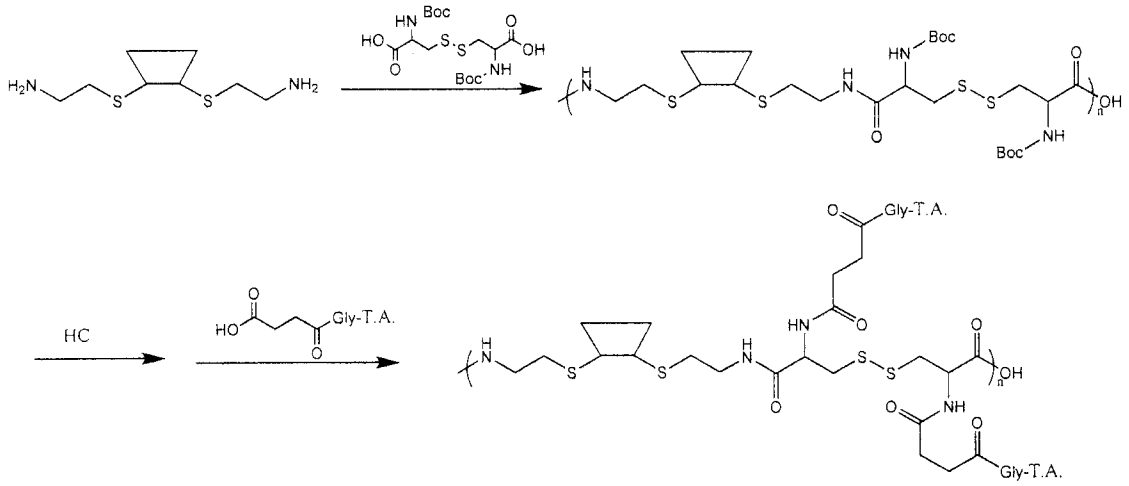


Схема VII, указанная выше, включает варианты воплощения изобретения, в которых глитерапевтический агент отсутствует в одном или нескольких положениях, как это указано выше. Это может быть достигнуто, например, при получении менее чем 100% выхода при соединении терапевтического агента с полимером и/или когда в реакции используют менее чем эквивалентное количество терапевтического агента. В соответствии с этим, нагрузка терапевтическим агентом на полимер по весу может варьировать.

Схема VIII

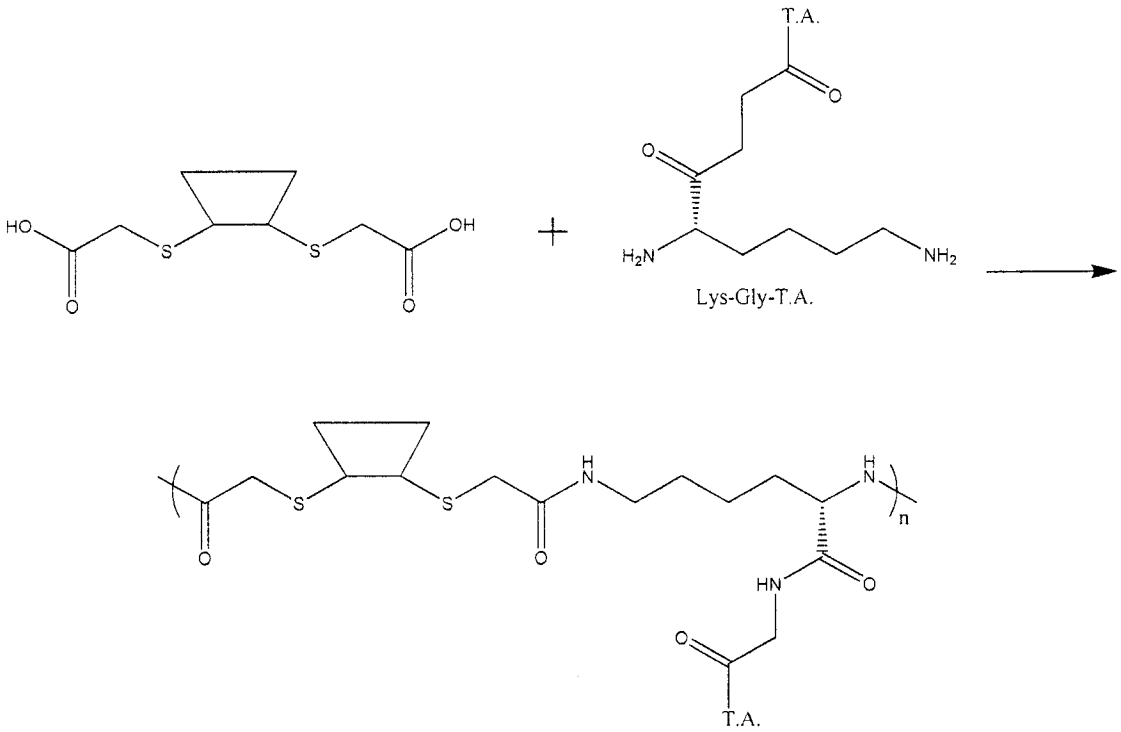


Схема VIII, указанная выше, включает варианты воплощения изобретения, в которых терапевтический агент отсутствует в одном или нескольких положениях, как это указано выше. Это может быть достигнуто, например, при получении менее чем 100% выхода при соединении терапевтического агента с полимером и/или когда в реакции используют менее чем эквивалентное количество терапевтического агента. В соответствии с этим, нагрузка терапевтическим агентом на полимер по весу может варьировать.

Дополнительные примеры способов синтеза конъюгатов CDP-терапевтический агент представлены на схемах IX-XIV ниже. В каждой Схеме IX-XIV один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

Схема IX

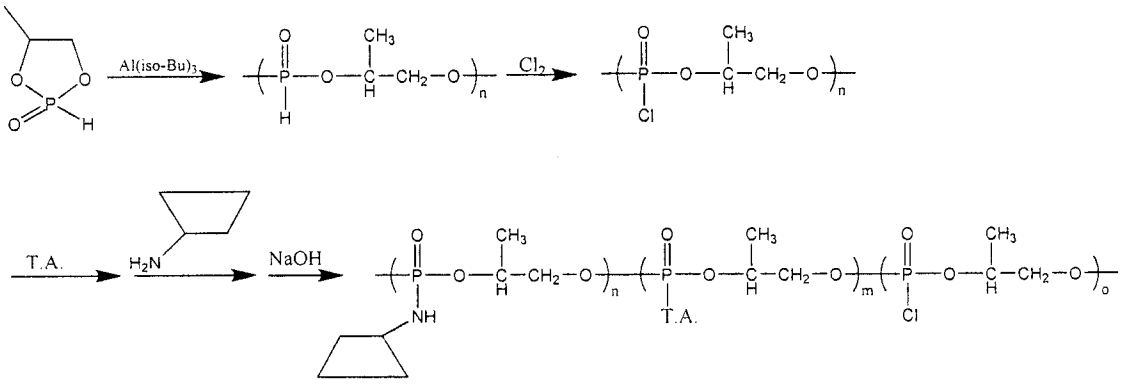


Схема IX, указанная выше, включает варианты воплощения изобретения, в которых терапевтический агент отсутствует в одном или нескольких положениях, как это указано выше. Это может быть достигнуто, например, при получении менее чем 100% выхода при соединении терапевтического агента с полимером и/или когда в реакции используют менее чем эквивалентное количество терапевтического агента. В соответствии с этим, нагрузка терапевтическим агентом на полимер по весу может варьировать.

Схема X

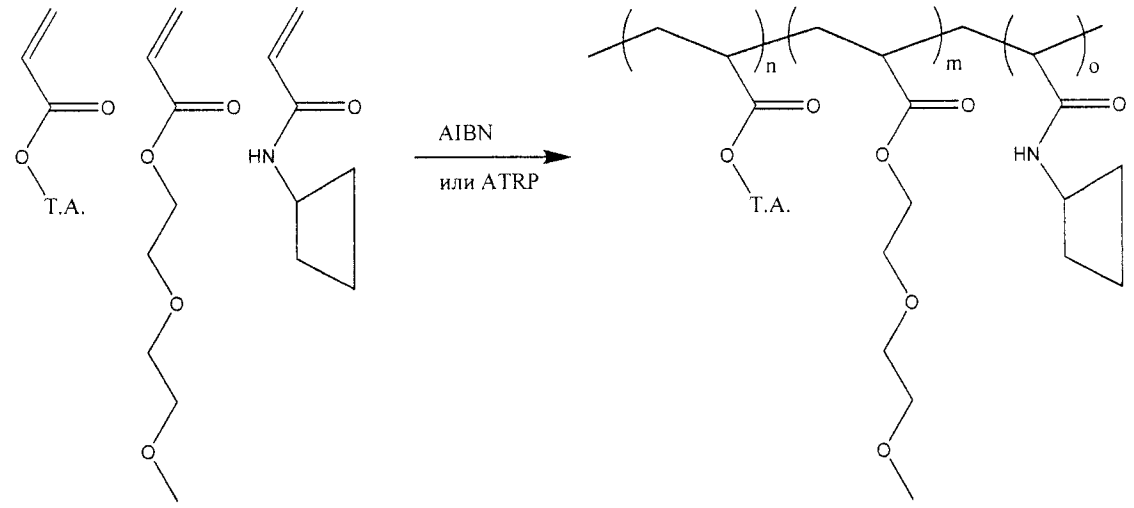


Схема XI

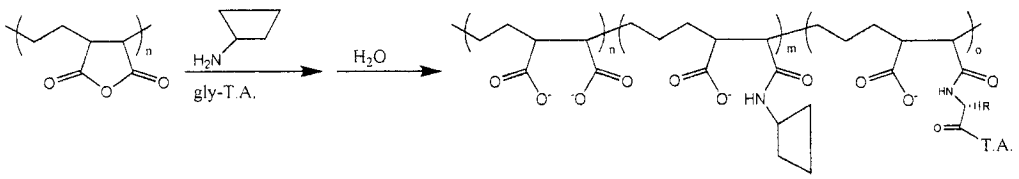


Схема XI, указанная выше, включает варианты воплощения изобретения, в которых гли-терапевтический агент отсутствует в одном или нескольких положениях, как это указано выше. Это может быть достигнуто, например, при получении менее чем 100% выхода при соединении терапевтического агента с полимером и/или когда в реакции используют менее чем эквивалентное количество терапевтического агента. В соответствии с этим, нагрузка терапевтическим агентом на полимер по весу может варьировать.

Схема XII

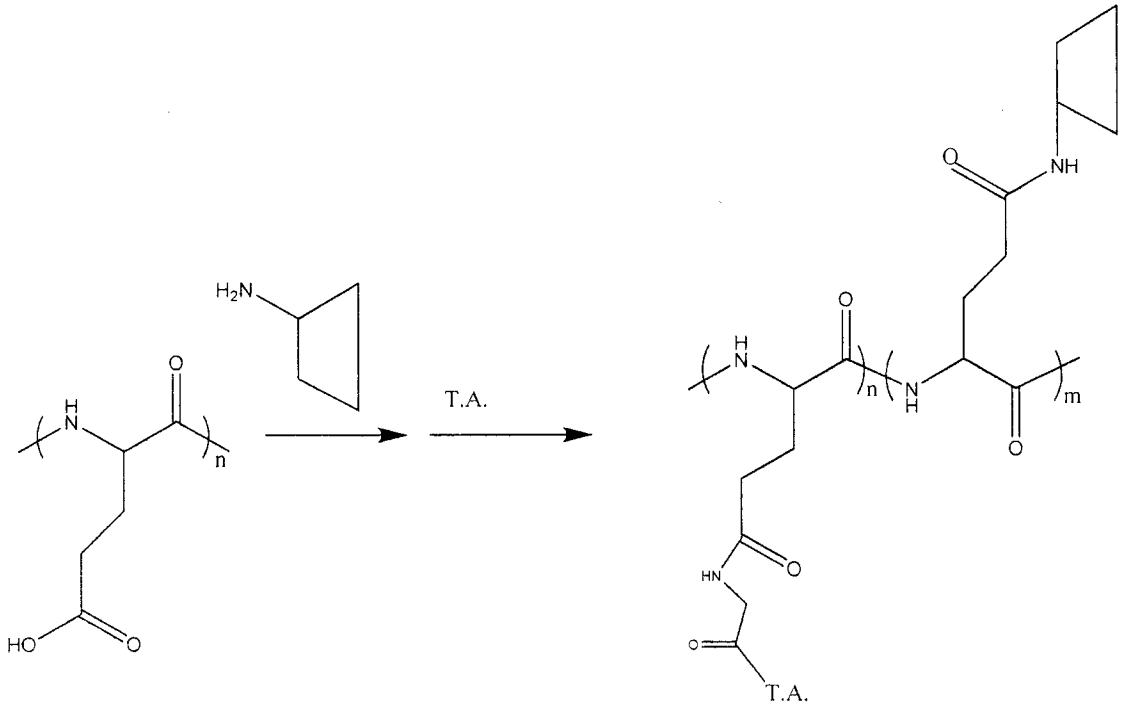


Схема XII, указанная выше, включает варианты воплощения изобретения, в которых терапевтический агент отсутствует в одном или нескольких положениях, как это указано выше. Это может быть достигнуто, например, при получении менее чем 100% выхода при соединении терапевтического агента с полимером и/или когда в реакции используют менее чем эквивалентное количество терапевтического агента. В соответствии с этим, нагрузка терапевтическим агентом на полимер по весу может варьировать.

Данное изобретение дополнительно описывает CDP и синтез конъюгатов CDP с использованием мономера CD-бисцистеина и ди-NHS эфира, такого как ПЭГ-DiSPA или ПЭГ-BTC, как это показано на Схемах XIII-XIV ниже.

Схема XIII

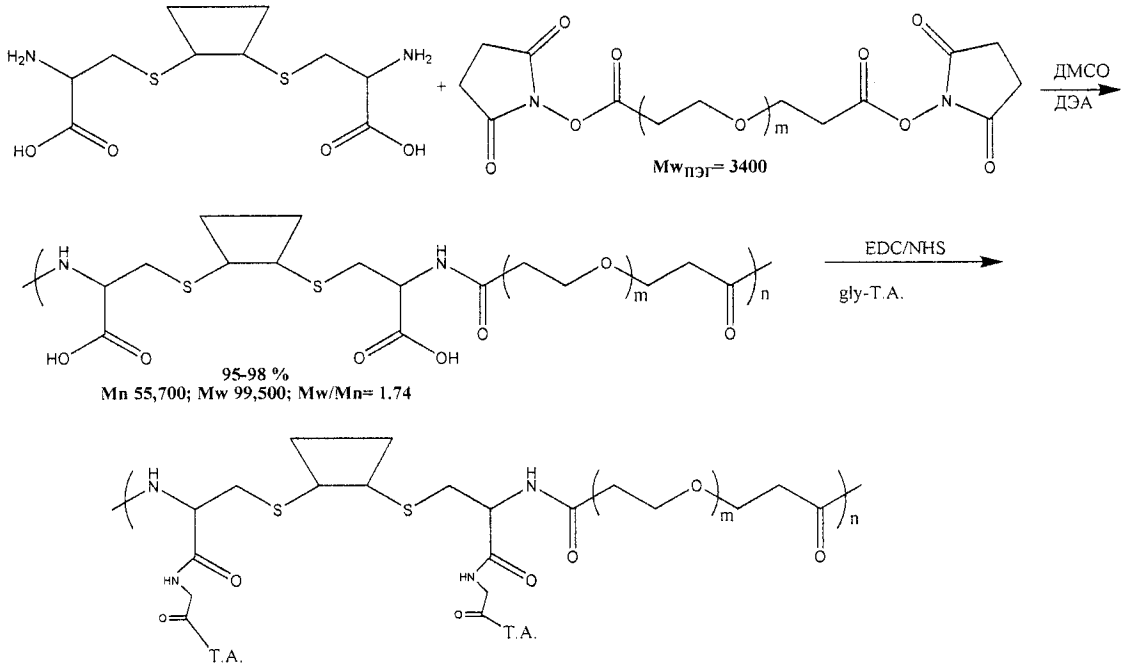


Схема XIII, указанная выше, включает варианты воплощения изобретения, в которых гли-терапевтический агент отсутствует в одном или нескольких положениях, как это указано выше. Это может быть достигнуто, например, при получении менее чем 100% выхода при соединении терапевтического агента с полимером и/или когда в реакции используют менее чем эквивалентное количество терапевтического агента. В соответствии с этим, нагрузка терапевтическим агентом на полимер по весу может варьировать.

Схема XIV

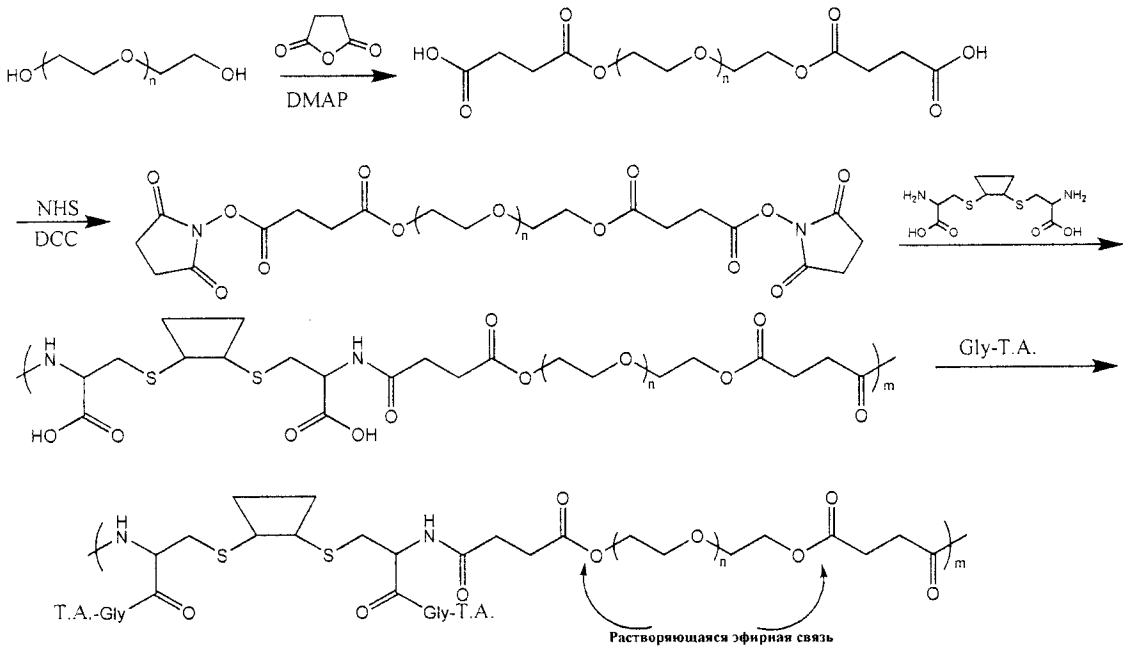


Схема XIV, указанная выше, включает варианты воплощения изобретения, в которых гли-терапевтический агент отсутствует в одном или нескольких положениях, как это указано выше. Это может быть достигнуто, например, при получении менее чем 100% выхода при соединении терапевтического агента с полимером и/или когда в реакции используют менее чем эквивалентное количество терапевтического агента. В соответствии с этим, нагрузка терапевтическим агентом на полимер по весу может варьировать.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент может быть получен путем предоставления содержащих циклодекстрин молекул CDP и сомономеров, которые не содержат молекулы циклодекстрина (сомономеры), при этом молекулы циклодекстрина и сомономеры чередуются в CDP, и при этом CDP включает, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь и т.д. молекул циклодекстрина и, по меньшей мере, четыре, пять, шесть, семь, восемь и т.д. сомономеров; с присоединением терапевтического агента к CDP.

В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент присоединен посредством линкера. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент присоединен к водорастворимому линейному полимеру посредством связи, которая расщепляется в биологических условиях для высвобождения терапевтического агента. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент присоединен к водорастворимому линейному полимеру в месте присоединения молекулы циклодекстрина или сомономера. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент присоединен к водорастворимому линейному полимеру посредством линкера (в некоторых случаях) в месте присоединения молекулы циклодекстрина или сомономера.

В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулы циклодекстрина включают линкеры, к которым присоединены терапевтические агенты. В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулы циклодекстрина включают линкеры, к которым присоединены терапевтические агенты посредством вторичного линкера.

В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP получают способом, включающим: обеспечение предшественников молекул циклодекстрина, обеспечение предшественников сомономера, и сополимеризацию указанных предшественников молекул циклодекстрина и предшественников сомономера с получением CDP, содержащим молекулы циклодекстрина и сомономеры. В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP конъюгирован с терапевтическим агентом для получения конъюгата CDP-терапевтический агент.

В некоторых вариантах воплощения изобретения способ включает предоставление предшественников молекулы циклодекстрина, модифицированного для присутствия одного реакционного сайта в каждом из двух определенных положений, и реакцию предшественников молекулы циклодекстрина с предшественниками сомономера, имеющими точно две реакционоспособные молекулы, способные образовывать ковалентную связь с реакционными сайтами в условиях полимеризации, что способствует реакции реакционных центров с реакционными молекулами с образованием ковалентной связи между сомономерами и молекулами циклодекстрина, таким образом, полученный CDP включает чередующиеся единицы молекул циклодекстрина и сомономера.

В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент присоединен к CDP через линкер. В некоторых вариантах воплощения изобретения линкер расщепляется в биологических условиях.

В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент составляет, по меньшей мере, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% или даже 35% по весу конъюгата CDP-терапевтический агент. В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, 50% доступных положений в CDP реагирует с терапевтическим агентом и/или линкерным терапевтическим агентом (например, по меньшей мере, примерно 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%).

В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает полиэтиленгликоль с молекулярным весом 3400 Да, молекула циклодекстрина включает бета-циклодекстрин, теоретическая максимальная нагрузка терапевтическим агентом в конъюгате CDP-терапевтический агент составляет примерно 19% по весу, и терапевтический агент составляет примерно 17-21% по весу конъюгата CDP-терапевтический агент. В некоторых вариантах воплощения изобретения примерно 80-90% доступных положений в CDP реагирует с терапевтическим агентом и/или линкером терапевтического агента.

В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер представлен соединением, включающим, по меньшей мере, две функциональные группы, посредством которых осуществляется реакция и присоединение молекул циклодекстрина. В некоторых вариантах воплощения изобретения функциональные группы, которые могут быть одинаковыми или разными, терминальными или внутренними, каждого предшественника сомономера включают аминную, кислотную, имидазольную, гидроксильную, тио, ацил-галидную, -HC=CH-, —C≡C— группу или их производные. В некоторых вариантах воплощения изобретения две функциональные группы являются одинаковыми и расположены на конце предшественника сомономера. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает одну или несколько подвешенных боковых групп с, по меньшей мере, одной функциональной группой, посредством которой происходит реакция и, следовательно, присоединение терапевтического агента. В некоторых вариантах воплощения изобретения функциональные группы, которые могут быть одинаковыми или разными, терминальными или внутренними, боковой подвешенной группы каждого сомономера включают аминную, кислотную, имидазольную, гидроксильную, тиоловую, ацил-галидную, этилен, элитеновую группу или их производные. В некоторых вариантах воплощения изобретения боковая подвешенная группа является алкилом с замещенной или не замещенной разветвленной, цикличной или прямой цепью C1-C10, или арилалкилом, в

некоторых случаях включая один или более гетероатомов в цепи или кольце.

В некоторых вариантах воплощения изобретения молекула циклодекстрина включает молекулу альфа, бета или гамма циклодекстрина.

В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент плохо растворим в воде.

В некоторых вариантах воплощения изобретения растворимость терапевтического агента составляет <5 мг/мл при физиологическом значении pH.

В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент является гидрофобным соединением с log P>0,4, >0,6, >0,8, >1, >2, >3, >4 или >5. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтический агент гидрофобный и присоединен через второе соединение.

В некоторых вариантах воплощения изобретения введение конъюгата CDP-терапевтический агент субъекту приводит к высвобождению терапевтического агента в течение периода, по меньшей мере, 6 месяцев. В некоторых вариантах воплощения изобретения введение конъюгата CDP-терапевтический агент субъекту приводит к высвобождению терапевтического агента в течение периода от 6 месяцев до месяца. В некоторых вариантах воплощения изобретения после введения конъюгата CDP-терапевтический агент субъекту, скорость высвобождения терапевтического агента зависит преимущественно от скорости гидролиза, в отличие от ферментативного расщепления.

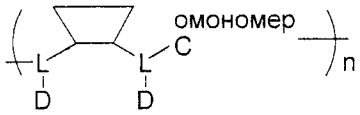
В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент имеет молекулярный вес 10000-500000 Да.

В некоторых вариантах воплощения изобретения молекулы циклодекстрина составляют, по меньшей мере, примерно 2%, 5%, 10%, 20%, 30%, 50% или 80% от веса полимера.

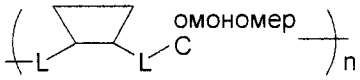
В некоторых вариантах воплощения изобретения CDP включает сомономер, выбираемый из группы, включающей: цепь алкилена, ангидрид полисукциниловой кислоты, поли-L-глутаминовую кислоту, полиэтиленимин, олигосахарид и аминокислотную цепь. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает цепь полиэтиленгликоля. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает полигликолевую кислоту или цепь полимолочной кислоты. В некоторых вариантах воплощения изобретения сомономер включает группу гидрокарбилена, при этом одна или несколько метиленовых групп в некоторых случаях замещены группой Y (при условии, что

ни одна из групп Y не прилегает друг к другу), при этом каждая группа Y, независимо одна от другой, выбирается, замещается или незамещена арилом, гетероарилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом или -O-, C(=X) (при этом X представлен NR_1, O или S), -OC(O)-, -C(=O)O, -NR_1-, -NR_1CO-, -C(O)NR_1-, -$S(O)_n$- (при этом n представлен 0, 1 или 2), OC(O)-NR_1, -NR_1-C(O)-NR_1-, -NR_1-C(NR_1)-NR_1- и -B(OR_1)-; и R_1, в каждом отдельном случае, представляет H или низший алкил.

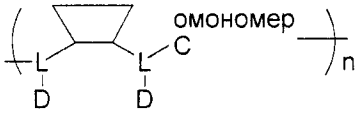
В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-полимер со следующей формулой может быть получен следующим способом.



с предоставлением полимера по формуле, представленной ниже:



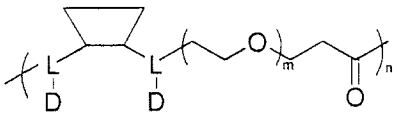
и соединение полимера с множеством молекул D, при этом каждая молекула D в каждом отдельном случае отсутствует или является терапевтическим агентом, для предоставления:



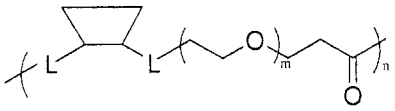
при этом сомономер имеет молекулярный вес Mw от 2000 Да до 5000 Да (например, от 3000 до 4000 Да, например, от 3200 Да до примерно 3800 Да, например, примерно 3400 Да), и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

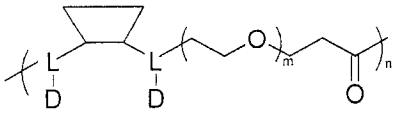
В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-полимер со следующей формулой может быть получен следующим способом.

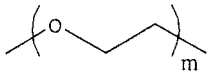


с предоставлением полимера по формуле, представленной ниже:



и соединение полимера с множеством молекул D, при этом каждая молекула D в каждом отдельном случае отсутствует или является терапевтическим агентом, для предоставления:

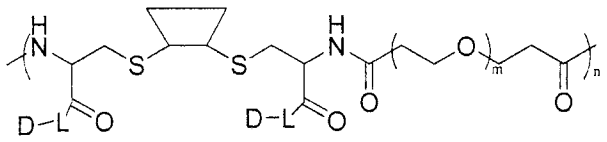


при этом группа  имеет молекулярный вес Mw 4000 Да или менее, например, от 3200 до 3800 Да, например, 3400 Да, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

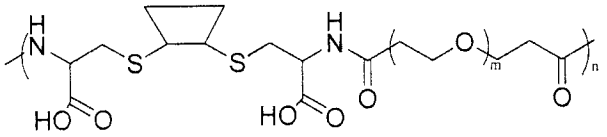
В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

Схема реакции, указанная выше, включает варианты воплощения изобретения, в которых D отсутствует в одном или нескольких положениях, как это указано выше. Это может быть достигнуто, например, при получении менее чем 100% выхода при соединении терапевтического агента с полимером (например, 80-90%) и/или когда в реакции используют менее чем эквивалентное количество терапевтического агента. В соответствии с этим, нагрузка терапевтического агента по весу полимера может варьировать, например, нагрузка терапевтического агента может составлять, по меньшей мере, примерно 3% по весу, например, по меньшей мере, примерно 5%, по меньшей мере, примерно 8%, по меньшей мере, примерно 10%, по меньшей мере, примерно 13%, по меньшей мере, примерно 15%, или, по меньшей мере, примерно 20%.

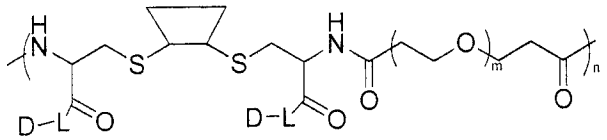
В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-полимер со следующей формулой может быть получен следующим способом.

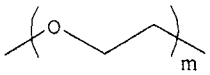


с получением представленного ниже полимера:



и соединение полимера с множеством молекул L-D, при этом L представлен линкером или отсутствует, и D представлен терапевтическим агентом, с получением:



при этом группа  имеет молекулярный вес Mw 4000 Да или менее, например, от 3200 до 3800 Да, например, 3400 Да, и n составляет, по меньшей мере, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

В некоторых вариантах воплощения изобретения один или более терапевтических агентов в конъюгате CDP-терапевтический агент могут быть заменены другим терапевтическим агентом, например, другим цитотоксическим агентом или иммуномодулятором.

Схема реакции, указанная выше, включает варианты воплощения изобретения, в которых L-D отсутствует в одном или нескольких положениях, как это указано выше. Это может быть достигнуто, например, при получении менее чем 100% выхода при соединении терапевтического агента-линкера с полимером (например, 80-90%) и/или когда в реакции используют менее чем эквивалентное количество терапевтического агента-линкера. В соответствии с этим, нагрузка терапевтического агента по весу полимера может варьировать, например, нагрузка терапевтического агента может составлять, по меньшей мере, примерно 3% по весу, например, по меньшей мере, примерно 5%, по меньшей мере, примерно 8%, по меньшей мере, примерно 10%, по меньшей мере, примерно 13%, по меньшей мере, примерно 15%, или, по меньшей мере, примерно 20%.

В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, часть молекул L в L-D отсутствует. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L независимым образом представлен аминокислотой или его производным (например, глицином).

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение полимера с множеством молекул L-D приводит к образованию множества амидных связей.

В определенных случаях CDP представлены статистическими сополимерами, в которых различные субъединицы и/или другие мономерные единицы распространены случайным образом в цепи полимера. Таким образом, если используется формула X_m-Y_n-Z_o, в которой X, Y и Z представлены субъединицами полимера, такие субъединицы могут быть распределены случайным образом в каркасе полимера. В частности, термин «случайный» обозначает ситуацию, в которой отдельное распределение или включение мономерных единиц в полимере, имеющем более одного типа мономерных единиц, не контролируется или контролируется непосредственно протоколом синтеза, при этом учитываются результаты параметров, свойственных полимерной системе, такие как реакционная способность, количества субъединиц и другие характеристики реакции синтеза или другие способы производства, обработки или лечения.

В некоторых вариантах воплощения изобретения один или несколько терапевтических агентов (например, цитотоксический агент или иммуномодулятор) в конъюгате CDP-терапевтический агент (например, конъюгате CDP-цитотоксический агент или конъюгате CDP-иммуномодулятор) может быть замещен другим терапевтическим агентом, например, цитотоксическим агентом или иммуномодулятором, таким как другой противораковый агент или противовоспалительный агент.

Схема реакции, указанная выше, включает варианты воплощения изобретения, в которых L-D отсутствует в одном или нескольких положениях, как это указано выше. Это может быть достигнуто, например, при получении менее чем 100% выхода при соединении терапевтического агента (например, ингибитора топоизомеразы)-линкера с полимером и/или когда в реакции используют менее чем эквивалентное количество терапевтического агента (например, ингибитора топоизомеразы)-линкера. В соответствии с этим, нагрузка терапевтическим агентом (например, ингибитора топоизомеразы) по весу полимера может варьировать, например, нагрузка терапевтическим агентом (например, ингибитора топоизомеразы) может составлять, по меньшей мере, примерно 3% по весу, например, по меньшей мере, примерно 5%, по меньшей мере, примерно 8%, по меньшей мере, примерно 10%, по меньшей мере, примерно 11%, по меньшей мере, примерно 12%, по меньшей мере, примерно 13%, по меньшей мере, примерно 14%, по меньшей мере, примерно 15%, по

меньшей мере, примерно 20%, по меньшей мере, примерно 25%, по меньшей мере, примерно 30%, по меньшей мере, примерно 35%, по меньшей мере, примерно 40%, по меньшей мере, примерно 45% или, по меньшей мере, примерно 50%.

В некоторых вариантах воплощения изобретения, по меньшей мере, часть молекул L в L-D отсутствует. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый L независимым образом представлен аминокислотой или его производным (например, глицином).

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение полимера с множеством молекул L-D приводит к образованию множества амидных связей.

Фармацевтические композиции

В одном аспекте данное изобретение описывает композицию, например, фармацевтическую композицию, включающую конъюгат CDP-терапевтический агент или частицы и фармацевтически приемлемый носитель или адъювант. Описанные здесь композиции также могут включать множество конъюгатов CDP-терапевтический агент. Композиция также может включать множество описанных здесь частиц.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция может включать фармацевтически приемлемую соль описанного здесь соединения, например, конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию. Фармацевтически приемлемые соли описанных здесь соединений включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических и органических кислот и оснований. Примеры подходящих солей, полученных из кислот, включают ацетат, адипат, бензоат, бензенсульфонат, бутират, цитрат, биглюконат, додецилсульфат, формиат, фумарат, гликолат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталенсульфонат, никотинат, нитрат, пальмиат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, салицилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тозилат и ундеканоат. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов (например, натрия), щелочноземельных металлов (например, магния), аммония и N-(алкила)$_4^+$. Данное изобретение также предусматривает кватернизацию любых основных азотсодержащих групп соединений, описанных в тексте данной заявки. Способом такой кватернизации могут быть получены водо- или жирорастворимые или диспергируемые продукты.

В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и лубриканты, такие как натрия лаурилсульфат и магния стеарат, а также красители, разделительные агенты, агенты для покрытия, подсластители, ароматизаторы и ароматизирующие добавки, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают следующее: (1) растворимые в воде антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, натрия бисульфат, натрия метабисульфит, натрия сульфит и т.п.; (2) растворимые в жирах антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п.; и (3) агенты, образующие хелатные комплексы с металлом, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбитол, виннокаменная кислота, фосфорная кислота и т.п.

Композиция может включать жидкость, используемую для суспендирования конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции, которая может быть представлена любым жидким раствором, совместимым с конъюгатом CDP-терапевтический агент, частицей или композицией, и которая также подходит для использования в фармацевтических композициях, такая как фармацевтически приемлемая нетоксическая жидкость. Подходящие суспендирующие жидкости включают, но не ограничиваются, суспендирующие жидкости, выбираемые из группы, включающей воду, водные сиропы сахарозы, кукурузную патоку, сорбитол, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль и их смеси.

Описанная здесь композиция также может включать другой компонент, такой как антиоксидант, антибактериальный, буферный, объемообразующий агент, хелатный агент, инертный газ, агент, регулирующий токсичность, и/или агент, регулирующий вязкость.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлен в лиофилизированной форме, и его восстанавливают перед введением субъекту. Лиофилизированный конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция может быть восстановлен раствором растворителя, таким как солевой или физиологический раствор, например, раствор натрия хлорида со значением pH от 6 до 9, раствор Рингера с лактатом для введения, или представленным на рынке

растворителем, таким как раствор для введения PLASMA-LYTE A pH 7,4® (Baxter, Deerfield, IL).

В одном варианте воплощения изобретения лиофилизированная композиция включает лиопротектор или стабилизатор для поддержания физической и химической стабильности путем защиты конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции от повреждения при образовании кристаллов и процесса плавления во время сушки сублимацией. Лиопротектор или стабилизатор может быть представлен одним или несколькими следующими соединениями: полиэтиленгликоль (ПЭГ), жидкий конъюгат ПЭГ (например, ПЭГ-церамид или D-альфа-токоферил полиэтиленгликоль 1000 сукцинат), поливиниловый спирт) (ПВС), поливинилпирролидон) (ПВП), полиоксиэтиленовые эфиры, полоксомеры, Твины, лецитины, сахариды, олигосахариды, полисахариды и полиолы (например, трегалозы, маннитол, сорбитол, лактоза, сахароза, глюкоза и декстран), соли и краун-эфиры. В одном варианте воплощения изобретения лиопротектор представлен маннитолом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения лиофилизированный конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию восстанавливают смесью равных по объему частей абсолютного спирта (стандарт Фармакопеи США) и неионного сурфактанта, такого как сурфактант полиоксиэтилированное касторовое масло, представленное GAF Corporation, Mount Olive, N.J., под торговой маркой Кремофор (Cremophor EL). В некоторых вариантах воплощения изобретения лиофилизированный конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию восстанавливают в воде для инфузий. Лиофилизированный продукт и носитель для восстановления может быть упакован отдельным образом в подходящих защищенных от света ампулах, например, ампулах янтарного или другого цвета. Для сведения к минимуму сурфактанта в восстановленном растворе для образования раствора с концентрацией примерно от 2 мг/мл до примерно 4 мг/мл конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции может использоваться только подходящее количество носителя. Как только будет достигнуто растворение препарата, полученный раствор в дальнейшем растворяют введением подходящего парентерального разбавителя. Специалисту в данной области хорошо известны такие подходящие разбавители. Такие разбавители обычно имеются в клинических учреждениях. Однако данное изобретение также описывает набор с указанным конъюгатом CDP-терапевтический агент, частицей или

композицией с третьей ампулой, содержащей достаточное количество парентерального разбавителя с получением финальной концентрации для введения. Типичный разбавитель представлен раствором Рингера с лактатом для введения.

Финальное разбавление восстановленного конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции может проводиться с другими препаратами, имеющими похожую область применения, например, 5% раствор декстрозы для инъекций, раствор Рингера с лактозой для инъекций и раствор декстрозы для инъекций (D5W), стерильная вода для инъекций и т.п. Однако, по причине узкого диапазона значений pH от 6,0 до 7,5, наиболее типичным для использования является раствор Рингера с лактозой для инъекций. На 100 мл раствор Рингера для инъекций содержит натрия хлорид (USP) 0,6 г, натрия лактат 0,31 г, калия хлорид (USP) 0,03 г и калия хлорид 2H2O (USP) 0,02 г. Осмолярность составляет 272 мОсмоль/л, и такое значение очень близко к изотоничности.

Композиции могут быть представлены удобным образом в виде дозированной лекарственной формы и могут быть получены с помощью любого способа, хорошо известного в фармации. Лекарственная форма может быть представлена, например, мешком, например, мешком для инфузий. Количество активного действующего вещества, которое может быть скомбинировано с материалом носителя для получения одной лекарственной формы, может варьировать в зависимости от подвергаемого лечению организма, отдельного типа введения. Количество активного действующего вещества, которое может быть скомбинировано с материалом носителя для получения одной лекарственной формы, как правило, будет представлено количеством соединения, которое обладает терапевтическим эффектом. Обычно из ста процентов такое количество будет варьировать от примерно 1 процента до примерно девяносто девяти процентов активного действующего вещества, преимущественно от примерно 5 процентов до примерно 70 процентов, более преимущественно, от примерно 10 процентов до примерно 30 процентов.

Пути введения

Описанные здесь фармацевтические композиции могут быть введены перорально, парентерально (например, путем внутривенного, подкожного, внутрикожного, внутримышечного, интраартикулярного, интраартериального, интраперитонеального, интрасиновиального, интрастернального, интратекального, интракраниального введения или

введения внутрь поражения), местно, через слизистую оболочку (например, ректально или вагинально), назально, буккально, глазного, введения ингаляционным распылением (например, препарат доставляется посредством небулайзера, пропеллентного или сухопорошкового устройства), или посредством имплантированного резервуара. Как правило, композиции представлены в форме растворов для инъекций или инфузий. Преимущественный путь введения представлен, например, внутривенным, подкожным, интраперитонеальным, внутримышечным введением.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, включают один или несколько конъюгатов CDP-терапевтический агент, частиц(ы) или композиции(й) в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильные порошки могут быть восстановлены в стерильные инъецируемые растворы или дисперсии непосредственно перед использованием, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства, растворенные вещества, которые обеспечивают изотоничность композиции относительно крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут использоваться в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.), а также их соответствующие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и подходящие для инъекций органические эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая влажность может поддерживаться, например, путем использования материалов покрытия, таких как лецитин, поддержанием необходимого размера частиц в случае дисперсий и использованием сурфактантов.

Такие композиции также могут включать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие добавки, эмульгаторы и диспергирующие вещества. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто путем включения различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Также может оказаться желательным включение изотонических агентов, таких как сахара, натрия хлорид и т.п. в композиции. Кроме того, продолжительная абсорбция инъецируемой лекарственной формы может обеспечиваться включением агентов, которые замедляют абсорбцию, таких как алюминия моностеарат и желатин.

В некоторых случаях для продления эффекта препарата, желательно замедлять абсорбцию агента при подкожной или внутримышечной инъекции. Это может сопровождаться использованием жидкой суспензии кристаллина или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость абсорбции конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции зависит от его скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и формы кристаллина. С другой стороны, замедленная абсорбция вводимой парентерально лекарственной формы сопровождается растворением или суспендированием конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции в жировом носителе.

Фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в форме капсул, саше, пилюль, таблеток, жевательных таблеток, леденцов (с использованием ароматической основы, обычно сахарозы и камеди или трагаканта), порошков, гранул, или в качестве раствора или суспензии в жидкости на водной и неводной основе, или в качестве эмульсии масло в воде или вода в масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертного основания, такого как желатин и глицерин, или сахароза и камедь) и/или в виде ополаскивателей для полости рта и т.п., каждая из которых содержит предварительно определенное количество агента в виде активного действующего вещества. Соединение также может быть введено болюсно, в виде электуария или мази.

Таблетка может быть произведена путем компрессии или формовки, в некоторых случаях с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Компрессированные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), лубриканта, инертного разбавителя, консерванта, дезинтегранта (например, гликолята натриевого крахмала или натрия карбоксиметилцеллюлозы с перекрестными связями), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Сформованные таблетки могут быть получены путем формовки в подходящем аппарате смеси порошкообразного пептида или пептидомиметика, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, в некоторых случаях могут иметь насечку или покрытие и оболочку, такую как кишечнорастворимую оболочку и другие виды оболочки, хорошо известные в области

разработки фармацевтических составов. Они также могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение используемого активного действующего вещества, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения требуемого профиля высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Они могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр, или путем введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или других стерильных инъецируемых средах непосредственно перед использованием. Такие композиции также в некоторых случаях могут содержать опалесцирующие компоненты и могут быть представлены композициями, предусматривающими высвобождение только активного действующего вещества (-в), или, преимущественно, в определенном отделе желудочно-кишечного тракта, в некоторых случаях, замедленным образом. Примеры таких внедряемых композиций, которые могут использоваться, включают полимерные вещества и воски. Активное действующее вещество также может быть представлено в микрокапсульной форме, при необходимости, с одним или несколькими указанными выше вспомогательными веществами.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Кроме конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в науке, такие как, например, вода, и такие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот сорбитана, и их смеси.

Кроме инертных разбавителей, композиции для перорального введения также могут включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, ароматические агенты и консерваторы.

Кроме конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции, суспензии могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные

изостеариловые спирты, полиоксиэтилена сорбитол и эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, алюминия метагидроксид, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Фармацевтические композиции, подходящие для местного введения, используют, когда требуемое лечение включает участки или органы, подходящие для топического применения. Для местного применения на кожу, фармацевтическая композиция должна быть представлена в виде подходящей мази, содержащей активные компоненты, суспендированные или растворенные в носителе. Носители для местного применения описанных здесь композиций включают, но не ограничиваются, минеральное масло, жидкий парафин, белый парафин, пропиленгликоль, соединение полиоксиэтилена-полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. С другой стороны, фармацевтическая композиция может включать подходящий лосьон или крем, содержащий активное действующее вещество, суспендированное или растворенное в носителе с подходящими эмульгаторами. Подходящие носители включают, но не ограничиваются, минеральное масло, сорбитмоностеарат, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. Описанные здесь фармацевтические композиции также могут применяться местно в нижних отделах желудочно-кишечного тракта в виде ректальных свечей или подходящих композициях для клизм. Изобретение также предусматривает пластыри для топического-трансдермального применения.

Описанные здесь фармацевтические композиции могут быть введены с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с хорошо известными в науке способами получения фармацевтических композиций и могут быть получены в виде растворов в физиологическом растворе, включая бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, агенты, способствующие абсорбции, для улучшения биодоступности, фторуглероды, и/или другие солюбизаторы или диспергирующие агенты, известные в науке.

Описанные здесь фармацевтические композиции могут быть также введены в форме свечей для ректального или вагинального введения. Свечи могут быть получены путем смешивания одного или нескольких описанных здесь конъюгатов CDP-терапевтический агент, частицы или композиции с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами, которые являются твердыми при комнатной температуре, но

жидкими при температуре организма. Таким образом, композиция будет размягчаться в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождать конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию. Такой материал включает, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для свечей или салицилат. Композиции по данному изобретению, которые подходят для вагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие такие носители, которые известны в науке.

Композиции для глазного применения, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также предусмотрены данным изобретением.

Дозы и режимы приема доз

Конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция может быть представлен в виде фармацевтически приемлемых лекарственных форм с использованием обычных способов, известных специалисту в данной области.

Фактически уровни дозы активных действующих веществ в фармацевтических композициях по данному изобретению могут различаться для получения количества активного действующего вещества, эффективного для достижения необходимого терапевтического ответа для отдельного субъекта, а также разработки пути введения без какой-либо токсичности для субъекта.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию вводят субъекту в описанной здесь дозе терапевтического агента. Введение может проводиться при регулярных интервалах, таких как ежедневно, еженедельно или каждые 2, 3, 4, 5, или 6 недель. Введение может проводиться в течение периода от примерно 10 минут до примерно 6 часов, например, от примерно 30 минут до примерно 2 часов, от примерно 45 минут до примерно 90 минут, например, примерно 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов или более. Конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция может быть введен, например, внутривенно или интраперитонеально.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция вводят болюсно или внутривенно струйно, например, в течение периода 15 минут, 10 минут, 5 минут или менее. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию вводят в количестве,

составляющем необходимую дозу агента. Преимущественно, доза конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции представлена описанной здесь дозой.

В одном варианте воплощения изобретения субъект получает 1, 2, 3, до 10 доз или более, или до тех пор, пока нарушение или симптом нарушения не будет излечен, не достигнуто выздоровление, снижение симптомов, улучшение, изменение, устранение, временное облегчение, усовершенствование, нормализация или воздействие на симптомы. Например, субъект получает инфузию один раз каждые 1, 2, 3 или 4 недели до тех пор, пока нарушение или симптом нарушения не будет излечен, не достигнуто выздоровление, снижение симптомов, улучшение, изменение, устранение, временное облегчение, усовершенствование, нормализация или воздействие на симптомы. Преимущественно, график приема доз представлен описанным здесь графиком приема доз.

Конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция может быть введен в виде терапии первой линии, например, в виде монотерапии или в комбинации с дополнительным или другим агентом или агентами, как это описано в тексте данной заявки. Конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция может быть введен в виде терапии второй линии, например, в виде монотерапии или в комбинации с дополнительным или вторым агентом или агентами, как это описано в тексте данной заявки.

Наборы

Конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция, описанные в тексте данной заявки, могут быть представлены в виде набора. Набор включает описанный здесь конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию и, в некоторых случаях, контейнер, фармацевтически подходящий носитель и/или информационный материал. Информационный материал может быть описательным, обучающим, рекламным или другим материалом, который относится к описанным здесь способам и/или применению конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции для описанных здесь способов.

Информационный материал наборов не ограничивается своей формой. В одном варианте воплощения изобретения информационный материал может включать информацию о производстве конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции, физических свойствах конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции, концентрации, даты истечения срока годности, партии или информации о месте производства и т.д. В одном

варианте воплощения изобретения информационный материал включает способы введения конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции, например, с использованием описанного здесь пути введения и/или в дозе и/или при режиме приема доз, описанных в данной заявке.

В одном варианте воплощения изобретения информационный материал может включать инструкции для введения описанного здесь конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции подходящим образом для выполнения описанных здесь способов, например, в подходящей дозе, лекарственной форме или пути введения (например, описанных здесь дозе, лекарственной форме или путей введения). В другом варианте воплощения изобретения информационный материал может включать инструкции для введения описанного здесь конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции подходящему субъекту, например, человеку, например, человеку, имеющему или находящемуся под риском развития описанного здесь нарушения. В другом варианте воплощения изобретения информационный материал может включать инструкции по восстановлению описанного здесь конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции в фармацевтически приемлемую композицию.

В одном варианте воплощения изобретения набор включает инструкции для использования конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции, например, для лечения субъекта. Инструкции могут включать способы восстановления или разбавления конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции для использования у отдельного субъекта или в комбинации с отдельным вторым терапевтическим агентом. Инструкции также могут включать способы восстановления или разведения конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции для использования с отдельными способами введения, например, для внутривенной инфузии.

В другом варианте воплощения изобретения набор включает инструкции для лечения субъекта с отдельным показанием, таким как отдельное аутоиммунное заболевание. Например, инструкции могут описывать лечение описанного здесь аутоиммунного заболевания при описанном здесь графике введения доз.

Информационный материал наборов не ограничивается своей формой. Во многих случаях информационный материал, например, инструкции, предоставляется в печатном виде, например, в виде печатного текста, иллюстрации и/или фотографии, например, этикетка

или напечатанный лист. Однако информационный материал также может быть представлен в других форматах, таких как шрифт Брайля, машинно-читаемый материал, видеозапись или аудиозапись. В другом варианте воплощения изобретения информационный материал набора представлен контактной информацией, например, фактическим местонахождением, адресом электронной почты, веб-сайтом или номером телефона, при этом пользователь набора может получить информацию по существу об описанном здесь конъюгате CDP-терапевтический агент, частице или композиции и/или его применении в описанных здесь способах. Информационный материал также может быть представлен в любой комбинации форматов.

Кроме описанного здесь конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции, композиция набора может включать другие ингредиенты, такие как сурфактант, лиопротектор или стабилизатор, антиоксидант, антибактериальный агент, объемообразующий агент, хелатный агент, инертный газ, агент, регулирующий тоничность, и/или агент, регулирующий вязкость, растворитель или буфер, стабилизатор, консервант, ароматизатор (например, антагонист горькоты или подсластитель), ароматическую композицию, краситель или красящий агент, например, для придания оттенка или окраски одного или нескольких компонентов в наборе, или другой косметологический ингредиент, фармацевтически приемлемый носитель и/или второй агент для лечения описанного здесь состояния или нарушения. С другой стороны, в набор могут быть включены другие ингредиенты, но в различных композициях или контейнерах, отдельно от описанного здесь конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции. В таких вариантах воплощения изобретения набор может включать инструкции для смешивания описанного здесь конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции и других ингредиентов, или для использования описанного здесь конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции вместе с другими ингредиентами. Например, набор может включать любой из описанных здесь вторых терапевтических агентов, например, для лечения волчанки или ревматоидного артрита. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция и второй терапевтический агент представлены в отдельных контейнерах, а в другом варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция и второй терапевтический агент упакованы в одном и том же контейнере.

В других вариантах воплощения изобретения компонент набора хранится в герметическом флаконе, например, с резиновым или силиконовым вкладышем (например, вкладышем из полибутадиена или полиизопрена). В некоторых вариантах воплощения изобретения компонент набора хранится при инертных условиях (например, в присутствии азота или другого инертного газа, такого как аргон). В некоторых вариантах воплощения изобретения компонент набора хранится в безводных условиях (например, в присутствии десиканта). В некоторых вариантах воплощения изобретения компонент набора хранится в светонепроницаемом контейнере, таком как флакон янтарного цвета.

Описанный здесь CDP-терапевтический агент, частица или композиция может быть представлен в любой форме, например, жидкой, замороженной, высушенной или лиофилизированной форме. Предпочтительно, чтобы композиция, включающая конъюгат, частицу или композицию, например, композицию, включающую частицы, или частицы, включающие конъюгат, описанные в тексте данной заявки, были по существу чистыми и/или стерильными. Если описанный здесь конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлен в виде жидкого раствора, жидкий раствор представлен преимущественно водным раствором, преимущественно стерильным водным раствором. В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция представлен в лиофилизированной форме и, в некоторых случаях, для восстановления лиофилизированного агента предоставляется раствор для разведения. Разбавитель может включать, например, солевой или физиологический раствор, например, раствор натрия хлорида с pH между 6 и 9, раствор Рингера с лактатом для инъекций, D5W или раствором для инъекций PLASMA-LYTE A Injection pH 7,4® (Baxter, Deerfield, IL).

Набор может включать один или более контейнеров для композиции, содержащих описанный здесь конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию. В некоторых вариантах воплощения изобретения набор содержит отдельные контейнеры, разделители или компартменты для композиции и информационного материала. Например, композиция может содержаться во флаконе, ампуле, мешке для в/в вливания, наборе для в/в инфузии, наборе из двух флаконов или шприце, и информационный материал может заключаться в пластиковом футляре или пакете. В других вариантах воплощения изобретения отдельные элементы набора содержатся в отдельном, индивидуальном контейнере. Например, композиция заключается во флаконе, ампуле или шприце, к которым

присоединен информационный материал в форме этикетки. В некоторых вариантах воплощения изобретения набор включает множество (например, упаковку) индивидуальных контейнеров, каждый из которых содержит одну или несколько единиц лекарственной формы (например, из описанных здесь лекарственных форм) описанного здесь конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции. Например, набор включает множество шприцев, ампул, пакетов из фольги или блистерных упаковок, каждая из которых включает одну единицу лекарственной формы описанной здесь композиции. Контейнеры набора могут быть воздухонепроницаемы, водонепроницаемыми (например, непроницаемыми относительно изменений в показателях влажности или испарений) и/или светонепроницаемыми.

В некоторых случаях набор включает устройство, подходящее для введения композиции, например, шприц, ингалятор, пипетку, щипцы, мерную ложку, капельницу (например, капельницу для глаз), тампон (например, ватный тампон или шерстяной тампон), или любое другое похожее устройство. В одном варианте воплощения изобретения устройство является устройством для медицинской имплантации, например, упакованным для хирургической имплантации.

Комбинированная терапия

Конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция может использоваться в комбинации с другими известными терапиями. В контексте данного изобретения термин введения «в комбинации» обозначает, что субъекту вводят два (или более) разных видов лечения в течение курса лечения нарушения у субъекта, например, субъекту вводят два или более видов лечения после того, как у субъекта было диагностировано нарушение, и до того, как нарушение было излечено или элиминировано, или лечение было отменено по другим причинам. В некоторых вариантах воплощения изобретения выполнение одного вида лечения происходит во время начала другого вида лечения, таким образом, существует перекрывание относительно сроков введения. В некоторых случаях в тексте данной заявки это обозначается как «одновременное» или «сопутственное лечение». В других вариантах воплощения изобретения выполнение одного вида лечения заканчивается до начала выполнения другого вида лечения. В некоторых вариантах воплощения изобретения в любом случае лечение более эффективно при комбинированном введении. Например, второй вид

лечения более эффективен, например, при втором виде лечения отмечается эквивалентный эффект, или второй вид лечения снижает симптомы в большей степени, чем это отмечалось бы при отсутствии введения лечения первого типа, или при введении первого вида лечения отмечается аналогичная ситуация. В некоторых вариантах воплощения изобретения лечение является тем фактом, что снижение симптома или другого параметра, относящегося к нарушению, больше, чем это бы отмечалось при проведении одного вида лечения в отсутствие другого лечения. Эффект двух видов лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более чем аддитивным. Лечение может проводиться таким образом, что эффект первого проведенного вида лечения все еще определяется при проведении второго вида лечения.

Конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция и, по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент могут быть введены одновременно, в одних и тех же или различных композициях, или последовательно. Для последовательного введения вначале может быть введен конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция, а затем может быть введен дополнительный агент, или порядок введения может быть изменен.

Показания

Воспаление и аутоиммунное заболевание

Описанные конъюгаты CDP-терапевтический агент, частицы или композиции и описанные здесь способы могут использоваться для лечения или предотвращения заболевания или нарушения, связанного с иммунным ответом, например, воспалительного заболевания или аутоиммунного заболевания. Например, описанный здесь конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция может быть введен перед возникновением, во время или после начала воспаления.

При использовании в профилактических целях, CDP-терапевтический агент, частица или композиция предпочтителен в предупреждении любой воспалительной реакции или симптома. Введение конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции может предотвратить или снизить воспалительный ответ или симптомы. Типичные воспалительные состояния включают, например, дегенеративную болезнь суставов, спондулоартропатии, остеопороз, менструальные боли, кистозный фиброз, синдром раздраженного кишечника, гастрит, эзофагит, панкреатит, перитонит, болезнь Альцгеймера, шок, конъюнктивит,

панкреатит (острый или хронический), синдром множественного поражения органов (например, вследствие септицемии или травмы), инфаркт миокарда, атеросклероз, инсульт, реперфузионное поражение (например, вследствие сердечно-легочного шунтирования или диализа почки), острый гломерулонефрит, васкулит, термальное поражение (т.е. солнечный ожог) или некротизирующий энтероколит. Типичные состояния воспаления кожи включают, например, экзему, атопический дерматит, контактный дерматит, крапивницу, а также дерматоз с компонентами острого воспаления.

В другом варианте воплощения изобретения описанные здесь конъюгат CDP-терапевтический агент, частица, композиция или способ могут использоваться для лечения или предотвращения аллергий и респираторных состояний, включая астму, бронхит, аллергический ринит, кислородную токсичность, эмфизему, хронический бронхит и острый респираторный дистресс-синдром. Конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция могут использоваться для лечения инфекции хронического гепатита, включая гепатит В и гепатит С.

Кроме того, описанные здесь конъюгат CDP-терапевтический агент, частица, композиция или способ могут использоваться для лечения аутоиммунных заболеваний и/или воспаления, связанного с аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунные заболевания органов и тканей (например, синдром Рейно), болезнь Эддисона, анкилозирующий спондилит, артрит (например, ревматоидный артрит, остеоартрит, подагра), аутоиммунное полигландулярное заболевание (также известный как аутоиммунный полигландулярный синдром), болезнь Чагаса, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), дерматомиозит, сахарный диабет 1 типа, эндометриоз, эндотоксический шок, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдрома Гийена-Барре (СГБ), болезнь Хашимото, гнойный гидраденит, болезнь Кавасаки, нефропатия IgA, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь воспаленного кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, ишемический колит, диверсионный колит, синдром Бехчета, инфекционный колит, колит неопределенного происхождения, интерстициальный цистит), волчанка (например, системная красная волчанка, дискоидная волчанка, волчанка, вызванная препаратами, волчанка новорожденных), смешанное заболевание соединительной ткани, очаговая склеродерма, множественный склероз, миастения гравис, нарколепсия, нейромиотония, вульгарная

пузырчатка, пернициозная анемия, псориаз, псориатический артрит, полимиозит, начальный билиарный цирроз, легочной фиброз, рецидивирующий полихондрит, шизофрения, склеродерма, сепсис, системная красная волчанка, синдром Шегрена, синдром мышечной скованности, височный артериит (также известный как гигантоклеточный артериит), аутоиммунный тироидит, отторжение трансплантата, увеит, васкулит, витилиго или гранулематоз Вегенера.

В одном варианте воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является артритом, например, ревматоидным артритом, остеоартритом, подагрой; волчанкой, например, системной красной волчанкой, дискоидной волчанкой, вызванной препаратами волчанкой, волчанкой новорожденных; воспалительной болезнью кишечника, например, болезнью Крона, язвенным колитом, коллагенозным колитом, лимфоцитарным колитом, ишемическим колитом, ятрогенным колитом, синдромом Бехчета, инфекционным колитом, колитом неизвестного происхождения; псориазом; или множественным склерозом.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгаты CDP-терапевтический агент, частицы и композиции могут быть подвергнуты тестированию на предмет волчанки, например, в животной модели волчанки. Примеры таких моделей включают модель мышей с мутацией шершавой кожи (fsn), описанной в Withington et al. (2002) Autoimmunity 35(3):175-181, и мышиную модель новозеландская черная мышь х новозеландская белая мышь, описанная в Frese-Schaper et al. (2010) The Journal of Immunology 184:2175-2182. Содержание данных источников включено сюда во всей своей полноте посредством ссылки.

Лечение воспаления и аутоиммунная комбинированная терапия

В определенных вариантах воплощения изобретения описанные здесь конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция могут быть введены в виде монотерапии или в комбинации с другими соединениями, используемыми для лечения или предотвращения воспаления. Типичные противовоспалительные агенты включают, например, стероиды (например, кортизол, кортизон, флудрокортизон, преднизон, 6[альфа]-метилпреднизон, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон), нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП (например, аспирин, ацетаминофен, толметин, ибупрофен, мефенамовая кислота, пироксикам, набуметон, рофекоксиб, целекоксиб, этодолак или нимесулид). В другом варианте воплощения изобретения другой терапевтический агент является

антибиотиком (например, ванкомицин, пенициллин, амоксициллин, ампициллин, цефотаксим, цефтриаксон, цефиксим, рифампин метронидазол, доксициклин или стрептомицин). В другом варианте воплощения изобретения другой терапевтический агент является ингибитором PDE4 (например, рофлумиласт или ролипрам). В другом варианте воплощения изобретения другой терапевтический агент является антигистамином (например, циклизином, гидроксизином, прометазином или дифенгидрамином). В другом варианте воплощения изобретения другой терапевтический агент является противомалярийным агентом (например, артемисинин, артеметер, артсунат, хлорохина фосфат, мефлохина гидрохлорид, доксициклина хиклат, прогуанила гидрохлорид, атовахон или галофантрин). В одном варианте воплощения изобретения другой терапевтический агент является дротрекогином альфа.

Дополнительные примеры противовоспалительных агентов включают, например, ацеклофенак, ацеметацин, е-ацетамидокапроновую кислоту, ацетаминофен, ацетаминосалол, ацетанилид, ацетилсалициловую кислоту, S-аденозилметионин, алклофенак, алклометазон, алфентанил, алгестон, аллилпродин, алминопрофен, алоксиприн, алфапродин, алюминия бис(ацетилсалицилат), амцинонид, амфенак, аминохлортеноксазин, 3-амино-4-гидроксимасляную кислоту, 2-амино-4-пиколин, аминопропилон, аминопирин, амиксетрин, аммония салицилат, ампироксикам, амтолметина гуацил, анилеридин, антипирин, антрафенин, апазон, беклометазон, бендазак, бенорилат, беноксапрофен, бензпиперилон, бензидамин, бензилморфин, бермопрофен, бетаметазон, бетаметазон- 17-валерат, безитрамид, [альфа]-бисаболол, бромфенак, р-бромацетанилид, 5-бромасалицилата ацетат, бромосалигенин, буметин, буклоксовую кислоту, буколом, будесонид, буфексамак, бумадизон, бупренорфин, бутацетин, бутибуфен, буторфанол, карбамазепин, карбифен, каипрофен, карсалам, хлорбутанол, хлорпреднизон, хлортеноксазин, холина салицилат, цинхофен, цинметацин, цирамадол, клиданак, клобетазол, клокортолон, клометацин, клонитазен, клониксин, клопирак, клопреднол, клов, кодеин, кодеина метилбромид, кодеина фосфат, кодеина сульфат, кортизон, кортивазол, кропропамид, кротетамид и циклазоцин.

Дополнительные примеры противовоспалительных агентов включают, например, дефлазакорт, дегидротестростерон, дезоморфин, десонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дексаметазон-21- изоникотинат, дексоксадрол, декстроморамид, декстропропоксифен, деоксикортикостерон, дезоцин, диампромид, диаморфон, диклофенак, дифенамизол,

дифенпирамид, дифлоразон, дифлукортолон, дифлунизал, дифлупреднат, дигидрокодеин, дигидрокодеинон энолацетат, дигидроморфин, дигидроксиалюминия ацетилсалицилат, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетил бутират, дипипанон, дипроцетил, дипирон, дитазол, дроксикам, эморфазон, энфенамовую кислоту, эноксолон, эпиризол, эптазоцин, этерсалат, этензамид, этогептазин, этоксазен, этилметилтиамбутен, этилморфин, этодолак, этофенамат, этонитазен, эугенол, фелбинак, фенбуфен, фенклозовую кислоту, фендосал, фенопрофен, фентанил, фентиазак, фепрадинол, фепразон, флоктафенин, флуазакорт, флуклоронид, флуфенамовую кислоту, флуметазон, флунизолид, флуниксин, флуноксапрофен, фторцинолона ацетонид, фторцинонид, фторцинолона ацетонид, фторкортин бутил, фторкоитолон, фторрезон, фторметолон, флуперолон, флупиртин, флупредниден, флупреднизолон, флупроквазон, флурандренолид, флурбипрофен, флутиказон, формокортал и фосфосал.

Дополнительные примеры противовоспалительных агентов включают следующее: гентисиновая кислота, глафенин, глукаметацин, гликоля салицилат, гуайазулен, халцинонид, галобетасол, галометазон, галопреднон, героин, гидрокодон, гидрокортамат, гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона сукцинат, гидрокортизона гемисукцинат, гидрокортизона 21-лизинат, гидрокортизона ципионат, гидроморфон, гидроксипетидин, ибуфенак, ибупрофен, ибупроксам, имидазола салицилат, индометацин, индопрофен, изофезолак, изофлупредон, изофлупредона ацетат, изоладол, изометадон, изониксин, изоксепак, изоксикам, кетобемидон, кетопрофен, кеторолак, р- лактофенетид, лефетамин, леваллорфан, леворфанол, левофенацил-морфан, лофентанил, лоназолак, лорноксикам, локсопрофен, лизина ацетилсалицилат, мазипредон, меклофеноловая кислота, медрисон, мефенамовая кислота, мелоксикам, меперидин, мепреднизон, мептазинол, месаламин, метазоцин, метадон, метотримепразин, метилпреднизолон, метилпреднизолона ацетат, метилпреднизолона натрия сукцинат, метилпреднизолона сулептнат, метиазоновая кислота, метофолин, метопон, мофебутазон, мофезолак, мометазон, моразон, морфин, морфина гидрохлорид, морфина сульфат, морфолина салицилат и мирофин.

Дополнительные примеры противовоспалительных агентов включают следующее: набуметон, налбуфин, налорфин, 1-нафтил салицилат, напроксен, нарцеин, нефопам, никоморфин, нифеназон, нифлумовая кислота, нимесулид, 5'-нитро-2'-пропоксиацетанилид, норлеворфанол, норметадон, норморфин, норпипанон, олсалазин, опиум, оксацепрол,

оксаметацин, оксапрозин, оксикодон, оксиморфон, оксифенбутазон, папаверетум, параметазон, паранилин, парсалмид, пентазоцин, перисоксал, фенацетин, фенадоксон, феназоцин, феназопиридина гидрохлорид, феноколл, фенопиридин, фенопиразон, феноморфан, фенил ацетилсалицилат, фенилбутазон, фенил салицилат, фенирамидол, пайктопрофен, пиминодин, пипебузон, пиперилон, пиразолак, пиритрамид, пироксикам, пирпрофен, пранопрофен, предникарбат, преднизолон, преднизон, преднивал, преднилиден, проглуметацин, прогептазин, промедол, пропацетамол, проперидин, пропирам, пропоксифен, пропифеназон, проквазон, протизиновая кислота, проксазол, рамифеназон, рамифентанил, римазолиума метилсульфат, салацетамид, салицин, салициламид, салициламид о-уксусная кислота, салициловая кислота, салицилсерная кислота, салсалат, салверин, сиемтрид, суфентанил, сульфасалазин, сулиндак, супероксиддисмутаза, супрофен, суксибузон, талнифлумат, тенидап, теноксикам, терофенамат, тетрандрин, тиазолинобутазон, тиапрофеновая кислота, тиарамид, тилидин, тиноридин, тиксокортол, толфенамовая кислота, толметин, трамадол, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, тропесин, виминол, ксенбуцин, ксимопрофен, залтопрофен и зомепирак.

В одном варианте воплощения изобретения описанные здесь конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция могут быть введены с селективным ингибитором COX-2 для лечения или предотвращения воспаления. Типичные селективные ингибиторы COX-2 включают, например, деракоксиб, парекоксиб, целекоксиб, валдекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб и лумиракоксиб.

Рак

Описанные здесь конъюгаты CDP-терапевтический агент, частицы, композиции и способы используют в лечении пролиферативных нарушений, например, в лечении опухолей и метастазов, например, опухолей и метастазов описанного здесь рака.

Описанные здесь способы могут использоваться для лечения солидной опухоли, опухоли мягких тканей или гемобластозов. Типичные солидные опухоли включают злокачественные новообразования (*например*, саркомы и карциномы (*например*, аденокарцинома или плоскоклеточная карцинома)) различных систем органов, таких как головной мозг, легкие, молочная железа, лимфоидная ткань, желудочно-кишечный отдел (*например*, кишечник) и мочеполовой тракт (*например*, почечные, уролитеальные опухоли

или опухоли яичек), глотка, предстательная железа и яичники. Типичные аденокарциномы включают колоректальный рак, почечно-клеточную карциному, рак печени, немелкоклеточную карциному и рак тонкого кишечника. Описанные способы также полезны в оценке или лечении опухолей мягких тканей, таких как сухожилий, мышц или жировой ткани, и гемобластозов.

Описанные здесь способы могут использоваться при любом виде рака, например, описанным Национальным институтом рака. Рак может быть представлен карциномой, саркомой, миеломой, лейкемией, лимфомой или иметь смешанный тип. Типичные виды рака, описанные Национальным институтом рака, включают:

Рак пищеварительной/желудочно-кишечной системы, такой как рак анального сфинктера; рак желчного протока; рак экстрагепатического отдела желчного протока; рак аппендикса; карциноидная опухоль; рак желудочно-кишечного тракта; рак кишечника; колоректальный рак, включая колоректальный рак у детей; рак пищевода, включая рак пищевода у детей; рак желчного пузыря; рак желудка, включая рак желудка у детей; гепатоклеточный рак (печени), включая гепатоклеточный рак печени у взрослых (начальный) и гепатоклеточный рак (печени) у детей (начальный); рак поджелудочной железы, включая рак поджелудочной железы у детей; саркома, рабдомиосаркома; рак островковых клеток поджелудочной железы; ректальный рак; и рак тонкого кишечника;

Рак эндокринной системы, такой как карцинома островковых клеток (эндокринной поджелудочной железы); адренокортикальная карцинома, включая адренокортикальную карциному у детей; гастроинтестинальная карциноидная опухоль; рак паращитовидной железы; феохромоцитома; опухоль гипофиза; рак щитовидной железы, включая рак щитовидной железы у детей; синдром множественной эндокринной неоплазии у детей; и карциноидная опухоль у детей;

Опухоли глаза, такие как интраокулярная меланома; и ретинобластома;

Рак скелетно-мышечной системы, такой как семейство опухолей Юинга; остеосаркома/злокачественная фиброзная гистиоцитома кости; рабдомиосаркома у детей; саркома мягких тканей, включая саркому мягких тканей у детей и взрослых; саркома прозрачных клеток сухожильного влагалища; и саркома матки;

Рак молочной железы, такой как рак молочной железы, включая рак молочной железы у детей и рак молочной железы у мужчин и в период беременности;

Опухоли нервной системы, такие как глиома ствола мозга у детей; опухоль головного мозга; астроцитома мозжечка у детей; астроцитома мозжечка/злокачественная глиома у детей; эпендимома у детей; медуллобластома у детей; опухоли шишковидного тела и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли у детей; глиома зрительного пути и гипоталамическая глиома у детей; другие вида рака головного мозга у детей; адренокортикальная карцинома; начальная лимфома центральной нервной системы; астроцитома мозжечка у детей; нейробластома; краниофарингиома; опухоли спинного мозга; атипичная/тератоидная/рабдоидная опухоль центральной нервной системы; эмбриональные опухоли центральной нервной системы; и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли у детей, а также опухоль гипофиза;

Опухоли мочеполового тракта, такие как рак мочевого пузыря, включая рак мочевого пузыря у детей; рак почки; рак яичника, включая рак яичника у детей; рак эпителиальных клеток яичника; потенциальная низкозлокачественная опухоль яичника; рак полового члена; рак предстательной железы; почечноклеточный рак, включая почечноклеточный рак у детей; переходноклеточный рак почечной лоханки и мочеточника; рак яичек; рак уретры; рак влагалища; рак вульвы; рак шейки матки; опухоль Вильмса и другие опухоли почек у детей; рак эндометрия; и гестационная трофобластическая опухоль;

Герминогенный рак, такой как экстракраниальный герминогенный рак у детей; экстрагонадный герминогенный рак; герминогенный рак яичника; и рак яичек;

Опухоли головы и шеи, такие как рак губ и ротовой полости; рак ротовой полости, включая рак ротовой полости у детей; гипофарингеальный рак; рак гортани, включая рак гортани у детей; метастатический сквамозный рак шеи с неизвестной начальной локализацией; рак рта; рак носовой полости и рак параназальных синусов; назофарингеальный рак, включая назофарингеальный рак у детей; орофарингеальный рак; рак паращитовидной железы; рак глотки; рак слюнной железы, включая рак слюнной железы у детей; рак горла; и рак щитовидной железы;

Гематобластозы/рак кровяных клеток, такие как лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз, включая острый лимфобластный лейкоз у взрослых и детей; острый миелолейкоз, включая острый миелолейкоз у взрослых и детей; хронический лимфоцитарный лейкоз; хронический миелогенный лейкоз; и волосатоклеточный лейкоз); лимфома (например, СПИД-ассоциированная лимфома; кожная Т-клеточная лимфома; лимфома

Ходжкина, включая лимфому Ходжкина у детей и взрослых; лимфома Ходжкина во время беременности; неходжкинская лимфома, включая неходжкинскую лимфому у взрослых и детей; неходжкинская лимфома во время беременности; грибовидный микоз; синдром сезара; макроглобулинемия Вальденстрёма; и начальная лимфома центральной нервной системы); и другие гематобластозы (например, хронические миелопролиферативные нарушения; множественная миелома/неоплазия плазмацитов; миелодиспластические синдромы; и миелодиспластические/миелопролиферативные нарушения);

Рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого; и мелкоклеточный рак легкого;

Рак дыхательной системы, такой как злокачественная мезотелиома у взрослых; злокачественная мезотелиома у детей; злокачественная тимома; тимома у детей; тимусная карцинома; бронхиальная аденома/карциноиды, включая бронхиальные аденомы/карциноиды у детей; плейропульмональная бластома; немелкоклеточный рак легкого; и мелкоклеточный рак легкого;

Рак кожи, такой как саркома Капоши; карцинома из клеток Меркеля; меланома; и рак кожи у детей;

СПИД-ассоциированные злокачественные новообразования;

Другие раковые заболевания у детей, необычные виды рака и рак без выявленного начального очага;

а также метастазы указанных выше видов рака также могут быть подвергнуты лечению или предотвращены в соответствии с описанными здесь способами.

Описанные здесь конъюгаты CDP-терапевтический агент, частицы, композиции и способы, в частности, подходят для лечения ускоренных или метастатических видов рака, таких как рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак почки, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника, меланома, колоректальный рак и рак молочной железы.

В одном варианте воплощения изобретения описан способ комбинированного лечения рака, такой как лечение с использованием конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции и второго терапевтического агента. В тексте данной заявки описаны различные комбинации. Комбинация может снизить развитие опухолей, снижение опухолевой нагрузки или приводить к регрессии опухоли у хозяина-млекопитающего.

Комбинированная терапия рака

Описанные здесь конъюгаты CDP-терапевтический агент, частицы или композиции могут использоваться в комбинации с другими известными терапиями. В контексте данного изобретения термин введения «в комбинации» обозначает, что субъекту вводят два (или более) разных видов лечения в течение курса лечения нарушения у субъекта, например, субъекту вводят два или более видов лечения после того, как у субъекта было диагностировано нарушение, и до того, как нарушение было излечено или элиминировано, или лечение было отменено по другим причинам. В некоторых вариантах воплощения изобретения выполнение одного вида лечения происходит во время начала другого вида лечения, таким образом существует перекрывание относительно сроков введения. В некоторых случаях в тексте данной заявки это обозначается как «одновременное» или «сопутственное лечение». В других вариантах воплощения изобретения выполнение одного вида лечения заканчивается до начала выполнения другого вида лечения. В некоторых вариантах воплощения изобретения в любом случае лечение более эффективно при комбинированном введении. Например, второй вид лечения более эффективен, например, при втором виде лечения отмечается эквивалентный эффект, или второй вид лечения снижает симптомы в большей степени, чем это отмечалось бы при отсутствии введения лечения первого типа, или при введении первого вида лечения отмечается аналогичная ситуация. В некоторых вариантах воплощения изобретения лечение является тем фактом, что снижение симптома или другого параметра, относящегося к нарушению, больше, чем это бы отмечалось при проведении одного вида лечения в отсутствие другого лечения. Эффект двух видов лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более чем аддитивным. Лечение может проводиться таким образом, что эффект первого проведенного вида лечения все еще определяется при проведении второго вида лечения.

Конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция и, по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент могут быть введены одновременно, в одних и тех же или различных композициях, или последовательно. Для последовательного введения вначале может быть введен конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция, а затем может быть введен дополнительный агент, или порядок введения может быть изменен.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция может быть введен в комбинации с другими видами

терапевтического лечения, включая хирургическую операцию, лучевое облучение, криохирургию и/или термотерапию. Такое комбинированное лечение может преимущественно использовать более низкие дозы вводимого агента и/или другого химиотерапевтического агента, что позволяет избежать возможной токсичности или осложнений, вызванных различными видами монотерапий. Термин «облучение» включает, но не ограничивается, наружную дистанционную лучевую терапию, которая включает трехмерную, конформационную лучевую терапию, при которой разработано поле облучения для конформации объема подвергнутой лечению ткани; интерстициальную лучевую терапию, при которой с использованием ультразвукового контроля имплантируются гранулы радиоактивных соединений; и комбинацию наружной дистанционной лучевой и интерстициальной лучевой терапии.

В некоторых вариантах воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию вводят с, по меньшей мере, одним дополнительным терапевтическим агентом, таким как химиотерапевтический агент. В определенных вариантах воплощения изобретения CDP-терапевтический агент, частицу или композицию вводят в комбинации с одними или несколькими дополнительными химиотерапевтическими агентами, например, одним или несколькими описанными здесь химиотерапевтическими агентами.

При использовании способов или композиций, в комбинации с конъюгатами CDP-терапевтический агент, частицами или композициями при необходимости могут быть введены другие агенты, используемые в модуляции роста опухоли или метастазов в клинической практике, такие как противорвотные препараты.

При разработке фармацевтических композиций по изобретению, доктор может использовать преимущественные дозировки, что обусловлено состоянием подвергнутого лечению субъекта. Например, в одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция может быть введен при описанном здесь графике приема доз, например, один раз каждые одну, две, три, четыре, пять или шесть недель.

Кроме того, в целом конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция и дополнительный химиотерапевтический агент (-ты) не обязательно должны быть введены в одной и той же фармацевтической композиции, и по причине различных физических и

химических характеристик они могут быть введены различными путями. Например, конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция может быть введен внутривенно, в то время как химиотерапевтический агент (-ты) может быть введен перорально. Определение пути введения и целесообразность введения, где это возможно, в одной и той же фармацевтической композиции, находится в пределах знаний квалифицированного доктора. Начальное введение может быть выполнено в соответствии с установленными и известными в науке протоколами, и затем, на основе наблюдаемых эффектов, доза, пути введения и время введения могут быть изменены опытным доктором.

В одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию вводят один раз каждые три недели, а дополнительный терапевтический агент (или дополнительные терапевтические агенты) также могут быть введены каждые три недели до тех пор, пока необходимо проведение лечения. В другом варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию вводят один раз каждые две недели в комбинации с одним или более дополнительными химиотерапевтическими агентами, которые вводят перорально.

Фактическая доза конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции и/или любого используемого химиотерапевтического агента может варьировать в зависимости от требований субъекта и степени тяжести подвергнутого лечению состояния. Определение подходящей дозы для отдельной ситуации находится в пределах знаний соответствующего специалиста. Как правило, лечение начинают с небольших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. Впоследствии доза повышается понемногу до момента достижения оптимального эффекта при отдельных обстоятельствах.

Изобретение также описывает способ синергического лечения рака, при котором конъюгат CDP-терапевтический агент, частицу или композицию вводят в комбинации с дополнительным химиотерапевтическим агентом или агентами.

Отдельный выбор конъюгата полимера и антипролиферативного цитотоксического агента (-ов) или облучения будет зависеть от диагноза лечащих докторов и их суждения о состоянии здоровья субъекта, а также соответствующего протокола лечения.

Если конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция и химиотерапевтический агент (-ты) и/или облучение не вводят одновременно или по существу одновременно, начальный порядок введения конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы

или композиции и химиотерапевтического агента (-ов) и/или облучения может варьировать. Таким образом, например, конъюгат CDP-терапевтический агент, частица или композиция может вводиться первым, затем будет вводиться химиотерапевтический агент (-ты) и/или облучение; или первым будет вводиться химиотерапевтический агент (-ты) и/или облучение с последующим введением конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции. Такое чередующееся введение может быть повторено во время выполнения одного протокола лечения. Определение порядка введения и количества повторов введения каждого терапевтического агента во время протокола введения находится в пределах знания квалифицированного доктора после оценки подвергнутого лечению заболевания и состояния субъекта.

Таким образом, в соответствии с опытом и знаниями, практикующий доктор сможет модифицировать каждый протокол для введения компонента (конъюгата CDP-терапевтический агент, частицы или композиции, противоопухолевого агента (-ов) или облучения) лечения в соответствии с потребностями отдельного субъекта в ходе лечения.

При вынесении решения об эффективности лечения при вводимой дозе, лечащий доктор будет принимать во внимание общее самочувствие субъекта, а также более специфические признаки, такие как исчезновение связанных с заболеванием симптомов, ингибирование роста опухоли, фактическое сокращение опухоли или ингибирование метастазов. Размер опухоли может быть измерен с использованием стандартных способов, таких как радиологические исследования, например, КТ или МРТ сканирование, и успешно полученные результаты могут использоваться для вынесения суждения о замедлении или отсутствии замедления роста опухоли, или реверсивного процесса. Снижение обусловленных заболеванием симптомов, таких как боль, а также улучшение общего состояния также может использоваться при суждении об эффективности лечения.

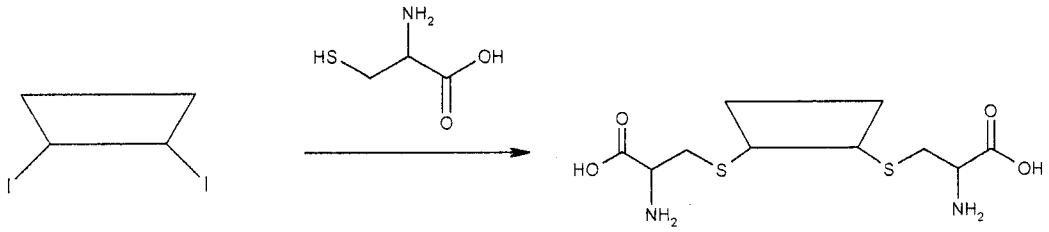
Если иное не определено, все используемые здесь технические и научные термины имеют такое же самое значение, что используемое обычно значение специалистом в области науки, к которой принадлежит изобретение. Все указанные здесь публикации, патентные публикации, патенты и другие ссылки включены во всей своей полноте посредством ссылки. В случае конфликта данная заявка, включая определения, имеет преимущество. Кроме того,

материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными и не являются ограничивающими.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Синтез $6^A,6^D$-бис-(2-амино-2-карбоксилэтилтио)-$6^A,6^D$-дидезокси-β-циклодекстрин, 4 (CD-бисЦис)

Схема XVIII



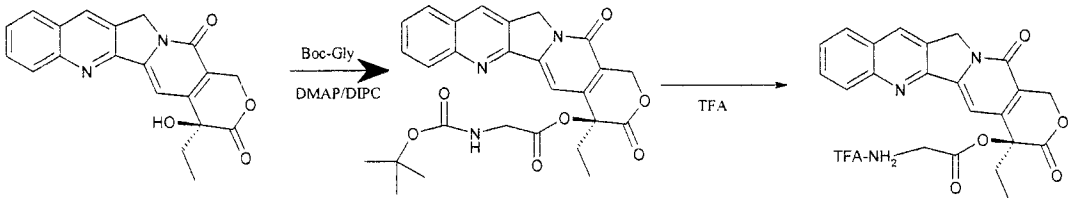
4

167 мл 0,1 М буфера натрия карбоната были дегазированы в течение 45 минут в 2-горлой круглодонной колбе объемом 500 мл, оснащенной магнитной мешалкой, конденсором и перегородкой. К этому раствору было добавлено 1,96 г (16,2 ммоль) L-цистеина и 10,0 г (73,8 ммоль) дийодо дезокси-β-циклодекстрина 2. Полученная суспензия была нагрета при температуре кипения в течение 4,5 ч до тех пор, пока раствор не стал прозрачным (бесцветным). Затем раствор был охлажден до комнатной температуры и подкислен до значения pH 3 с использованием 1N HCl. Продукт был осажден путем медленного добавления ацетона (3-кратное соотношение к весу раствора). Это позволило получить 9,0 г неочищенного материала, содержащего CD-бисцистеин (90,0%), непрореагированный циклодекстрин, CD-моно-цистеин и цистин. Полученное твердое вещество было подвергнуто анионообменной колоночной хроматографии (SuperQ650M, Tosoh Bioscience) с использованием элюирования градиента 0-0,4М аммония бикарбоната. Все фракции были проанализированы способом ВЭЖХ. Требуемые фракции были скомбинированы, и количество растворителя было снижено до 100 мл в вакууме. Финальный продукт был осажден путем добавления ацетона или добавления метанола (3-кратное соотношение к весу раствора). Соединение **4** было получено с выходом 60-90%. ^{1}H ЯМР (D_2O) δ 5,08 (m, 7H,

CD-2-CH), 3,79-3,94 (m, 30H, CD-3,4-CH, CD-CH_2, Cys-CH), 3,49-3,62 (m, 14H, CD-5, 6-CH), 2,92-3,30(m, 4H, Cys-CH_2). ^{13}C ЯМР (D_2O) δ 172,3, 101,9, 83,9, 81,6, 81,5, 73,3, 72,2, 72,0, 60,7, 54,0, 34,0, 30,6. ESI/MS (*m/z*): 1342 $[M]^+$, 1364 $[M + Na]^+$. Чистота соединения **4** была подтверждена ВЭЖХ.

Пример 2: Синтез Гли-CPT (структура 11) (Greenwald et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 1998, *6*, 551-562)

Схема XXV



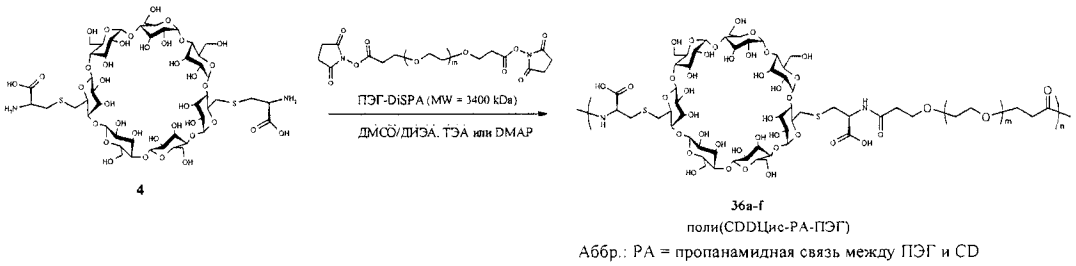
11

t-Boc-глицин (0,9 г, 4,7 ммоль) был растворен в 350 мл безводного метиленхлорида при комнатной температуре, и к этому раствору было добавлено DIPC (0,75 мл, 4,7 ммоль), DMAP (382 мг, 3,13 ммоль) и камптотецин (0,55 г, 1,57 ммоль) при 0 °C. Реакционная смесь была нагрета при комнатной температуре и оставлена на 16 ч. Раствор был промыт с использованием 0,1 N HCl, высушен и повергнут испарению при пониженном давлении для получения белого твердого вещества, которое было рекристаллизировано из метанола для получения камптотецин-20-эфира *t*-Boc-глицина: ^{1}H ЯМР(DMSO-d_6) 7,5-8,8 (m), 7,3 (s),5,5 (s), 5,3 (s), 4 (m), 2,1 (m), 1,6 (s), 1,3 (d), 0,9 (t). Камптотецин-20-эфира *t*-Boc-глицина (0,595 г, 1,06 ммоль) был растворен в смеси метиленхлорида (7,5 мл) и TFA (7,5 мл) и перемешан при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель был удален, и остаток был рекристаллизирован из метиленхлорида и эфира с получением 0,45 г соединения **11**. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ7,7-8,5 (m); 7,2 (s), 5,6 (s), 5,4 (s), 4,4 (m), 2,2 (m), 1,6 (d), 1,0 (t), ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6) δ168,6, 166,6, 156,5, 152,2, 147,9, 146,2, 144,3, 131,9, 130,6, 129,7, 128,8, 128,6, 128,0, 127,8, 119,0, 95,0, 77,6, 66,6, 50,5, 47,9, 30,2, 15,9, 7,9. ESI/MS (*m/z*) ожидаемый 405; фактический 406 (M+H).

Пример 3: Синтез и характеристика CD-бисЦис-Peg3400 сополимеров 36 и их конъюгатов CPT 37.

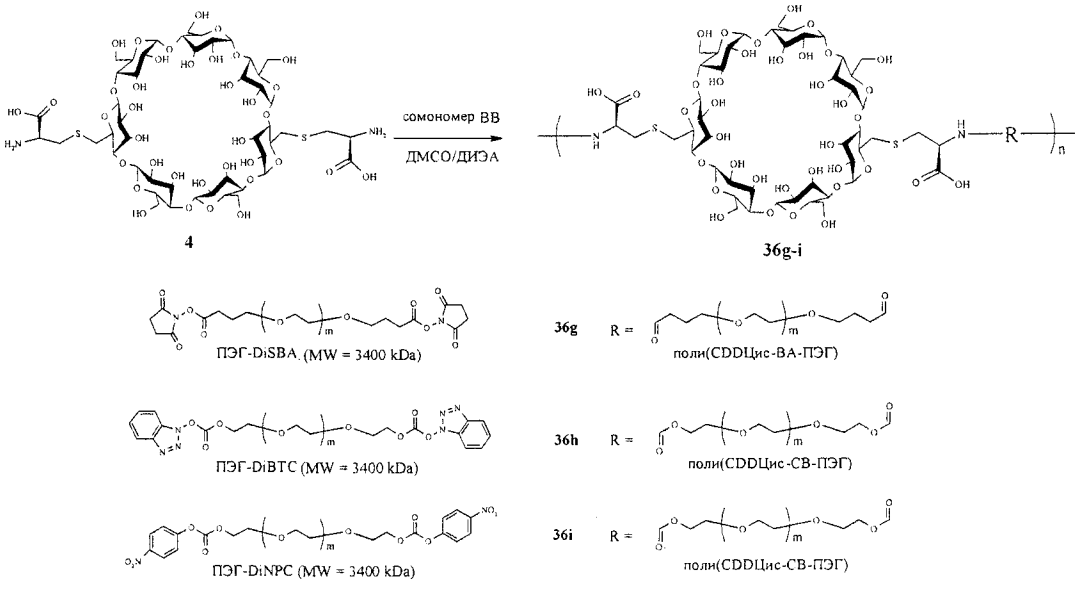
А. Синтез и характеристика CD-бисЦис-Peg3400 сополимеров соединения **36**

Схема XXXVIIIa



Аббр.: PA = пропанамидная связь между ПЭГ и CD

Схема XXXVIIIb



Аббр.: BA = бутанамидная связь CD = карбаматная связь

Синтез поли(CDDЦис-PA-ПЭГ), 36a Соединение **4** (после преципитации с ацетоном, 63 мг, 0,047 ммоль) и ПЭГ-DiSPA (MW 3400, 160 мг, 0,047 ммоль) были высушены в вакууме в течение 8 ч. К смеси в присутствии аргона был добавлен безводный ДМСО (1,26 мл). Спустя 10 минут перемешивания, к смеси в присутствии аргона был добавлен безводный диизопропилэтиламин (ДИЭА, 19 мкл, 2,3 экв). Реакционная смесь была перемешана в присутствии аргона в течение 120 ч. Раствор, содержащий полимер, был подвергнут диализу с использованием мембраны 10000 MWCO (Spectra/Por 7) относительно воды в течение 48 ч и лиофилизирован для получения 196 мг соединения **36a**. M_w = 57400 Да, M_n = 41700 Да,

M_w/M_n = 1,38. ^{1}H ЯМР (D_2O) δ 5,08 (m, CD-2-H), 4,27 (m, Cys-CH), 2,72-3,76 (m, CD-3,4,5,6-CH, CD-CH_2, PEG-CH_2), 2,44 (m, Cys-CH_2).

Синтез других соединений поли(CDDЦис-PA-ПЭГ) (**36b-f**), поли(CDDЦис-BA-ПЭГ) (**36g**) поли(CDDЦис-CB-ПЭГ) (**36h-i**) был проведен в условиях полимеризации, подобных как для соединения **36a.** Детали условий полимеризации, выбора мономера, молекулярного веса полимера, полидисперсности и выхода перечислены в Таблице 2. **36g**: ^{1}H ЯМР (D_2O) δ 5,10 (m, CD-2-H), 4,25-4,37 (m, Cys-CH), 2,72-3,86 (m, CD-3,4,5,6-CH, CD-CH_2, PEG-CH_2), 2,21 (m, Cys-CH_2). **36h-i**: ^{1}H ЯМР (D_2O) δ 5,05 (m, CD-2-H), 4,56 (m, Cys-CH), 2,70-3,93 (m, CD-3,4,5,6-CH, CD-CH_2, PEG-CH_2), 2,38 (m, -OC$H_2$$CH_2CH_2C$(O)-NH-), 2,34 (m, Cys-$CH_2$), 1,90 (m, -$OCH_2CH_2CH_2C$(O)-NH-).

Добавление ненуклеофильного органического основания (такого как ДИЭА) для данной полимеризации было важным, поскольку при отсутствии основания спустя 48 часов отсутствовали бы изменения вязкости в растворе для полимеризации. При добавлении 2,3 экв. ДИЭА, вязкость раствора для полимеризации заметно повышалась спустя 4-6 ч реакции. ДИЭА депротонирует аминогруппы соединения **4**, делая их более нуклеофильными для соединения с ПЭГ-DiSPA. При использовании других оснований, таких как ТЭА или DMAP, какой либо значительной разницы в полимеризации не отмечалось (**36b-c**, Таблица 2). Полимеризация с использованием соединения **4**, восстановленного двумя разными способами преципитации (в ацетоне и метаноле), приводила к образованию полимеров с разными значениями MW. Соединение **4**, очищенное по способу преципитации в метаноле (без содержания несвязанного глицина), привело к образованию полимера с более высоким значением MW (**36d-e**) в сравнении с менее чистым соединением **4**, которое было получено способом преципитации в ацетоне (**36a**). Полимеризация соединения **4** с PEG-DiSPA обычно приводила к выходу полимера более чем 90%.

Соединение **4** было полимеризировано с другими активированными мономерами, такими как ПЭГ-DiSBA, ПЭГ-DiBTC и ПЭГ-DiNPC. Реакция соединения **4** с ПЭГ-DiSBA приводила к образованию полимера **36g** с похожими связями, что и **36a-f** (амидная связь, но дополнительная группа –CH_2 в сравнении с **36a-f** в положении линкера) с M_w более 100000 Да, в то время как реакция соединения **4** с ПЭГ-DiBTC и ПЭГ-DiNPC приводила к

образованию полимеров **36h** и **36i**, соответственно, с соединительной молекулой карбамата и M_w выше 50000 Да (Таблица 2).

Таблица 2. Полимеризация соединения 4 с дифункционализированным ПЭГ

CDP	**ПЭГ сомономер**	**Основание**	**Время полимеризации (ч)**	M_w (кДа)	M_n (кДа)	M_w/M_n	Выход (%)
36a[a]	ПЭГ-DiSPA	ДИЭА	120	57,4	41,7	1,38	90
36b[a]	ПЭГ-DiSPA	DMAP	120	54,2	38,1	1,42	91
36c[a]	ПЭГ-DiSPA	ТЭА	120	57,4	42,6	1,35	91
36d[b]	ПЭГ-DiSPA	ДИЭА	120	93,6	58,0	1,48	96
36e[b]	ПЭГ-DiSPA	ДИЭА	144	97,3	58,0	1,67	94
36f[b]	ПЭГ-DiSPA	ДИЭА	2	35,3	25,6	1,38	95
36g	ПЭГ-DiSBA	ДИЭА	120	114,7	77,9	1,47	96
36h	ПЭГ-DiBTC	ДИЭА	120	67,6	39,4	1,47	95
36i	ПЭГ-DiNPC	ДИЭА	120	86,5	57,2	1,51	96

[a] соединение **4** было промыто ацетоном перед полимеризацией.

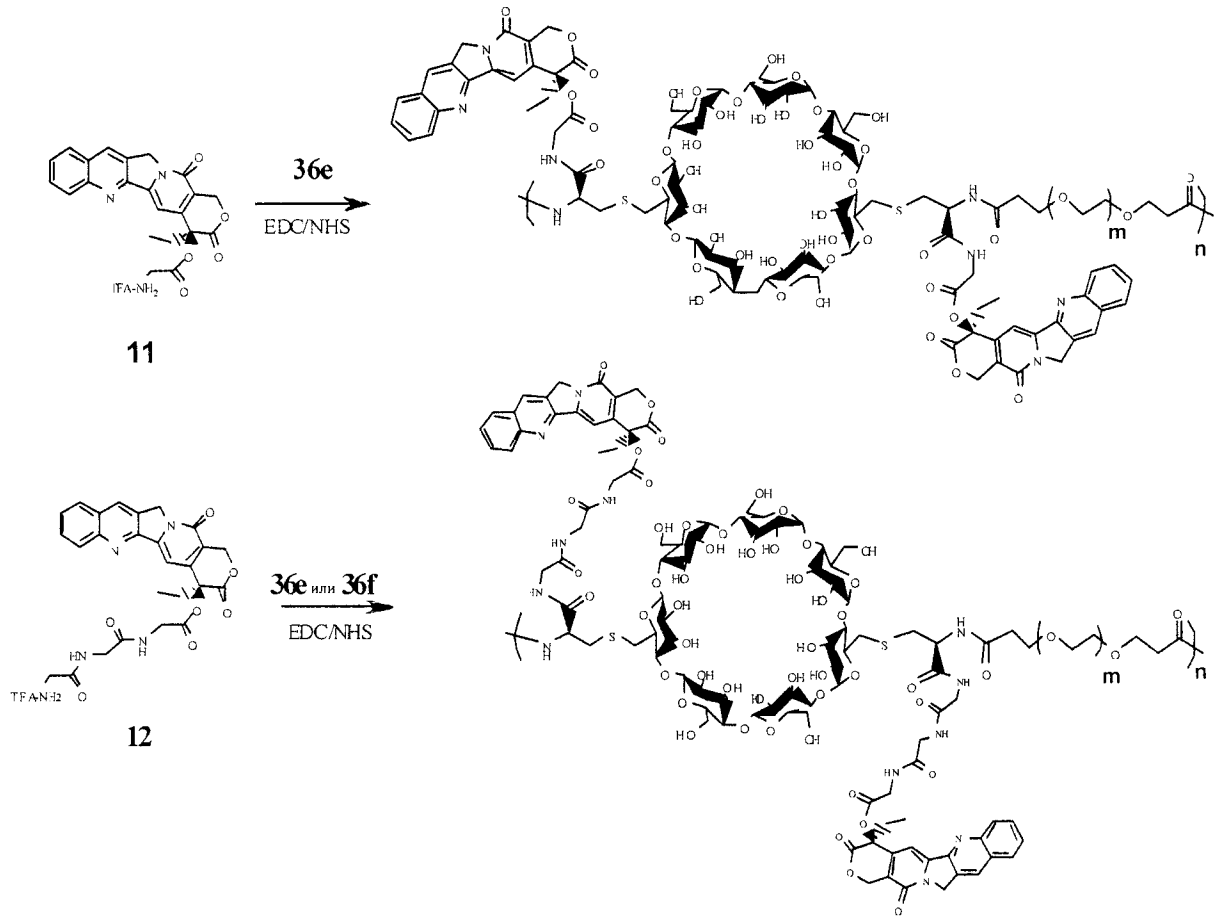
[b] соединение **4** было промыто метанолом перед полимеризацией.

Полимеры **36a-i** хорошо растворимы в водных растворах. Они могут легко растворяться в воде или фосфатно-солевом буфере (ФСБ) при концентрациях, по меньшей мере, 200 мг/мл. Растворимость таких полимеров в водном растворе при концентрациях свыше 200 мг/мл не определяется по причине высокой вязкости. Такие полимеры также растворимы в ДМФ, ДМСО и метаноле, незначительно растворимы в CH_3CN и $CHCl_3$, и нерастворимы в ТГФ и этиловом эфире.

Контроль молекулярного веса полимеров CD Соединение **4** (после осаждения метанолом) (56,2 мг, 0,0419 ммоль) и ПЭГ-DiSPA (147 мг, 0,0419 ммоль) были высушены в вакууме в течение 4-8 ч. К смеси был добавлен сухой ДМСО (1,1 мл) в присутствии аргона. После 10 минут перемешивания, в присутствии аргона был добавлен ДИЭА (16 мкл, 2,2 экв). Часть раствора для полимеризации (150 мкл) была удалена и осаждена эфиром при выбранных моментах времени (2 ч, 18 ч, 43 ч, 70 ч, 168 ч и 288 ч). Значения MW осажденных полимеров были определены, как это указано выше.

B. Синтез поли(CDDЦис-PA-PEG)-CPT конъюгатов (HGGG6, LGGG10, HG6, HGGG10).

Схема XXXIX



Синтез поли(CDDЦис-PA-ПЭГ)-ГлиГлиГли-CPT (**HGGG6**) Соединение **36e** (1,37 г, 0,30 ммоль повторяющейся единицы) было растворено в сухом ДМСО (136 мл). Смесь была подвергнута перемешиванию в течение 10 минут. Соединение **12** (419 мг, 0,712 ммоль, 2,36 экв), ДИЭА (0,092 мл, 0,712 ммоль, 2,36 экв), EDC (172 мг, 0,903 ммоль, 3 экв) и NHS (76 мг, 0,662 ммоль, 2,2 экв) были добавлены к раствору полимера и перемешаны в течение примерно 15 ч. Полимер был осажден этиловым эфиром (1 л). Эфир был выветрен, и преципитат был осажден CH_3CN (3 × 100 мл). Преципитат был растворен в воде 600 мл. Некоторые нерастворенные твердые вещества были профильтрованы через фильтры 0,2 мкм. Раствор был диализирован с использованием мембраны 25000 MWCO (Spectra/Por 7) в течение 10 ч при 10-15 °C в воде DI. Вода для диализа менялась каждые 60 минут. Раствор конъюгата полимер-препарат был стерилизован путем пропускания через фильтры 0,2 мкМ.

Раствор был лиофилизирован для получения твердого желтого вещества **HGGG6** (1,42 г, 85% выход).

Синтез поли(CDDЦис-РА-ПЭГ)-ГлиГлиГли-СРТ (**LGGG10**) Конъюгация соединения **12** с **36f** проводилась таким же самым образом, что и для получения **HGGG6**, за исключением того, что данный конъюгат был диализирован с использованием мембраны 10000 MWCO (Spectra/Por 7) вместо мембраны 25000 MWCO. Выход **LGGG10** составил 83%.

Синтез поли(CDDЦис-РА-ПЭГ)-Гли-СРТ (**HG6**) Конъюгация соединения **11** с **36e** проводилась таким же самым образом, что и для получения **HGGG6.** Выход **HG6** составил 83%.

Синтез поли(CDDЦис-РА-ПЭГ)-ГлиГлиГли-СРТ (**HGGG10**) Соединение **36e** (1,5 г, 0,33 ммоль повторяющейся единицы) было растворено в сухом ДМСО (150 мл). Смесь была подвергнута перемешиванию в течение 10 минут. Соединение **12** (941 мг, 1,49 ммоль, 4,5 экв), ДИЭА (0,258 мл, 1,49 ммоль, 4,5 экв), EDC (283 мг, 1,49 ммоль, 4,5 экв) и NHS (113 мг, 0,99 ммоль, 3 экв) были добавлены к раствору полимера и перемешаны в течение примерно 24 ч. К раствору для конъюгации было добавлено другое количество EDC (142 мг, 0,75 ммоль, 2,3 экв) и NHS (56 мг, 0,5 ммоль, 1,5 экв). Полимер был подвергнут перемешиванию в течение дополнительных 22 ч. Рабочая процедура была такой же, как и для синтеза **HGGG6**. Выход **HGGG10** составил 77%.

Определение wt% СРТ в конъюгатах Маточные растворы **HGGG6**, **LGGG10**, **HG6** и **HGGG10** были приготовлены при концентрации 10 мг/мл в ДМСО. Аликвота соответствующего маточного раствора была разведена в 100 мкг/мл с использованием 1 N NaOH. СРТ был полностью гидролизирован в таком основном растворе и трансформирован в свою карбоксилатную форму в течение 2 ч при комнатной температуре. Аликвота данного раствора была разведена до 10 мкг/мл с использованием 8,5% H_3PO_4, и карбоксилатная форма СРТ была трансформирована в свою лактонную форму. 30 мкл такого раствора было использовано для ВЭЖХ. Площадь пика лактонной формы СРТ была интегрирована и сопоставлена со стандартной кривой.

Соединения **11** и **12** были конъюгированы с **36e** или **36f** (Таблица 2) с использованием стандартных способов. По причине нестабильности эфирного линкера соединений **11** и **12** в водном растворе, конъюгацию проводили в безводном ДМСО в присутствии аргона. Для

депротонирования солей ТФА соединений **11** и **12** для облегчения связывания необходимо было органическое основание. Для конъюгации полимера с соединением **12**, процент нагрузки препаратом по весу (wt%) составил примерно 6-10%. Теоретический максимум нагрузки препаратом составил примерно 13% с использованием ПЭГ с MW 3400 Да; максимальные значения могут быть повышены путем снижения MW сегментов ПЭГ. Растворимость всех конъюгатов в воде или ФСБ была больше 200 мг/мл (эквивалентно 12-20 мг СРТ/мл для нагрузки препаратом 6-10 wt%, соответственно). Детали для **HGGG6**, **LGGG10**, **HG6** и **HGGG10** обобщены в Таблице 3.

Таблица 3. Свойства конъюгатов полимер-СРТ.

Конъюгат[a]	M_w исходного полимера (x 10^{-3})	M_w/M_n[b]	Линкер	СРТ (wt%)
HGGG6	97	1,7	триглицин	6,1
LGGG10	35	1,6	триглицин	10,2
HG6	97	1,7	глицин	6,8
HGGG10	97	1,7	триглицин	9,6

[a]Сокращения: **H** = Высокая M_w полимера (97 кДа), **L** = Низкая M_w полимера (35 кДа), **GGG** = линкер триглицин, **G** = линкер глицин, **6** = нагрузка препаратом примерно 6 wt%, **10** = нагрузка препаратом примерно 10 wt%.

[b] Полидисперсность полимера, измеренная способом рассеивания света(26)

C. Высвобождение СРТ из HGGG6 и HG6

Высвобождение СРТ в ФСБ **HGGG6** и **HG6** были приготовлены в концентрации 1 мг/мл в ФСБ(1×, pH 7,4). 100 мкл аликвота раствора была перенесена в пробирку Эппендорфа 1,5 мл и инкубировали при 37 °C. Инкубированные образцы были погашены при установленных временных интервалах и хранили при -80 °C до момента проведения анализа. Каждый раствор был разведен 8,5% H_3PO_4 до общего объема 5 мл в мерной колбе. 30 мкл такого раствора было использовано для ВЭЖХ. Площадь пика лактонной формы СРТ была интегрирована и сопоставлена со стандартной кривой.

Анализ на высвобождение СРТ из **HGGG6** и **HG6** в ФСБ, содержащем ацетилхолинэстеразу (эстераза, 100 ед/мл), в буфере KH_2PO_4 (pH 6,1, 0,1 М) и в буфере

KH_2PO_4 (pH 6,1, 0,1 M), содержащем катепсин B (цистеинпротеиназа, 200 *мк*M, преактивированная на льду в течение 30 минут в таком буфере, содержащем 2 мМ DTT и 1 мМ ЭДТА) проводили таким же самым способом, описанным для ФСБ выше.

Высвобождение CPT в плазме человека Аликвота маточного раствора **HGGG6** и **HG6** была разведена с получением финальной концентрации 0,5 мг/мл в ФСБ (1×, pH 7,4). Такой раствор был добавлен к лиофилизированному порошку плазмы человека для 100% восстановления плазмы человека до рекомендованного количества. Раствор был разделен на равные объемы (250 мкл) в пробирки Эппендорфа 1,5 мл, инкубирован при 37 °C с остановкой в выбранной временной точке. Образцы хранили при –80 °C до момента проведения анализа. Образцы были разделены от плазмы с использованием колонок для твердофазной экстракции. Кассета для твердофазной экстракции (Oasis HLB 1cc кассета производства Waters) была предварительно подготовлена в 1 мл ацетонитрила и затем в 1 мл 8,5% H_3PO_4 перед загрузкой. Образцы были подкислены равным объемом 8,5% H_3PO_4 перед загрузкой. После того, как раствор для подкисления был загружен в кассету, носитель был промыт 3 × 1 мл воды. Высвобожденный конъюгат CPT и полимера был элюирован 3 × 1 мл смеси раствора ацетонитрила и буфера калия фосфата (pH 4,1) (60/40 о/о). Элюированный раствор был разведен до общего объема 5 мл в мерной колбе 5 мл. 30 мкл такого раствора было использовано для ВЭЖХ. Площадь пика лактонной формы CPT была интегрирована и сопоставлена со стандартной кривой.

Высвобождение CPT из **HGGG6** и **HG6** в ФСБ, содержащем 4% плазмы человека (ФСБ/восстановленный раствор плазмы человека = 96/4 (о/о)), мышиной плазме и в восстановленном растворе альбумина человека (раствор ФСБ) проводилось таким же самым способом, который описан выше для чистой плазмы человека.

В ФСБ (1×, pH 7,4) период полужизни ($t_{1/2}$) для высвобождения CPT из **HG6** и **HGGG6** составил 59 ч и 32 ч, соответственно. В присутствии 4% плазмы человека период полужизни снижался до 25 ч и 22 ч, соответственно, и в 100% плазме человека («HP») период полужизни снижался до 1,7 ч и 1,6 ч, соответственно, и в 100% мышиной плазме («MP») период полужизни снижался до 2,6 ч и 2,2 ч, соответственно. Скорости высвобождения CPT из **HG6** и **HGGG6** в присутствии альбумина («Alb») или ацетилхолинэстеразы («Ac Cho») имели такой же порядок величин, что и для ФСБ. В буферном растворе при pH ниже ФСБ (pH 6,1)

с/без фермента катепсин В (активен при pH 6,1), менее чем 50% общего конъюгированного CPT было высвобождено из **HG6** и **HGGG6** в течение периодов времени до 144 ч (Таблица 4).

Таблица 4. Период полужизни ($t_{1/2}$, в ч) высвобождения CPT из **HG6** и **HGGG6**[a]

Конъюгат	ФСБ[b]	4% HP[c]	HP[d]	MP[e]	Alb[f]	Ac Cho[g]	pH 6,1 буфер[h]	Кат В (pH 6,1)[i]
HG6	59	25	1,7	2,6	62	33	>144	>144
HGGG6	32	22	1,6	2,2	73	43	>144	>144

[a] $t_{1/2}$ определяется как время (в часах) для высвобождения половины от общего конъюгированного CPT. Сокращения: HP обозначает плазму человека, MP обозначает мышиную плазму.

[b] pH 7,4 ФСБ 1x буфер.

[c] Восстановленная плазма человека, смешанная с ФСБ (о/о = 4/96).

[d] Восстановленная плазма человека

[e] Свежая мышиная плазма

[f] В восстановленном ФСБ буфере человеческого альбумина

[g] В присутствии ФСБ раствора ацетилхолинэстеразы (100 единиц/мл).

[h] pH 6,1 фосфатный буфер (0,1M)

[i] pH 6,1 фосфатный буфер в присутствии катепсина В

Высвобождение CPT в растворе при различных значениях pH.

HGGG6 и **HG6** были приготовлены в концентрации 1 мг/мл в буферном растворе со значениями pH, варьирующими от кислых (pH = 1,2) до основных (pH = 13,1), и инкубированными при 37 °C в течение 24 ч. Аликвота каждого раствора была разведена 8,5% H_3PO_4 до примерно 100 мкг/мл. 30 мкл такого раствора было использовано для ВЭЖХ. Площадь пика лактонной формы CPT была интегрирована и сопоставлена со стандартной кривой.

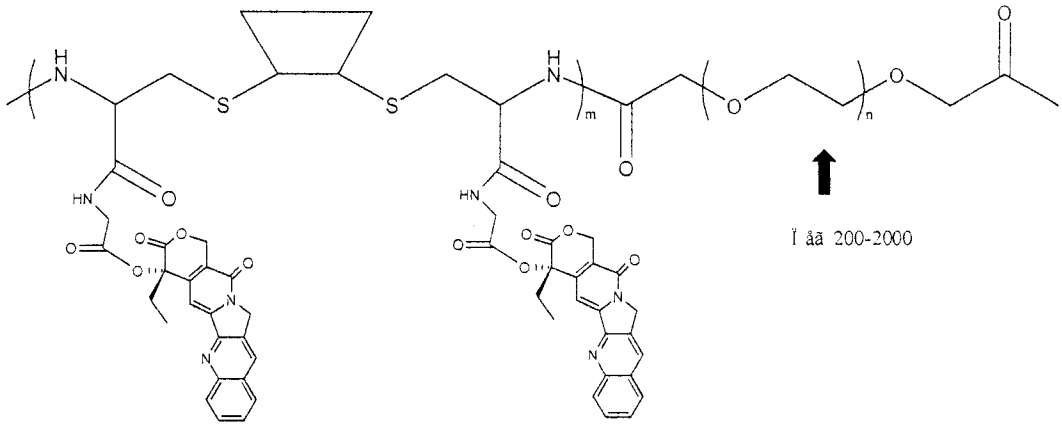
Значение pH водного раствора имело существенный эффект на скорость высвобождения CPT из **HG6** и **HGGG6**. Количества CPT, высвобожденные из **HG6** и **HGGG6** при 37 °C спустя 24 ч в буферных растворах со значениями pH, варьирующими от 1,1 до 13,1, отображены в патенте США No. 7270808. Эфирные связи глицинил-CPT в **HG6** и **HGGG6** были крайне стабильными при кислых pH (от 1,1 до 6,4), таким образом, в течение 24 ч было высвобождено менее 7% CPT.

Способы повышения процента нагрузки препаратом по весу

Способ I. Синтез CD-бисЦис-ПЭГ сополимера с короткой связью ПЭГ и его конъюгат ГлиCPT

Пример 4: Синтез CD-бисЦис-ПЭГ (короткий ПЭГ, например, ПЭГ200-ПЭГ2000) и его конъюгат CPT 42

Схема XXXXII



42

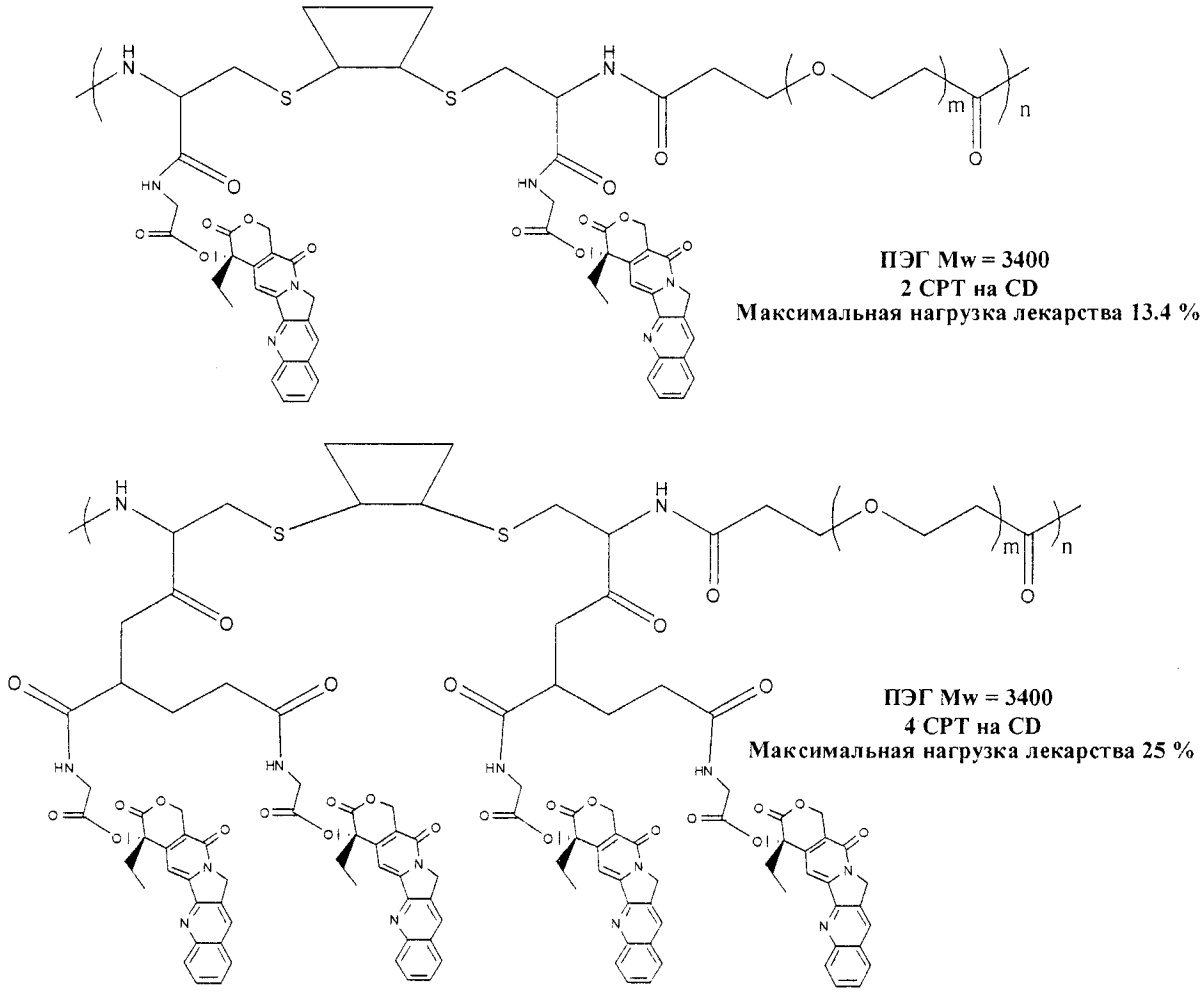
Синтез полимера и конъюгата препарата соединения **42** такой же самый, как и для соединений **36, 37 и 38**

В то время как на Схеме XXXXII показано, что препарат присоединяется во всех доступных положениях, не все положения могут прореагировать. Таким образом, частицы, включающие описанные выше конъюгаты, могут включать конъюгат, прореагированный во всех положениях, доступных для присоединения, и частицы, имеющие не все доступные для присоединения положения, содержащие препарат, например, частицы, могущие включать CPD, прореагированный в одном или ни одном положениях, имеющихся для присоединения. Таким образом, в то время как на Схеме XXXXII указано, что CPT присоединен в каждой точке присоединения с каждой субъединицей полимера, конъюгат CDP-CPT может иметь менее чем 2 молекулы CPT, присоединенные к любой заданной субъединице полимера CDP. Например, в одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-CPT включает несколько субъединиц полимера, и каждая субъединица полимера может включать независимым образом два, один или ни одного CPT, присоединенного в каждой точке присоединения субъединицы полимера. Кроме того, частицы и композиции могут включать конъюгаты CDP-CPT, имеющие два, один или ни одного CPT, присоединенного к каждой субъединице полимера конъюгата CDP-CPT, и конъюгаты также могут включать смесь конъюгатов CDP-CPT, которые могут варьировать относительно числа CPT, присоединенных в каждой точке присоединения субъединиц полимера конъюгатов в частице или композиции.

Способ II. Синтез сополимера CD-бисЦис-ПЭГ с множественными молекулами препарата на каждой стороне нагрузки.

Пример 5: Синтез CD-бисЦис-ПЭГ и его конъюгаты ГлуБис(ГлиСРТ) 43.

Схема XXXXIII



43

Соединение **36** и Глу-бис(Гли-СРТ) **17** растворяют в ДМСО. К раствору добавляют EDC (3 экв), NHS (2,2 экв) и ДИЭА (2,2 экв). CD-бисЦис-ПЭГ-Глубис(ГлиСРТ) **43** осаждают в CH_3CN и промывают этим же растворителем до тех пор, пока не будет определяться несвязанный препарат способом УФ или ТСХ. Соединение **43** высушивают при высоком вакууме. В то время как на Схеме XXXXIII показано, что препарат присоединяется во всех доступных положениях, не все положения могут прореагировать. Таким образом, частицы,

включающие описанные выше конъюгаты, могут включать конъюгат, прореагировавший во всех положениях, доступных для присоединения, и частицы, имеющие не все доступные для присоединения положения, содержащие препарат, например, частицы, могущие включать CDP, прореагированный в трех, двух, одном или ни одном положениях, имеющихся для присоединения. Таким образом, в то время как на Схема XXXXIII указано, что CPT присоединен в каждой точке присоединения с каждой субъединицей полимера, конъюгат CDP-CPT может иметь менее чем 4 молекулы CPT, присоединенные к любой заданной субъединице полимера CDP. Например, в одном варианте воплощения изобретения конъюгат CDP-CPT включает несколько субъединиц полимера, и каждая субъединица полимера может включать независимым образом четыре, три, два, один или ни одного CPT, присоединенного в каждой точке присоединения субъединицы полимера. Кроме того, частицы и композиции могут включать конъюгаты CDP-CPT, имеющие четыре, три, два, один или ни одного CPT, присоединенного к каждой субъединице полимера конъюгата CDP-CPT, и конъюгаты также могут включать смесь конъюгатов CDP-CPT, которые могут варьировать относительно числа CPT, присоединенных в каждой точке присоединения субъединиц полимера конъюгатов в частице или композиции.

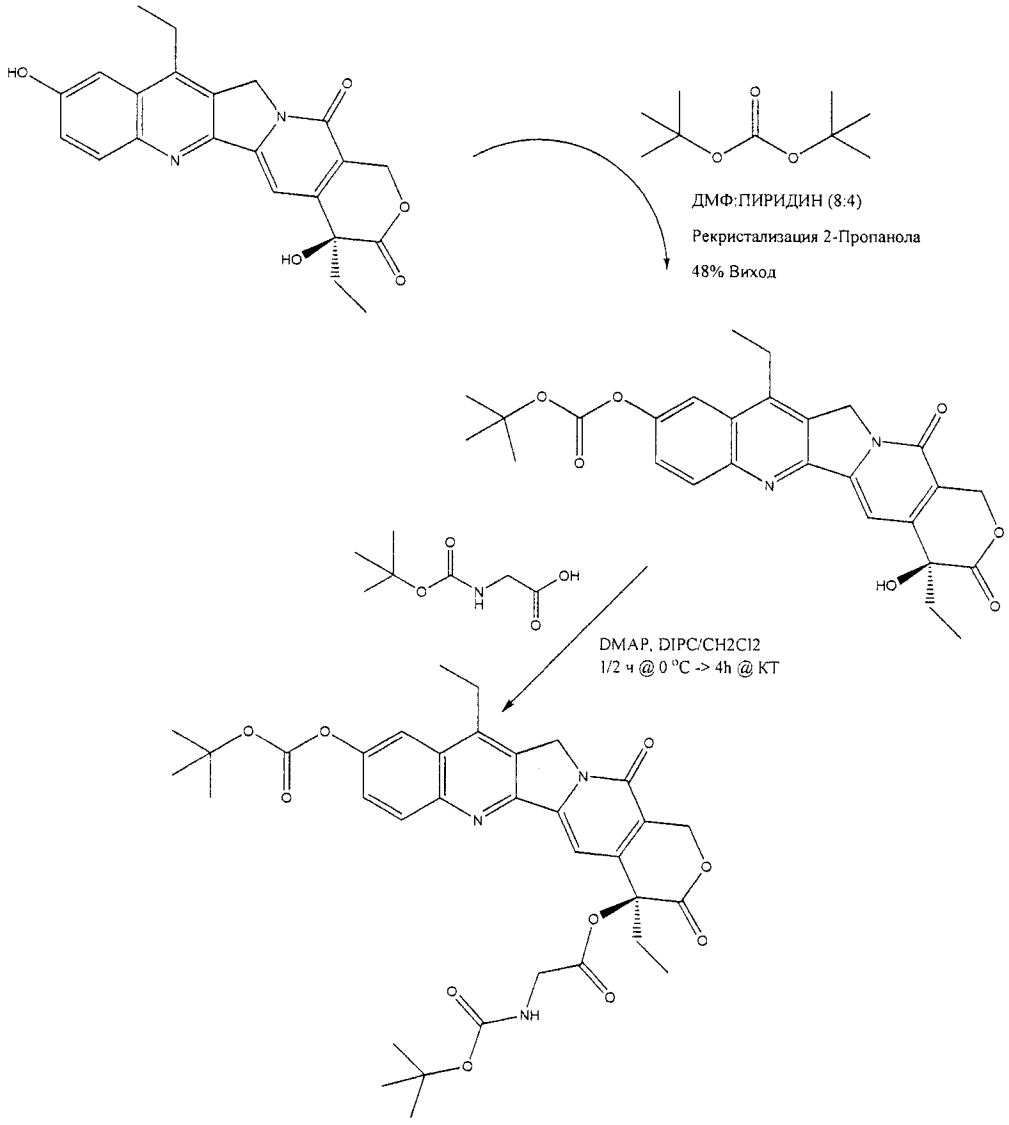
Пример 6: Синтез конъюгата CDP-Гли-SN-38

SN-38 был дериватизирован с аминокислотой глицин в положении 20-OH, как это показано на Схеме 1. Краткое описание: 20(S)-7-этил-10-гидроксикамптотецин (SN-38, 1,0 г, 2,5 ммоль) был растворен в смеси 70 мл диметилформамида (ДМФ) и 30 мл пиридина. Раствор ди-трет-бутил-дикарбонат (0,83 г, 3,8 ммоль) в 10 мл ДМФ был добавлен, и смесь была перемешана при комнатной температуре в течение ночи (12 часов). Растворитель был удален в вакууме для получения твердого желтого вещества и рекристаллизирован в кипящем 2-пропаноле (75 мл) для получения 20(s)-10-трет-бутоксикарбонилокси-7-этил-камптотецина (Boc-SN-38) в виде твердого желтого вещества (0,6 г, 48% выход).

Boc-SN-38 (0,73 г, 1,5 ммоль), N-(третбутоксикарбонил)глицин (0,26 г, 1,5 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (DMAP, 0,18 г, 1,5 ммоль) были растворены в безводном метиленхлориде (30 мл) и охлаждены до 0°C. Был добавлен 1,3-диизопропил-карбодиимид (DIPC, 0,19 г, 1,5 ммоль), и смесь была перемешана при 0°C в течение 30 минут с последующем перемешивании в течение 4 часов при комнатной температуре. Смесь была

разведена метиленхлоридом до 100 мл, дважды промыта в водном растворе 0,1N соляной кислоты (25 мл), высушена на магния сульфате, после чего растворитель был удален в вакууме. Полученное твердое вещество желтого цвета было очищено флэш-хроматографией в смеси метиленхлорид:ацетон (9:1) с последующим удалением растворителя в вакууме для получения 20-O-(N-(трет-бутоксикарбонил) глицил)-10-трет-бутоксикарбонилокси-7-этилкамптотецин (diBoc-Гли-SN-38, 640 мг, 67% выход).

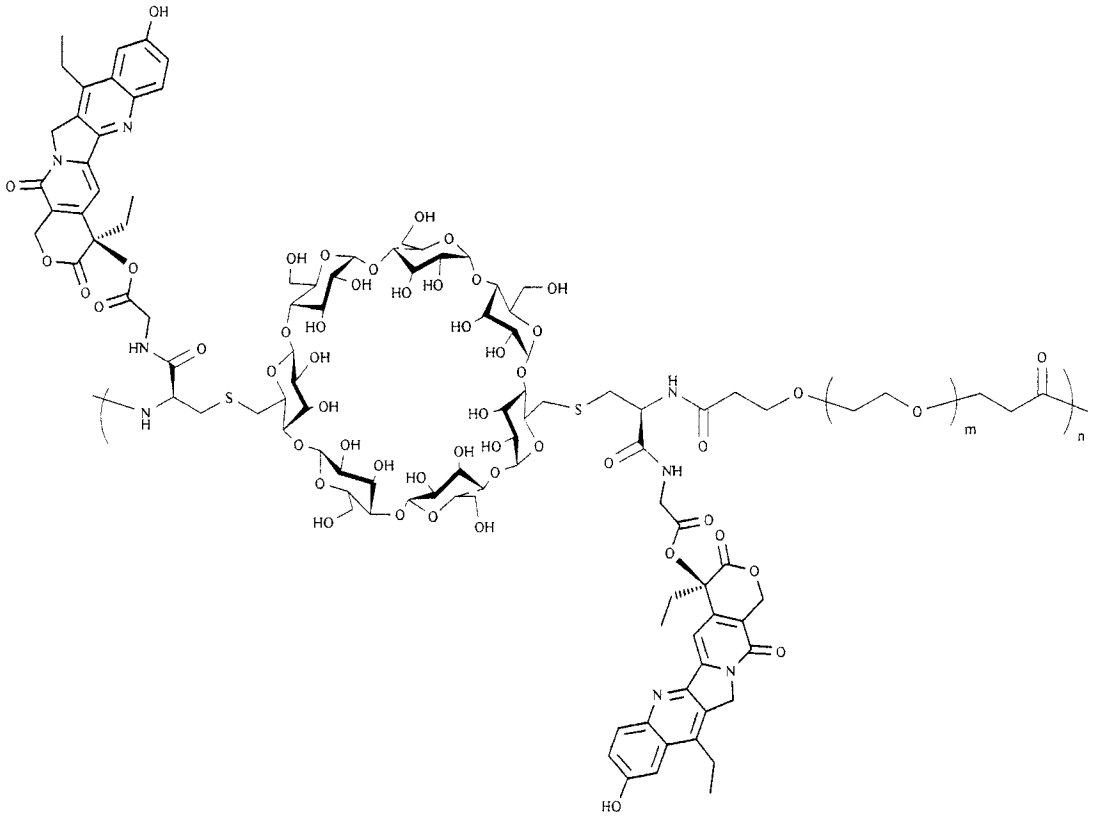
Схема 1: Дериватизация SN-38 в 20-O-(N-(трет-бутоксикарбонил) глицил)-10-трет-бутоксикарбонилокси-7-этилкамптотецин (diBOC-Гли-SN-38)



CDP был синтезирован в соответствии с представленным ранее описанием (Cheng et al. (2003) Bioconjugate Chemistry 14(5):1007-1017). diBOC-Гли-SN-38 (0,62 г, 0,77 ммоль) был подвергнут воздействию в 15 мл смеси метиленхлорид:трифторуксусная кислота (TFA) (1:1) при комнатной температуре в течение 1 ч. 20-O-трифторглицин-10-гидрокси-7-этилкамптотецин (TFA-Гли-SN-38, 0,57 г, 97% выход) был выделен в виде твердого вещества желтого цвета путем преципитации в этаноле (100 мл) с последующим двукратным промыванием в этаноле (по 30 мл), растворением в метиленхлориде и удалением растворителя в вакууме. ESI/MS ожидаемый 449,4; фактический 471,66 (M + Na).

CDP-Гли-SN-38 (поли-CD-ПЭГ-Гли-SN-38, схема 2) был синтезирован следующим образом: CDP (270 мг, 0,056 ммоль), TFA-Гли-SN-38 (70 мг, 0,12 ммоль), N-гидрокси-сукцинимид (14 мг, 0,12 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид (EDCI, 32 мг, 0,17 ммоль) были растворены в диметилформамиде (10 мл) и перемешаны в течение 4 часов при комнатной температуре. Полимер был осажден путем добавления 50 мл ацетона с последующим добавлением 50 мл диэтилового эфира. Преципитат был центрифугирован, дважды промыт с использованием 20 мл ацетона для каждого промывания и растворен в воде с подкисленным pH 3,0 с использованием соляной кислоты. Раствор полимера был диализирован в течение 24 часов относительно воды pH 3,0 с использованием мембраны для диализа 25 000 Да MWCO. Полученный раствор был лиофилизирован с получением CDP-Гли-SN-38 (180 мг, 67% выход). Полимер был проанализирован на предмет общего содержания и несвязанного SN-38 путем ВЭЖХ с использованием SN-38 в виде стандартной кривой, как это описано ранее (Cheng et al. (2003) Bioconjugate Chemistry 14(5):1007-1017). Общее содержание SN-38 составило 7,66% в/в, при этом 97,4% полимера было связано. Средний размер частиц, определенный способом динамического рассеивания света, составил 27,9 нм.

Схема 2: Структура субъединицы CDP-Гли-SN-38

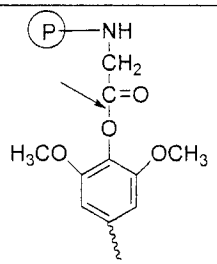
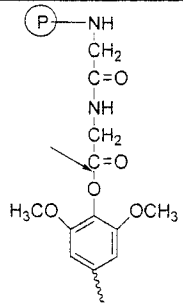
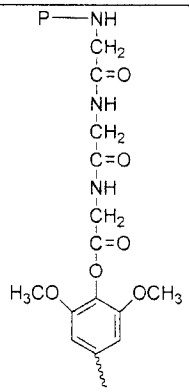


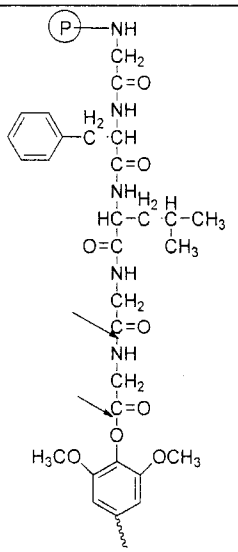
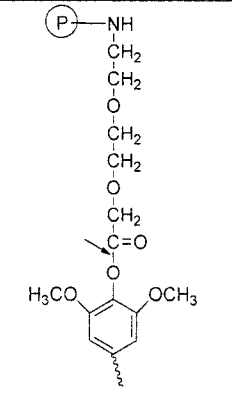
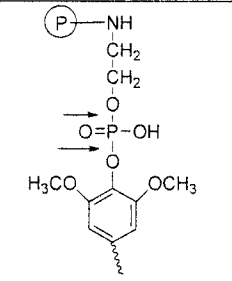
Пример 7: Синтез различных конъюгатов CDP-этопозид

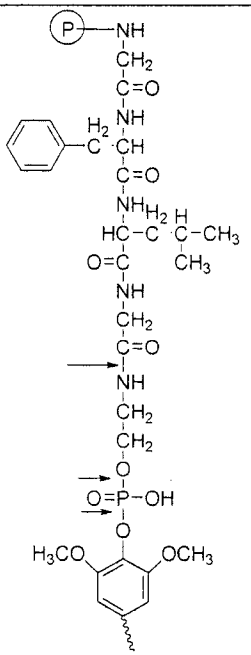
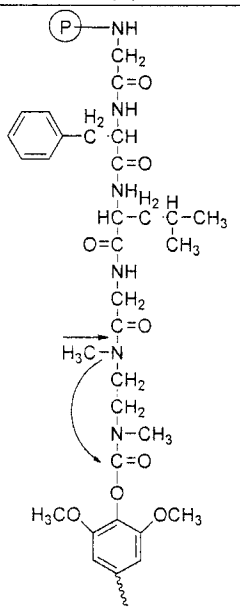
В Таблице 5 показано, что для связывания этопозида с CDP могут использоваться различные линкеры, а также предлагаются механизмы высвобождения.

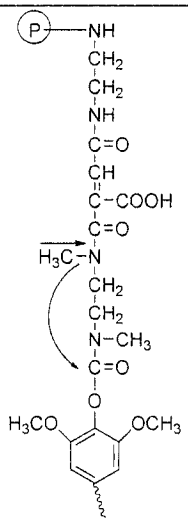
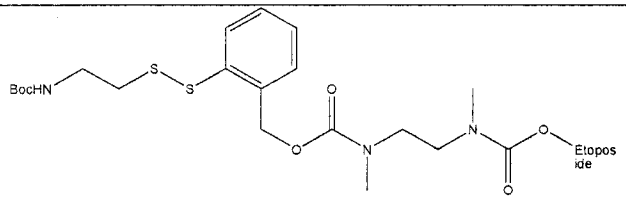
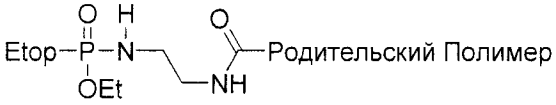
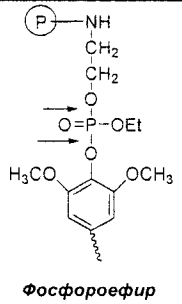
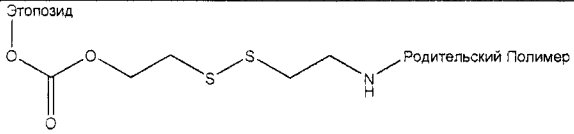
Таблица 5: Различные линкеры, которые могут использоваться для связывания этопозида с CDP

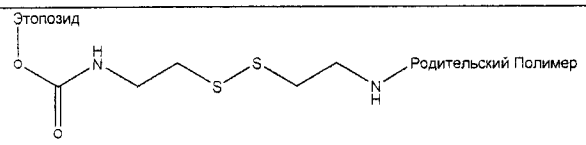
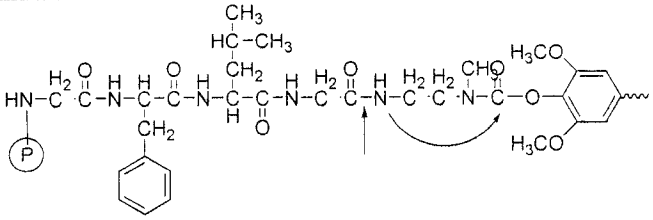
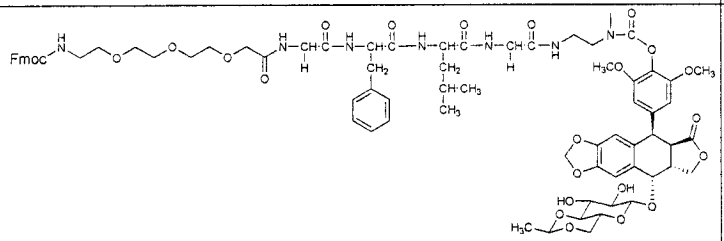
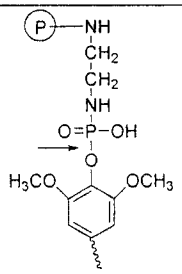
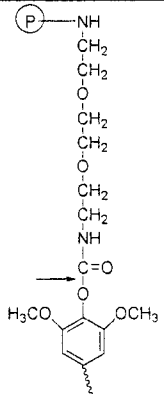
№	Структура	Код	Механизм высвобождения

1	 **(1)**	Гли эфир	Фермент, основание
2	 **(2)**	ГлиГли эфир	Фермент, основание
3	 **(3)**	ГлиГлиГли эфир	Фермент, основание

4	 **(4)**	GFLG-Гли-эфир	Фермент (Катепсин) – основание
5	 **(5)**	Мини-ПЭГ эфир	Фермент, основание
6	 **(6)**	Фосфо-эфир	Фермент, основание

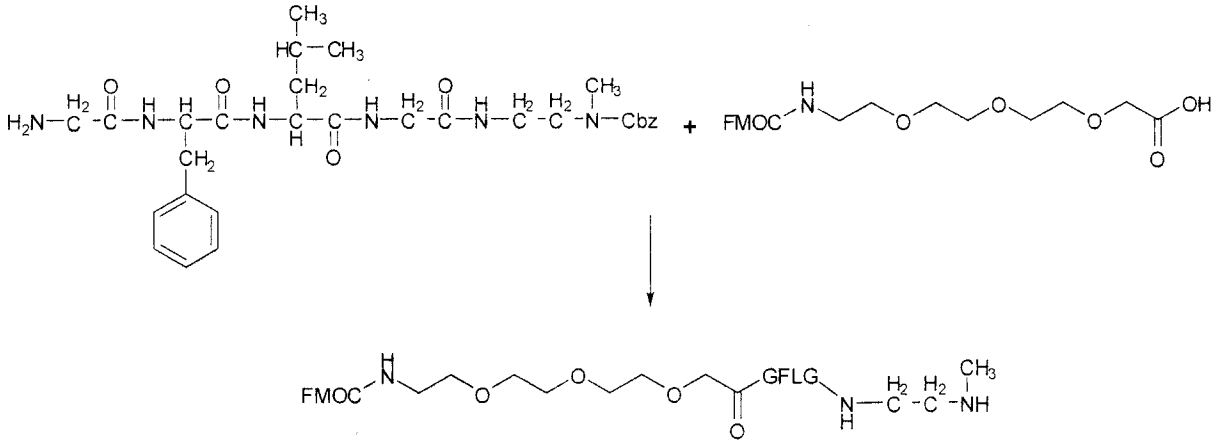
7	 (7)	GFLG Фосфо-эфир	Фермент (Катепсин), основание
8	 (8)	GFLG-дмеда-карбамат	Фермент

9	 (9)	Цис-акотинил-меда-карбамат	Кислота
10		Дисульфид-дмеда-карбамат	Окислительно-восстановительный с замедленным высвобождением (1,6 элиминация с последующей циклизацией)
11		Фосфоро-амид (FY23)	Основание, фермент (фосфатаза)
12	 ***Фосфороефир***	Фосфоро-эфир	Фермент, основание
13		Дисульфид-карбонат	Окислительно-восстановительный с замедленным высвобождением (циклизация)

14		Дисульфид-карбамат	Окислительно-восстановительный с замедленным высвобождением (циклизация)
15	 (2)	GFLG-мета-карбамат (FY24)	Фермент (Катепсин) с медленным высвобождением (циклизация)
16		Мини-ПЭГ-GFLG-мета-карбамат (FY25)	Фермент (Катепсин) с медленным высвобождением (циклизация)
17		EDA-этопофос (FY21, FY22)	Основание, фермент (фосфатаза)
18	 (4) *Карбамат*	Мини-ПЭГ-карбамат (FY20)	Основание, ферментивный

Синтез CDP-ПЭГ-GFLG-MEDA-ETOP (Таблица 5, no. 16)

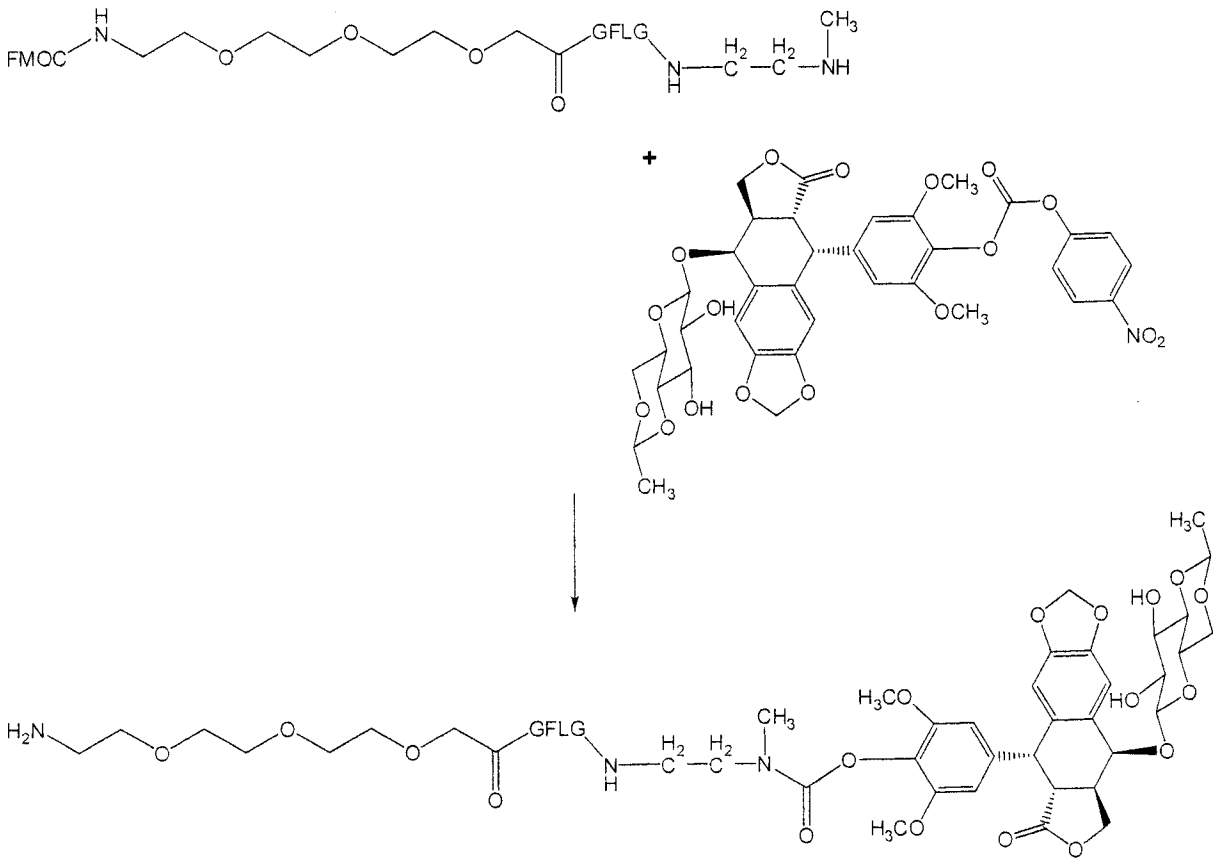
Синтез FMOC-ПЭГ-GFLG-MEDA



Fmoc-ПЭГ-уксусная кислота (5,7 г, 13 ммоль), HBTU (4,9 г, 13 ммоль), HOBT (2,0 г, 13 ммоль) и ДИПЭА (3,4 г, 26 ммоль) были растворены в ДМФ (25 мл). GFLG-MEDA-Z (5,1 г, 8,8 ммоль) было растворено в ДМФ (13 мл) и ДИПЭА (3,7 г, 29 ммоль) и добавлено к полученному ранее раствору. Реакционная смесь была перемешана в течение 1,5 ч при комнатной температуре. ДМФ был удален при пониженном давлении, и полученный остаток был растворен в 200 мл CH_2Cl_2, раствор был дважды промыт с использованием 0,1 N HCl (200 мл) с последующим промыванием водой (200 мл). Затем он был высушен в присутствии $MgSO_4$, и CH_2Cl_2 был удален в вакууме с получением неочищенного продукта. Продукт затем был очищен колоночной флэш-хроматографией с получением твердого белого вещества FMOC-ПЭГ-GFLG-MEDA-Z (6,2 г, 72 %).

FMOC-PEG-GFLG-MEDA-Z (3,0 г, 3,0 ммоль) был растворен в CH_2Cl_2 (60 мл) 0,2 M 2-бром-1,3,2-бензодиоксаборол (2,4 г, 12 ммоль). Реакционная смесь была подвергнута перемешиванию при комнатной температуре в течение ночи. Реакция была остановлена путем добавления MeOH (10 мл). Растворители были удалены в вакууме. Полученный остаток был растворен в небольшом количестве метанола и осажден в холодном диэтиловом эфире с получением продукта (2,6 г, >99%). ESI/MS (m/z) ожидаемый 860,01; фактический 882,76 [M + Na].

Синтез ПЭГ-GFLG-MEDA-ETOP

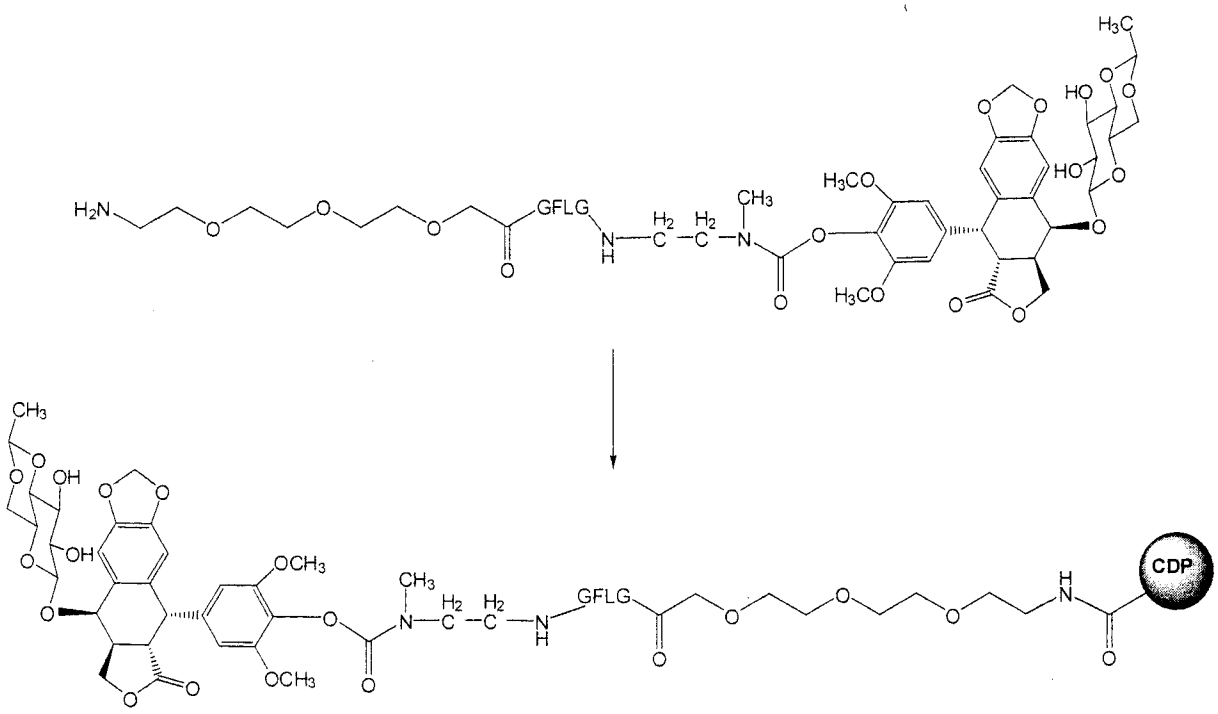


FMOC-ПЭГ-GFLG-MEDA (2,6 г, 2,8 ммоль), Etop-NP (2,7 г, 3,6 ммоль), ДИПЭА (0,70 г, 5,5 ммоль) и DMAP (34 мг, 0,28 ммоль) было растворено в ДМФ (60 мл) и перемешано в течение 1,5 ч при 60° С. ДМФ был удален в вакууме. Полученный остаток был растворен в CH_2Cl_2 (150 мл). Затем он был промыт дважды в 0,1 N HCl (150 мл) с последующим промыванием водой (150 мл). Продукт был высушен в присутствии $MgSO_4$ и восстановлен в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт был очищен колоночной флэш-хроматографией с получением твердого белого вещества FMOC-ПЭГ-GFLG-MEDA-ETOP (3,2 г, 80%). ESI/MS (m/z) ожидаемый 1474,6; фактический 1497,16 [M + Na].

FMOC-ПЭГ-GFLG-MEDA-ETOP (100 мг, 0,068 ммоль) был растворен в 1,2 мл 20% пиперидина в ДМФ. Реакционная смесь была перемешана в течение 3 минут при комнатной

температуре. Продукт был осажден в диэтиловом эфире (50 мл) и промыт с получением продукта (60 мг, 70%). ESI/MS (m/z) ожидаемый 1252,32; фактический 1274,87 [M + Na].

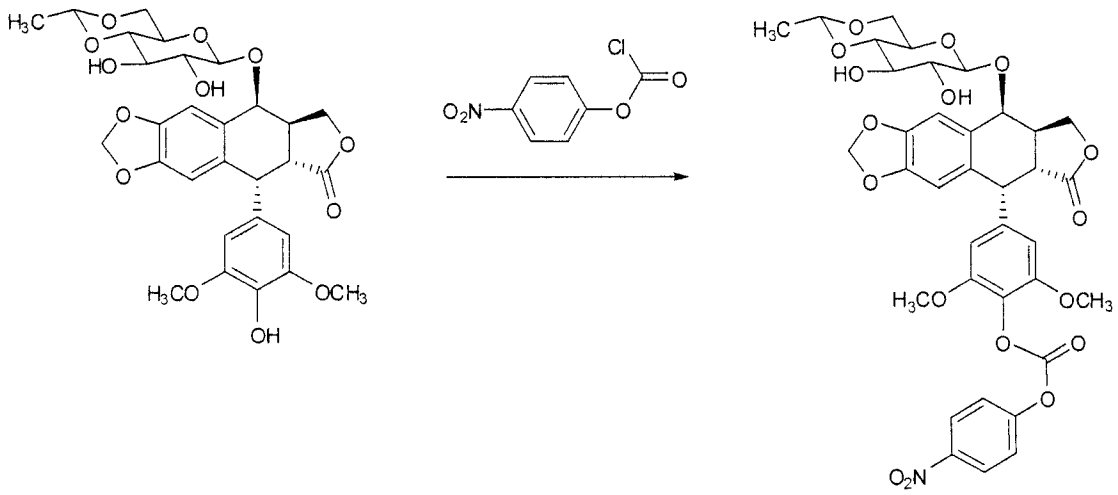
Синтез CDP-ПЭГ-GFLG-MEDA-ETOP



Полимер на основе циклодекстрина (CDP) (1,8 г, 0,36 ммоль) был растворен в сухом ДМФ (35 мл). Смесь была перемешана до полного растворения. В полученный раствор было добавлено ДИПЭА (0,94 г, 7,3 ммоль), EDC (0,70 г, 3,6 ммоль) и NHS (420 мг, 3,6 ммоль). ПЭГ-GFLG-MEDA-ETOP (1,4 г, 1,1 ммоль) был растворен в ДМФ (10 мл) и добавлен к раствору полимера. Раствор был подвергнут перемешиванию в течение 4 ч, а затем полимер был осажден в этилацетате (150 мл). Преципитат был растворен в ДМФ (15 мл) и осажден в ацетоне (75 мл). Осажденный продукт был растворен в воде при pH 4 (80 мл). Раствор был диализирован с использованием мембраны 25K MWCO (Spectra/Por 7) в течение 24 ч. Продукт был профильтрован через фильтры 0,2 мкм (Nalgene) и лиофилизирован с получением белого твердого вещества (1,1 г, 61%). Нагрузка этопозидом была определена как 10% в/в с использованием спектроскопии при УФ и видимом свете при 283 нм.

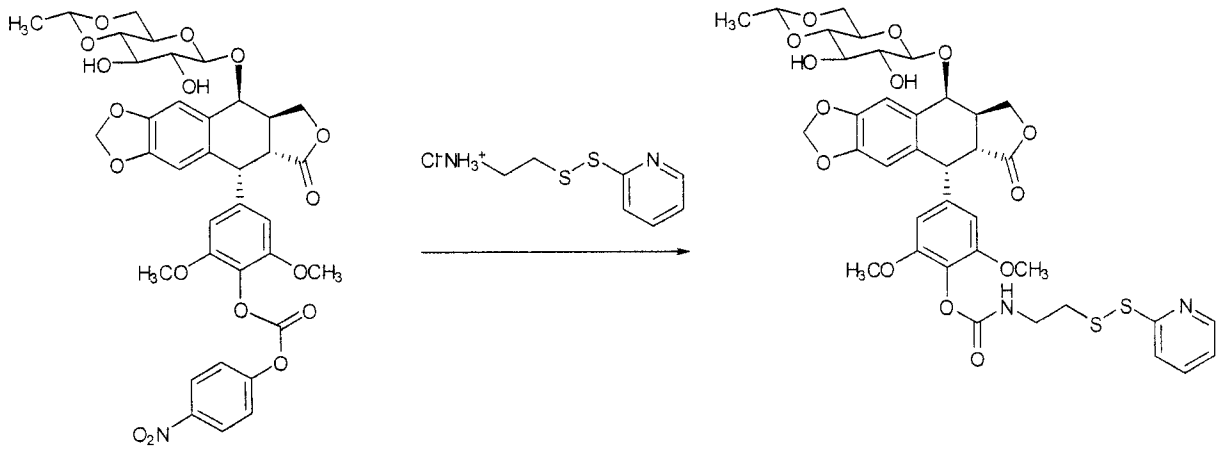
Синтез CDP-карбамат-S-S-этопозид (Таблица 5, no. 14)

Синтез 4-нитрофенил карбонатного эфира этопозида



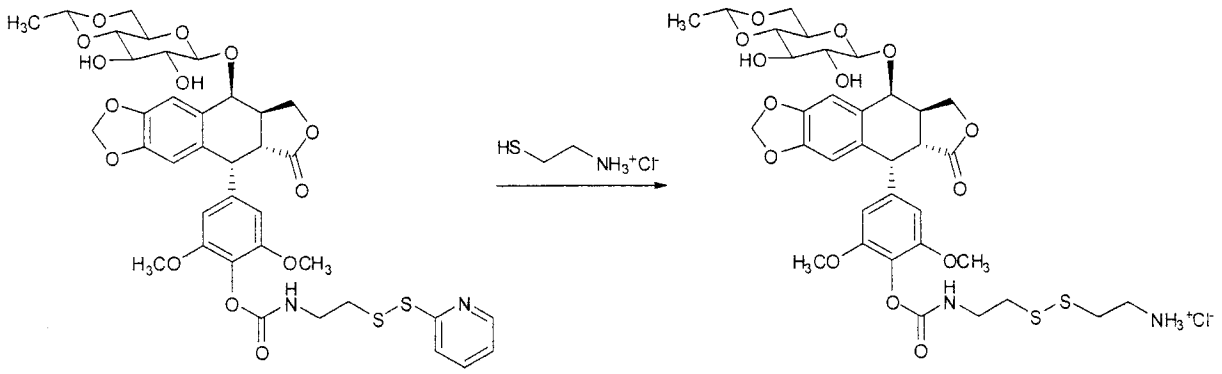
В сухой круглодонной колбе объемом 100 мл был растворен этопозид (1,0 г, 1,7 ммоль) и TEA (2,5 г, 25 ммоль) в безводном THF (35 мл). К этому раствору по капле в течение 30 минут было добавлено 4-нитрофенил хлорформиат (0,39 г, 1,95 ммоль) в безводном THF (15 мл). Реакционная смесь была перемешана в течение дополнительных 2 ч при комнатной температуре. Смесь была профильтрована и сконцентрирована при пониженном давлении с получением твердого желтого вещества. Твердое вещество было очищено колоночной флэш-хроматографией с получением светло-желтого твердого вещества (0,75 г, 59%).

Синтез 4-пиридилтиолцистеаминкарбамата этопозида



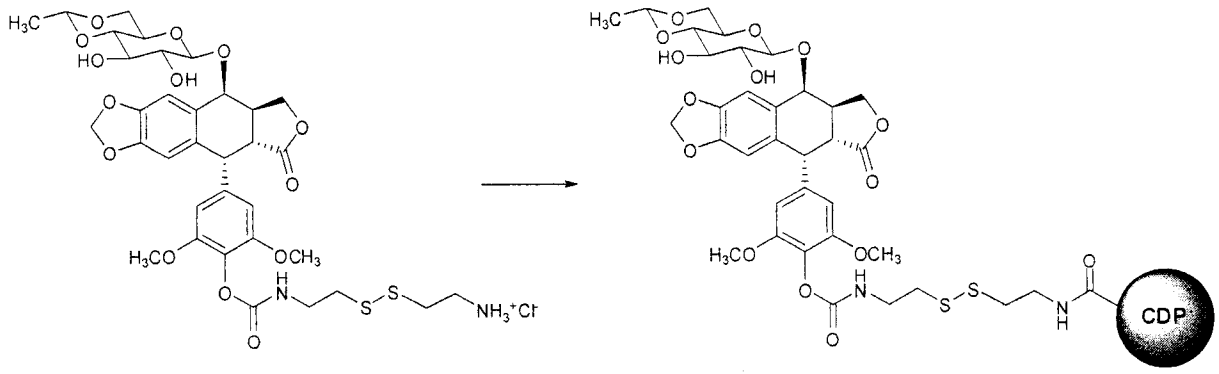
В сухой круглодонной колбе объемом 25 мл в ДМФ (5 мл) были растворены 4-нитрофенил карбонатный эфир этопозида (100 мг, 0,13 ммоль), 4-пиридилтиолцистеамина гидрохлорид (35 мг, 0,16 ммоль) и ДИПЭА (34 мг, 0,27 ммоль). Реакционная смесь была перемешана в течение 15 ч при комнатной температуре. ДМФ был удален при пониженном давлении с получением светло-желтого твердого вещества. Был добавлен CH_2Cl_2 (25 мл), и продукт был промыт дважды в 0,1 N HCl (10 мл). Затем продукт был высушен в присутствии $MgSO_4$ и сконцентрирован с получением светло-желтого твердого вещества. Твердое вещество было очищено колоночной флэш-хроматографией с получением светло-желтого твердого вещества (51 мг, 48%).

Синтез цистамина карбамата этопозида



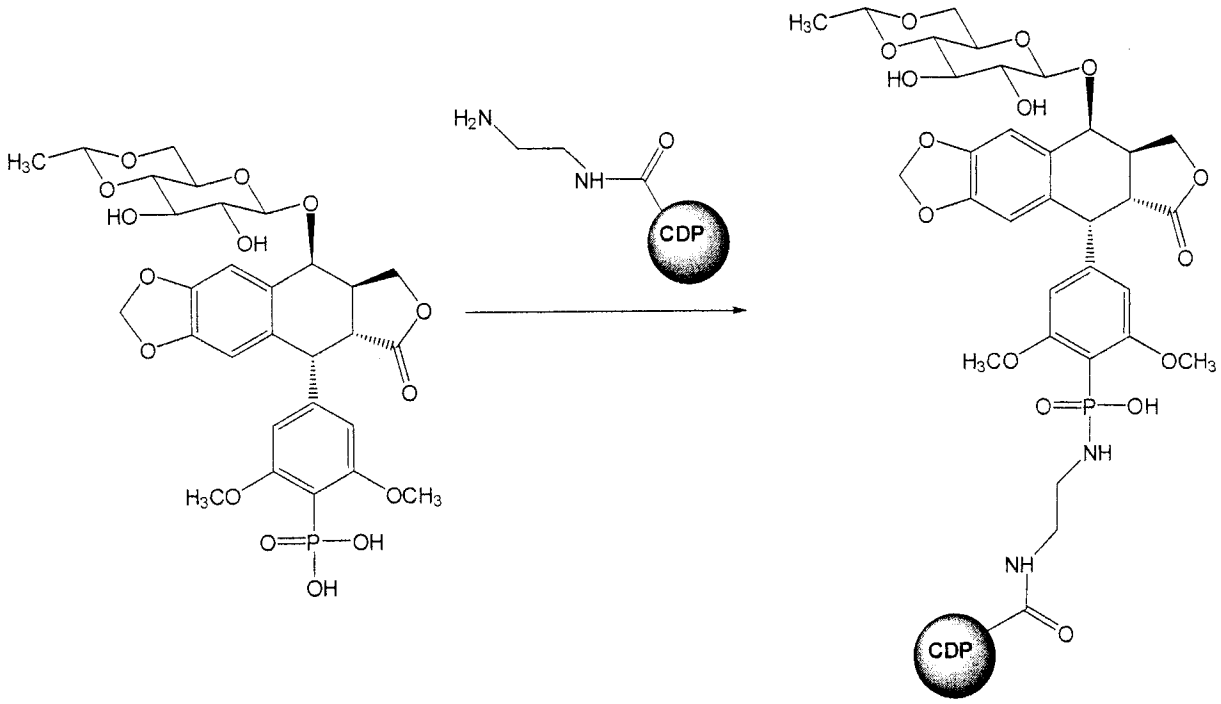
В сухой круглодонной колбе объемом 10 мл в MeOH (2 мл) были растворены 4-пиридилтиолцистеамина карбамат этопозида (50 мг, 0,0625 ммоль) и цистеамина гидрохлорид (6,4 мг, 0,057 ммоль). Смесь была перемешана в течение 1 ч при комнатной температуре. Раствор был сконцентрирован в вакууме, и для осаждения белого твердого вещества был добавлен диэтиловый эфир (5 мл). Раствор был профильтрован и повторно растворен в MeOH (0,5 мл) и осажден в CH_2Cl_2 (15 мл). Твердое вещество было профильтровано и высушено в вакууме с получением белого твердого вещества. Затем продукт был очищен препаративной ВЭЖХ с получением белого твердого вещества (19 мг, 38%). ESI/MS (m/z) ожидаемый 767,84; фактический 767,29 $[M]^+$.

Синтез CDP-карбамат-S-S-этопозида



CDP (96 мг, 0,020 ммоль) был растворен в сухом *N,N*-диметилформамиде (2 мл). Смесь была подвергнута перемешиванию в течение 20 минут. Цистамин карбамат этопозида (35 мг, 0,044 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (5,6 мг, 0,044 ммоль), *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид (11 мг, 0,059 ммоль) и *N*-гидроксисукцинимид (5,0 мг, 0,044 ммоль) были добавлены к раствору полимера и подвергнуты перемешиванию в течение 4 часов. Полимер был осажден этилацетатом (50 мл). Преципитатбыл растворен в деионизированной воде (10 мл). Раствор был диализирован с использованием мембраны 25K MWCO (Spectra/Por 7) в течение 27 ч. Продукт был профильтрован через фильтры 0,2 мкм (Nalgene) и лиофилизирован с получением белого твердого вещества (57 г, 59%). Нагрузка этопозидом была определена как 12,5% в/в с использованием спектроскопии при УФ и видимом свете при 283 нм.

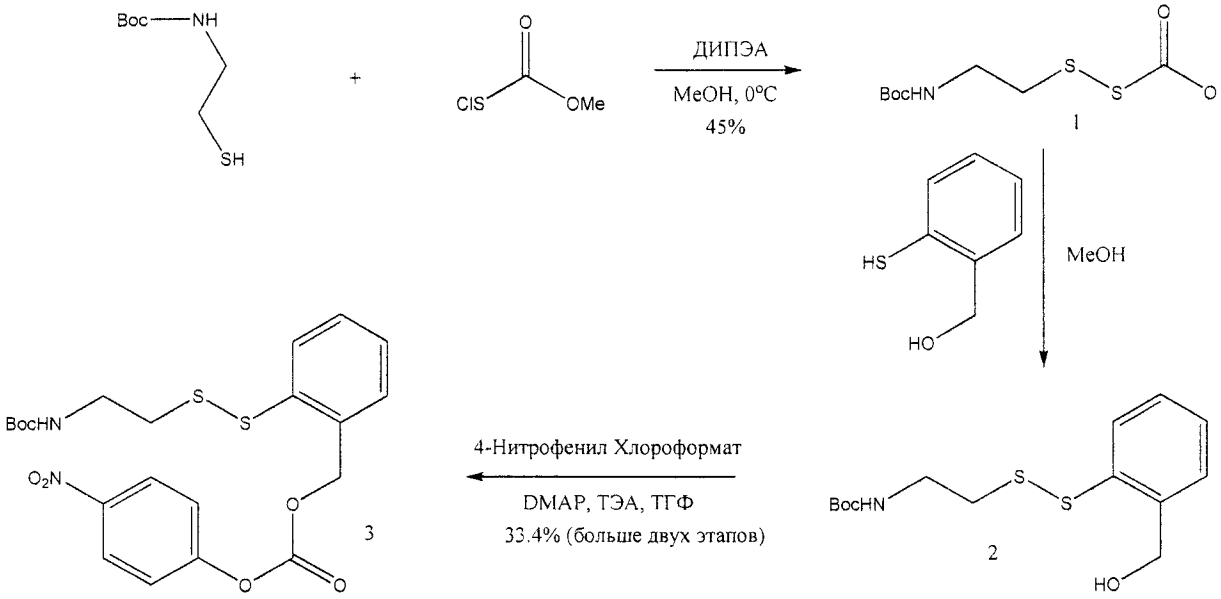
Синтез CDP-EDA-фосфоэфир-этопозид (Таблица 5, no. 17)



В круглодонной колбе объемом 100 мл в безводном ДМФ (10 мл) были растворены этопофосфат (720 мг, 1,1 ммоль), *N,N'*-диизопропилкарбодиимид (96 мг, 0,72 ммоль), N-гидроксисукцинимид (83 мг, 0,72 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (140 мг, 2,3 ммоль). Раствор был перемешан в течение 45 минут при комнатной температуре. EDA, функционализированный CDP (1,5 г, 0,60 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (160 мг, 2,3 ммоль) были растворены в безводном ДМФ (10 мл) в отдельной круглодонной колбе 100 мл. Эта реакционная смесь была добавлена к предыдущей смеси при комнатной температуре и перемешана в течение 4 ч при комнатной температуре. Смесь была сконцентрирована до 10 мл и осаждена в этилацетате (500 мл). Полимер был растворен в деионизированной воде (150 мл) и был диализирован с использованием мембраны 25K MWCO (Spectra/Por 7) в течение 26 часов. Продукт был профильтрован через фильтры 0,2 мкм (Nalgene) и лиофилизирован с получением белого твердого вещества (1,1 г, 73%). Нагрузка этопозидом была определена как 8,3% в/в с использованием спектроскопии при УФ и видимом свете при 283 нм.

Синтез BOC-S-S-DMEDA-этопозид (Таблица 5, no. 10)

Синтез линкера цистеамин-S-S-меркаптобензил карбонатного эфира (**3**)

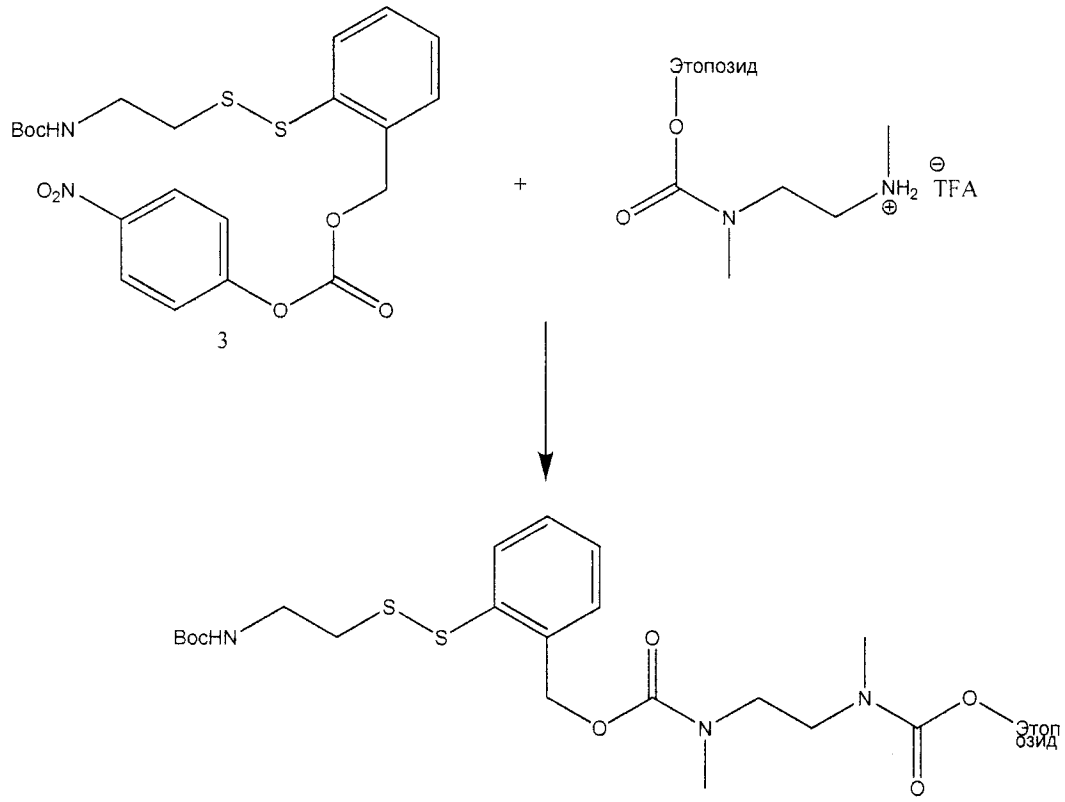


Метоксикарбонилсульфенил хлорид (2,8 г, 15,8 ммоль) был растворен в 20 мл безводного метанола в инертной атмосфере и охлажден до 0°C. К этому раствору по капле был добавлен TBOC-цистеамин (2,0 г, 15,8 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (ДИПЭА, 2,75 мл, 15,8 ммоль), растворенный в 20 мл метанола, при перемешивании при 0°C. Реакционная смесь была перемешана при 0°C в течение 2 ч. Растворитель был удален в вакууме, и полученная жидкость была очищена колоночной флэш-хроматографией в метиленхлориде с получением промежуточного вещества **1** (2,2 г, 52% выход). ESI MS ожидаемый: 267,06 Фактический: 290,28 (m + Na).

К раствору соединения **1** (1,2 г, 4,5 ммоль), растворенному в 5 мл безводного метанола, был добавлен раствор 2-меркаптобензилового спирта (519,5 мкл, 4,5 ммоль) в 5 мл метанола и подвергнуто перемешиванию в течение 2 часов при комнатной температуре с получением твердого вещества желтого цвета, содержащего промежуточное неочищенное вещество **2** (ESI MS ожидаемый: 315,1, фактический: 337,9 (M + Na).

Неочищенное промежуточное вещество 1 (1,36 г, примерно 4,3 ммоль), диметиламинопиридин (DMAP, 50 мг) и триэтиламин (ТЭА, 1,2 мл, 8,6 ммоль) были растворены в 30 мл безводного тетрагидрофурана (THF). По капле при перемешивании в инертной атмосфере был добавлен 4-нитрофенил хлороформиат (1,75 г, 8,6 ммоль), растворенный в 20 мл THF, и реакционная смесь перемешивалась в течение ночи при комнатной температуре. Реакционная смесь была сконцентрирована с получением твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество было разведено до объема в 25 мл метиленхлорида и промыто с использованием 2 x 15 мл 0,1 N соляной кислоты в воде с последующим промыванием 2 x 15 мл насыщенного натрия бикарбоната в воде. Органический слой был высушен в присутствии магния сульфата, и растворитель был выпарен в вакууме с получением твердого желтого вещества, которое было очищено флэш-хроматографией в смеси этилацетат:гексаны 4:1,5 с получением линкера с защитой BOC цистеамин-S-S-меркаптобензил 4-нитрофенил карбонатный эфир **3** в виде желтой жидкости (721 мг, 33,4% выход). ESI MS ожидаемый: 480; фактический: (спектр MS не мог быть определен, и это было указано в NB).

Синтез BOC-S-S-DMEDA-этопозид (Таблица 5, #10)



BOC-защищенный диметил-этилендиамин (DMEDA-BOC, 1,12 г, 5,97 ммоль), этопозида карбонат (3,0 г, 3,98 ммоль), ДИПЭА (1,36 мл, 7,96 ммоль) и DMAP (486 мг, 3,98 ммоль) в 60 мл безводного ДМФ были перемешаны в инертной атмосфере в течение 110 минут при 60 °C. Растворитель был выпарен в вакууме, и маслянистый остаток был разведен в 25 мл метиленхлорида. Органическая фаза была промыта с использованием 2 x 15 мл 0,1 N соляной кислоты в воде и высушена в присутствии магния сульфата. Растворитель был выпарен в вакууме с получением светло-желтого твердого вещества. Твердое вещество было дополнительно очищено флэш-хроматографией в смеси метиленхлорид:ацетон с получением чистого (единственный пик на ВЭЖХ) BOC-DMEDA-этопозида в виде белого твердого вещества (2,53 г, 79% выход). ESI/MS ожидаемый 802,32; фактический: 825,15 (M + Na).

Защита с BOC-DMEDA-этопозида была снята путем реакции с 1 M трифторуксусной кислотой (TFA) в метиленхлориде в течение 6 часов при -15 °C. Раствор был концентрирован в вакууме, и соль TFA DMEDA-этопозида была осаждена путем добавления этилового эфира.

TFA-DMEDA-этопозид (100 мг, 0,12 ммоль), ДИПЭА (43 мкл, 0,24 ммоль) и DMAP (14,9 мг, 1,2 ммоль) были растворены в 3 мл безводного ДМФ. К этому раствору было добавлено промежуточное вещество **3** (117 мг, 0,24 ммоль) в 2 мл безводного ДМФ, и реакция была подвергнута перемешиванию в течение 2 часов при 55 °C. Растворитель был удален в вакууме, и продукт был растворен в 20 мл метиленхлорида. Органическая фаза была промыта с использованием 3 x 10 мл 0,1 N соляной кислоты в воде и высушена в присутствии магния сульфата, и растворитель был удален в вакууме. Продукт был очищен флэш-хроматографией в смеси метиленхлорид:ацетон 1:1, и растворитель был удален в вакууме с получением BOC-S-S-DMEDA-этопозид в виде белого твердого вещества (51 мг). ESI/MS ожидаемый 1043,34; фактический: 1066,6 (M + Na). На ВЭЖХ был единственный пик.

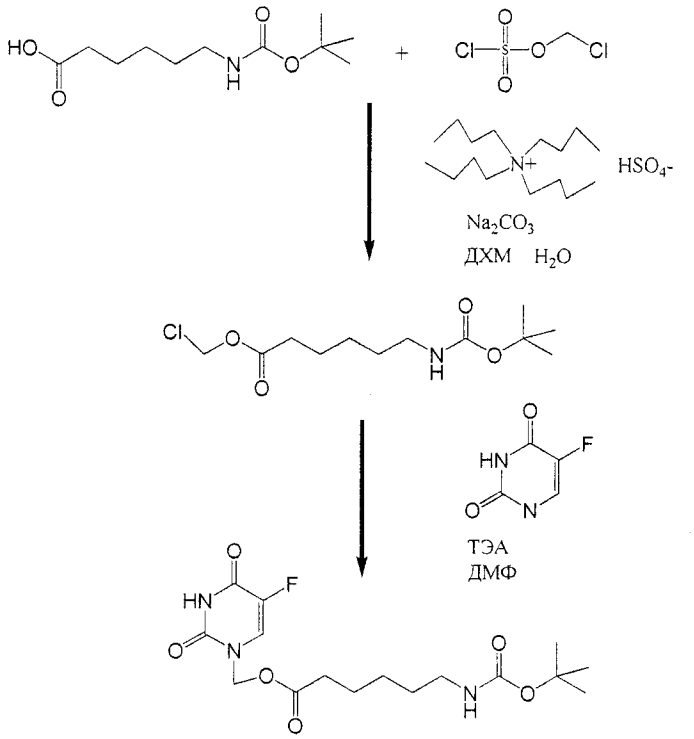
Пример 8: Синтез CDP-5-ФУ

К 6-(Boc-амино)капроновой кислоте (2 г, 8,6 ммоль), растворенной в 30 мл 1 молярного натрия карбоната в воде, было добавлено 40 мл раствора хлорметил хлорсульфата (1,85 г, 11,2 ммоль) и тетрабутиламмония бисульфат (0,58 г, 1,7 ммоль) в дихлорметане. Реакционная смесь была подвергнута перемешиванию при комнатной температуре в течение ночи. Реакционная смесь была профильтрована, и водная фаза была отделена и промыта в дихлорметане. Вода была выпарена в вакууме при 40-60°C с получением хлорметилового эфира 6-(Boc-амино)капроновой кислоты (выход не сообщается, ожидаемый выход 2,4 г, 8,6 ммоль) в виде масла желтого цвета.

Хлорметиловый эфир 6-(Boc-амино)капроновой кислоты (примерно 2,4 г, 8,6 ммоль) был добавлен по капле в раствор 5-фторурацила (2,24 г, 17,2 ммоль) и триэтиламина (ТЭА, 2,39 мл) в 50 мл диметилформамида (ДМФ). Реакционная смесь была подвергнута перемешиванию при комнатной температуре в течение ночи. Реакционная смесь была разведена в 250 мл воды с энергичным помешиванием, с последующим примешиванием 250 мл этилацетата. Органический слой был разделен и выпарен в вакууме. Полученное желтое масло было очищено флэш-хроматографией в смеси дихлорметан:метанол 9:1. Фракции, содержащие продукт, были объединены (примерно 50 мл) и промыты в насыщенном водном

растворе натрия хлорида (3 х 250 мл). Органическая фаза была отделена, и растворитель был удален в вакууме с получением 5-фтор-1N-(метил-6-амино-капролат)урацила, защищенного t-Boc, в виде желтого масла.

Схема 1: Синтез 5-фтор-1N-(метил-6-амино-капролат)урацила, защищенного t-Boc

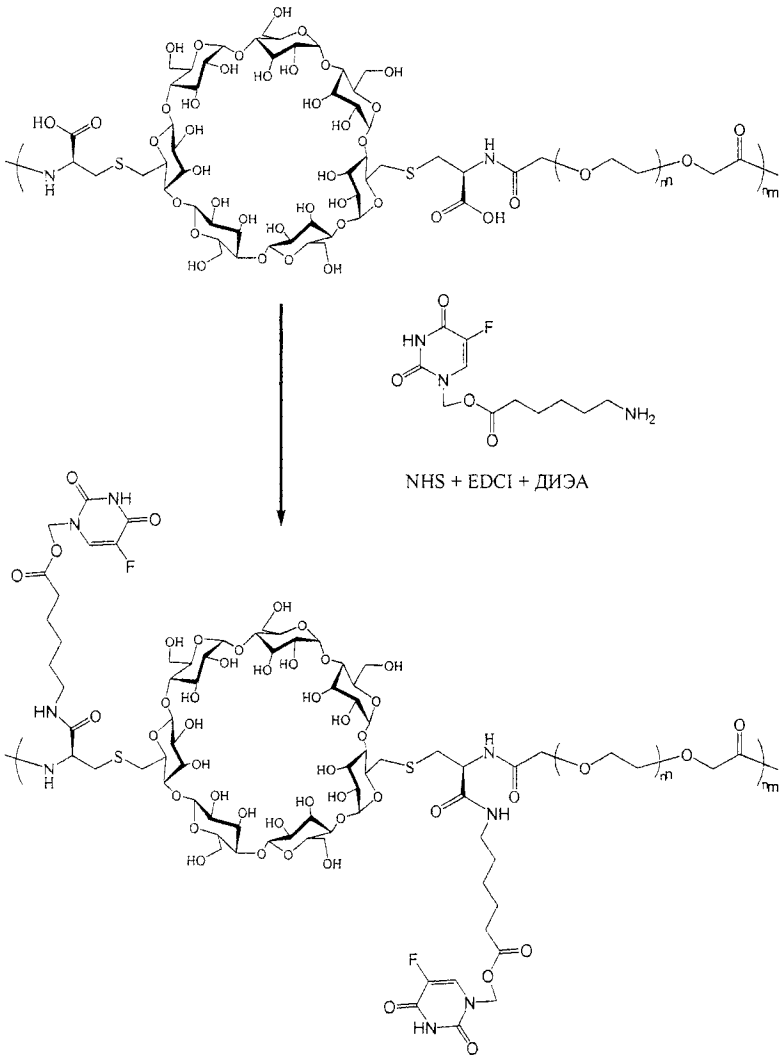


5-фтор-1N-(метил-6-амино-капролат)урацил, защищенный t-Boc (195 мг), был инкубирован с 5 мл смеси 4N HCl:диоксан (1:1) при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель был удален в вакууме с получением 5-фтор-1N-(метил-6-амино-капролат)урацила в виде белого порошка.

CDP был синтезирован в соответствии с представленным ранее описанием (Cheng et al. (2003) Bioconjugate Chemistry 14(5):1007-1017). CDP (0,5 г, 0,104 ммоль) был подвергнут реакции с 5-фтор-1N-(метил-6-амино-капролат)урацилом (85 мг, 0,23 ммоль) в присутствии N-гидрокси-сукцинимида (NHS, 2,62 мг, 0,23 ммоль) (Схема 2) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида (EDCI, 59,3 мг, 0,309 ммоль) и N,N-диизопропил-

этиламина (ДИЭА, 39,8 мкл, 0,23 ммоль) в 5 мл диметилформамида (ДМФ) при комнатной температуре в течение 4 ч. Полимер был осажден путем добавления 25 мл ацетона. Преципитат был центрифугирован, дважды промыт с использованием 20 мл ацетона для каждого промывания и растворен в воде с подкисленным pH 3,0 с использованием соляной кислоты. Раствор полимера был диализирован в течение 24 часов относительно воды pH 3,0 с использованием мембраны для диализа 25 000 Да MWCO. Полученный раствор был лиофилизирован с получением CDP-5-ФУ (250 мг, примерно 50% выход). Полимер был проанализирован на предмет общего содержания 5-ФУ и несвязанного 5-ФУ способом ВЭЖХ с использованием 5-ФУ в качестве стандартной кривой, как это описано ранее (Cheng, Khin et al. 2003). Общее содержание 5-ФУ составило 3,7% в/в, при этом 99,2% полимера было связано. Средний размер частиц, определенный способом динамического рассеивания света, составил 43,7 нм.

Схема 2: Синтез CDP-5-ФУ.



при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

Пример 9: Синтез различных конъюгатов CDP-эпотилон

Общие экспериментальные процедуры, используемые в данном Примере. Все безводные растворители, растворители класса ВЭЖХ и другие общеиспользуемые органические растворители будут закупаться у коммерческих поставщиков (например,

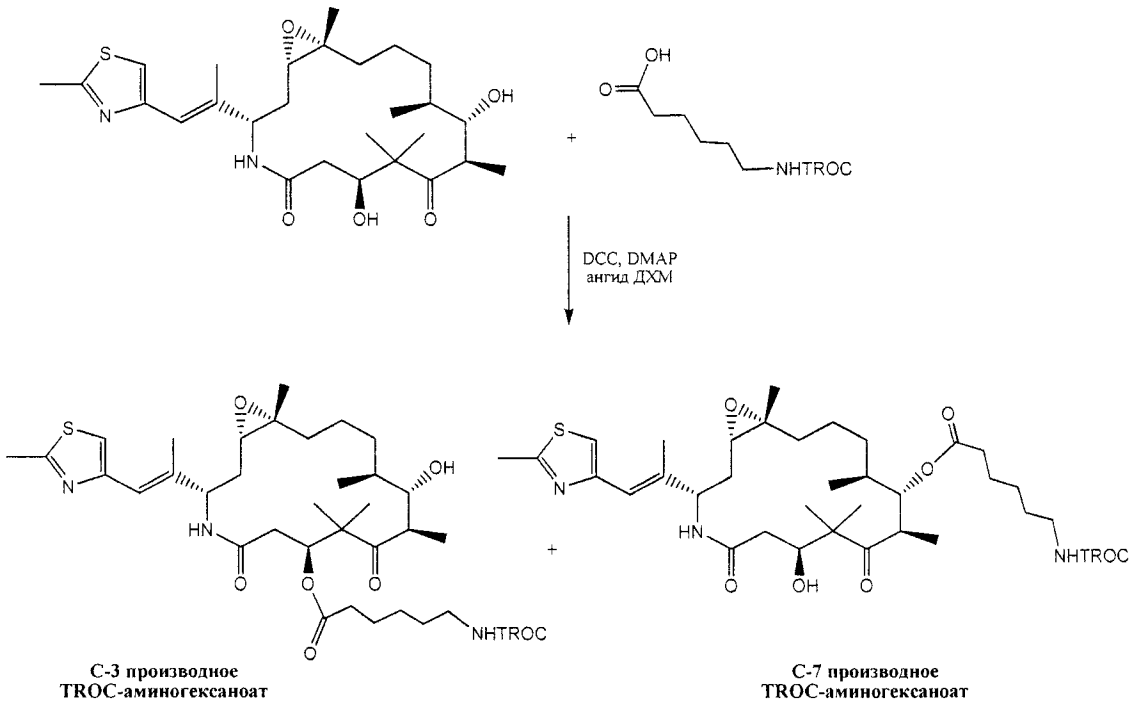
Sigma-Aldrich) и использоваться без дополнительной очистки. Исходный полимер поли-CD-ПЭГ будет синтезирован, как это описано ранее (Cheng, Khin et al. (2003) Bioconjug. Chem. 14(5):1007-17). Иксабепилон, KOS-1584, сагопилон и BMS310705 будут приобретены у коммерческого поставщика: Hangzhou onicon corporation, China; ACC corporation, CA, USA; Tocric Biosciences, MO, USA; или Molocon Corporation, ON, Canada. Деионизированная вода (18-MΩ-см) будет получена путем пропускания полученной в лаборатории деионизированной воды через систему для очистки воды Milli-Q Bioicel Water System (Millipore) или систему для очистки Barnstead E-pure (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Спектры ЯМР будут записаны с использованием спектрометра Varian Inova 400 МГц (Palo Alto, CA). Масс-спектрометрический (MS) анализ будет проводиться с использованием масс-спектрометра с электрораспылением Bruker FT-MS 4.7 T. Значения MW образцов полимера будут проанализированы с использованием Agilent 1200 RI, соединенным с системой Viscotek 270 LALS-RALS. Иксабепилон, производные иксабепилона, конъюгаты полимер-иксабепилон, KOS-1584, производные KOS-1584, конъюгаты полимер-KOS-1584, сагопилон, производные сагопилона, конъюгаты полимер-сагопилон, эпотилон, производные эпотилона и конъюгаты полимер-эпотилон будут проанализированы с использованием колонки C-18 с обращенными фазами (Zorbax eclipse) и ВЭЖХ системы Agilent 1100 с использованием буфера аммония бикарбоната (pH 8) и ацетонитрила. Измерение размера частиц будет проводиться с использованием прибора Zetasizer nano-zs (серийный номер mal1017190 Malvern Instruments, Worcestershire, UK).

СИНТЕЗ С-3 ПРОИЗВОДНОГО CDP-C(O)-O-ИКСАБЕПИЛОНА

Способ A: Прямое присоединение линкера к эпотилону, разделение смеси, снятие защиты и соединение с CDP

Этап 1: Синтез иксабепилон--ε-TROC-аминогексаноата (Схема 1):

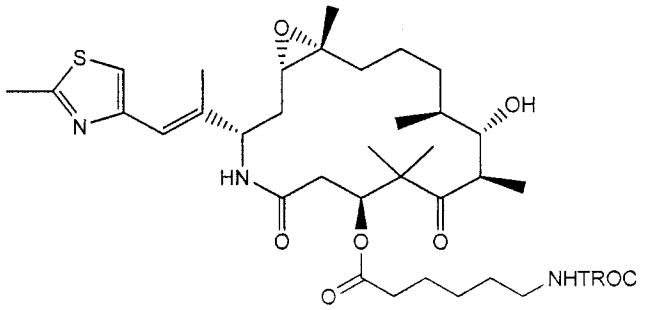
Схема 1



Иксабепилон (20 мг, 0,039 ммоль) и ε-TROC-аминогексаноевая кислота (16,3 мг, 0,0585 ммоль) будут растворены в безводном ДХМ (10 мл) в присутствии N_2. К полученному прозрачному раствору будут добавлены DCC (13,4 мг, 0,065 ммоль) и DMAP (7,9 мг, 0,065 ммоль) (**Схема 1**). Реакционная смесь будет перемешана в течение 12 ч при комнатной температуре. Растворитель будет затем выпарен, и полученный остаток будет растворен в минимальном количестве хлороформа. Необходимые С-3 и С-7 производные будут выделены посредством очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии в присутствии хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. Производные будут проанализированы масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР. С-3 производное иксабепилон-ε-TROC-аминогексаноат используют в виде примера в следующих этапах синтеза.

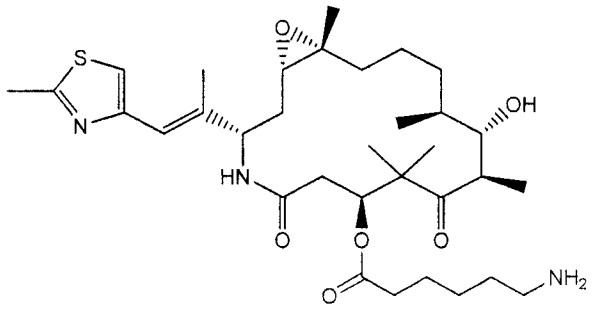
Этап 2: Синтез иксабепилон--ε-аминогексаноата (Схема 2):

Схема 2



C-3 производное
TROC-аминогексаноат

Zn, NH_4Cl
энергия

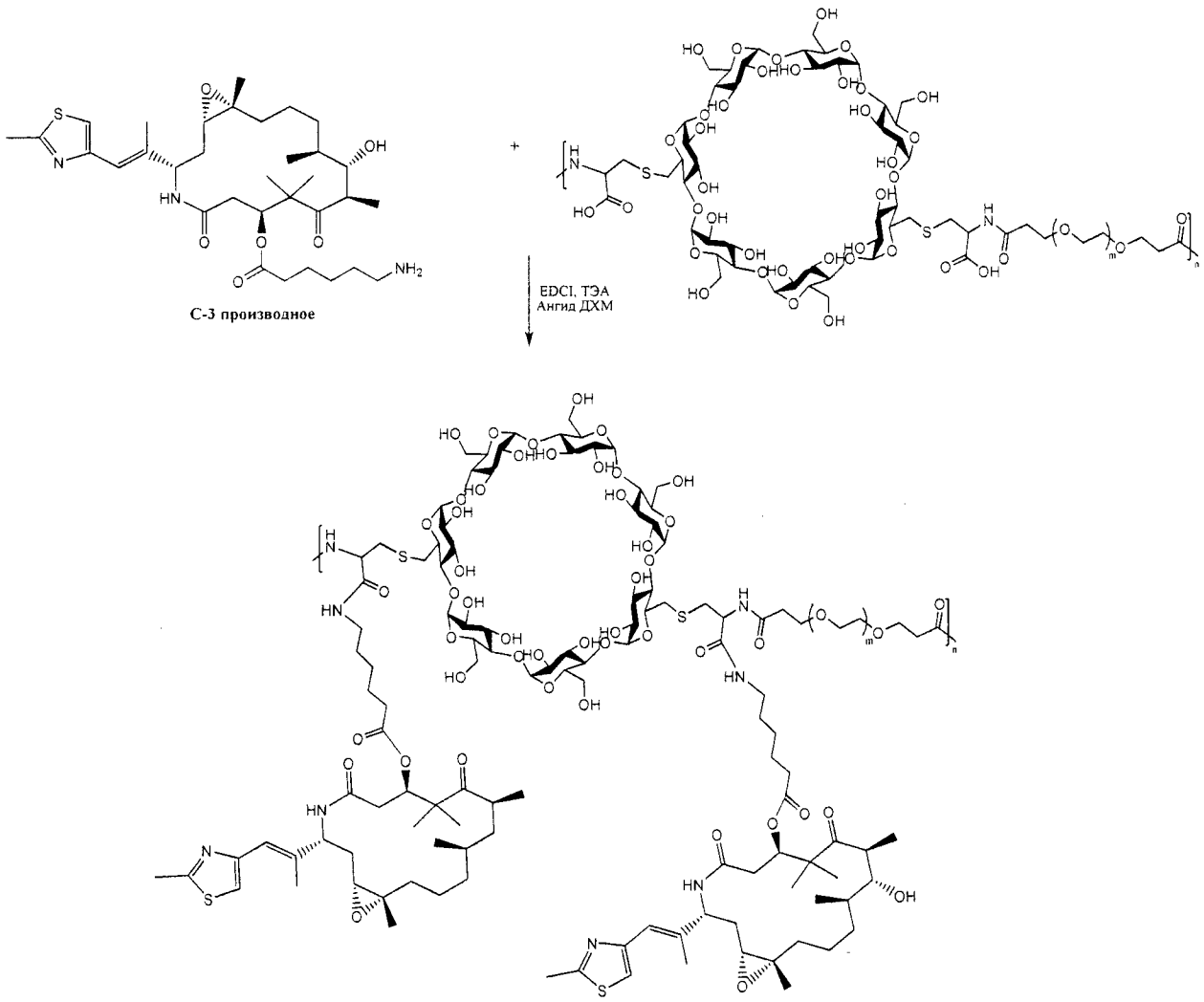


C-3 производное
аминогексаноат

C-3 производное иксабепилон-ε-TROC-аминогексаноата (15 мг, 0,019 ммоль) и аммония хлорид (100 мг, 1,88 ммоль) будут скомбинированы и перемешаны в 3 мл воды. Во время энергичного помешивания, будет добавлен порошок Zn (98 мг, 1,51 ммоль) с поглощением энергии (например, тепло, ультразвук, микроволны или ультрафиолетовое облучение) (Martin et al. (2000) Angewandte Chemie International Edition *39* (3), 581-583) с перемешиванием в течение дополнительных 20 минут. Полученный раствор будет профильтрован для удаления оксида цинка и затем промыт в горячей воде. Продукт будет экстрагирован в дихлорметане и высушен в присутствии $MgSO_4$. Испарение органического растворителя будет предшествовать очистке неочищенного продукта посредством флэш-хроматографии. Очищенный продукт будет проанализирован масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР.

Этап 3: Синтез CDP-C(O)-O-иксабепилона (Схема 3):

Схема 3



при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

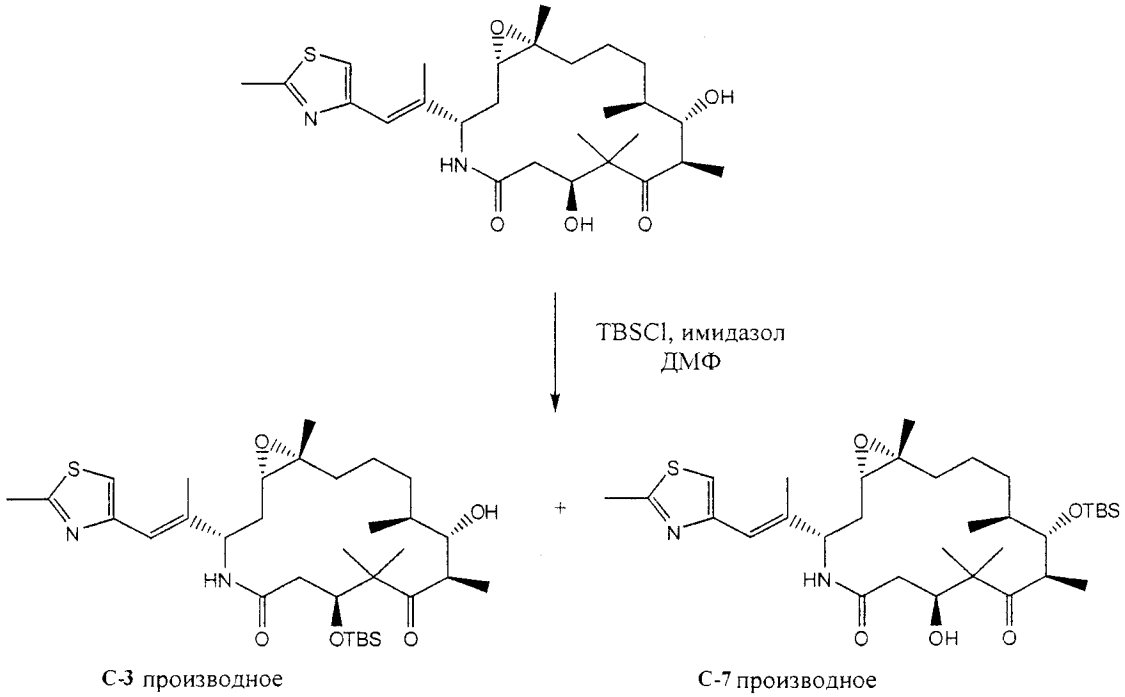
CDP-COOH (50 мг, 0,011 ммоль) будет растворен в MeOH (2,0 мл). C-3 производное иксабепилон-ε-аминогексаноат (14,7 мг, 0,024 ммоль) будет добавлено к смеси и подвержено перемешиванию в течение нескольких минут для получения прозрачного раствора. Будут добавлены EDCI (6,1 мг, 0,032 ммоль) и ТЭА (3,8 мг, 0,038 ммоль), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 3 ч (**Схема 3**). Полученная реакционная смесь будет сконцентрирована до 0,1 мл и осаждена в Et_2O (1,5 мл). Конъюгат полимера будет повторно растворен в ДМФ (0,1 мл) и добавлен к ацетону (1,5 мл)

для осаждения конъюгата полимера. Затем конъюгат полимера будет дважды промыт в ацетоне (1 мл), растворен в наночистой воде (3 мл) и затем профильтрован через мембранный фильтр 0,2 мкм и лиофилизирован с получением CDP-C(O)-O-иксабепилона. Нагрузка будет предопределена путем спектрометрии в видимом спектре/УФ с использованием стандартной кривой. Размер частиц будет определен с использованием Zetasizer.

Способ B: Избирательная защита с использованием защитной группы силила, добавление линкера, снятие защиты и конъюгация с CDP

Этап 1: Синтез 3-*трет*-бутилдиметилсилил иксабепилона или 7-*трет*-бутилдиметилсилил иксабепилона (Схема 4):

Схема 4

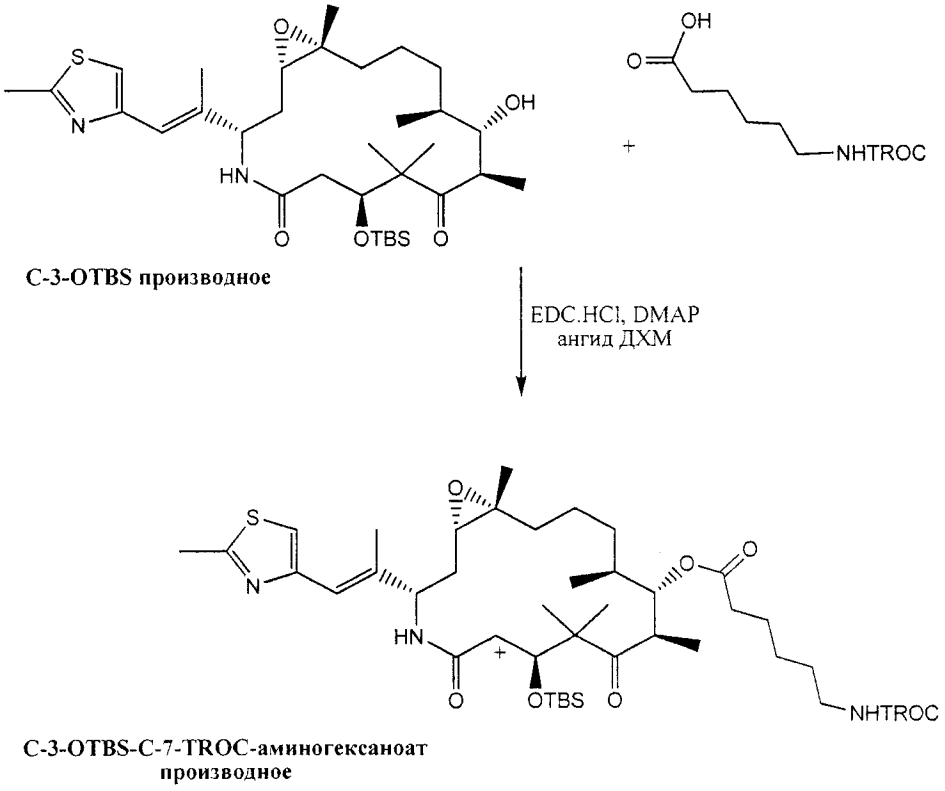


Иксабепилон (20 мг, 0,039 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (8,3 мг, 0,055 ммоль) будут смешаны в безводном ДМФ (5 мл) в присутствии N_2. К полученному прозрачному раствору будет добавлен имидазол (10,7 мг, 0,158 ммоль) (**Схема 4**), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель будет затем

выпарен, и полученный остаток будет растворен в минимальном количестве хлороформа. Необходимые C-3 и C-7 производные будут выделены посредством очистки неочищенного продукта с использованием колоночной флэш-хроматографии в присутствии хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. Производные будут проанализированы масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР. C-3 производное TBS-иксабепилона используют в виде примера в следующих этапах синтеза.

Этап 2: Синтез 3-(*трет*-бутилдиметилсилил)-7-(TROC-аминогексан)-иксабепилон-оата (Схема 5):

Схема 5

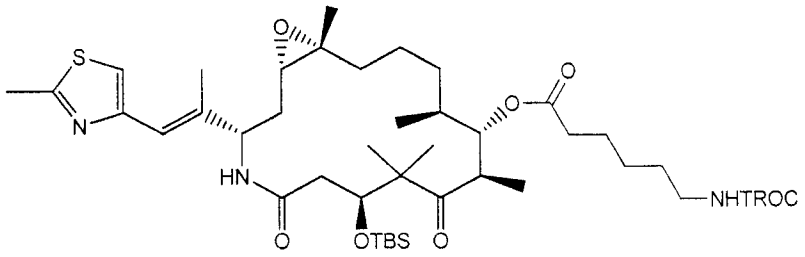


7-*трет*-бутилдиметилсилил иксабепилон (20 мг, 0,032 ммоль) и ε-TROC-аминогексаноевая кислота (12,0 мг, 0,039 ммоль) будут размешаны вместе в безводном ДХМ (2 мл) в присутствии N_2. К полученному прозрачному раствору будут добавлены EDC.HCl (11,1 мг, 0,058 ммоль) и DMAP (7,08 мг, 0,058 ммоль) (**Схема 5**). Затем реакционная смесь будет перемешана в течение 12 ч при 22 °C. Растворитель будет затем выпарен, и полученный остаток будет растворен в минимальном количестве хлороформа. Неочищенный продукт

будет очищен посредством колоночной флэш-хроматографиии в присутствии хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. Продукт будет проанализирован масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР.

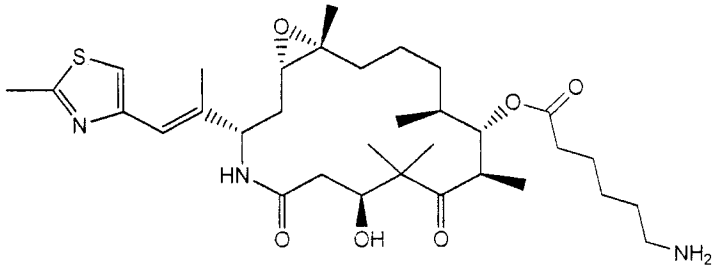
Этап 3: Синтез 7-(аминогексан)-иксабепилон-оата (Схема 6):

Схема 6



C-3-OTBS-C-7-TROC-аминогексаноат производное

1. Zn/NH_4Cl, энергия
2. HF/Pyr., ACN, 20 °C

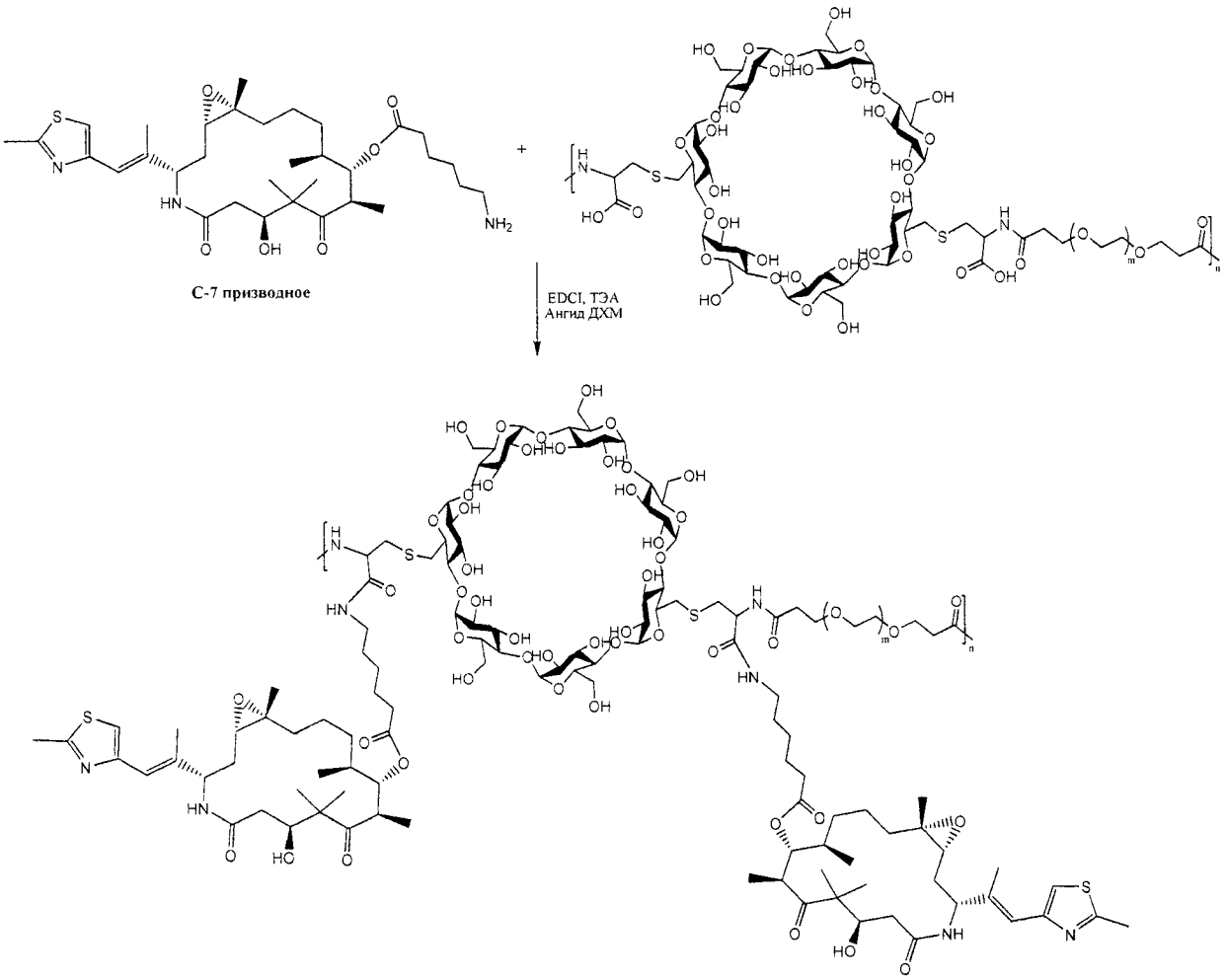


C-7 аминогексаноат производное

Защита с 3-(*трет*-бутилдиметилсилил)-7-(TROC-аминогексан)-иксабепилон-оата будет снята с использованием Zn/NH_4Cl с внесением энергии (например, теплом, ультразвуком, микроволнами или ультрафиолетовым облучением) с последующим растворением в ацетонитриле и HF/пиридине. Конечный продукт будет очищен посредством колоночной флэш-хроматографиии в присутствии хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. 3-(аминогексан)-иксабепилон-оат будет проанализирован масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР.

Этап 4: Синтез CDP-C(O)-O-иксабепилона (Схема 7):

Схема 7



при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

CDP-COOH (50 мг, 0,011 ммоль) будет растворен в MeOH (2,0 мл). С-7 производное иксабепилон-ε-аминогексаноат (14,7 мг, 0,024 ммоль) будет добавлено к смеси и подвержено перемешиванию в течение нескольких минут для получения прозрачного раствора. Будут добавлены EDCI (6,1 мг, 0,032 ммоль) и ТЭА (3,8 мг, 0,038 ммоль), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 3 ч (**Схема 7**). Полученная

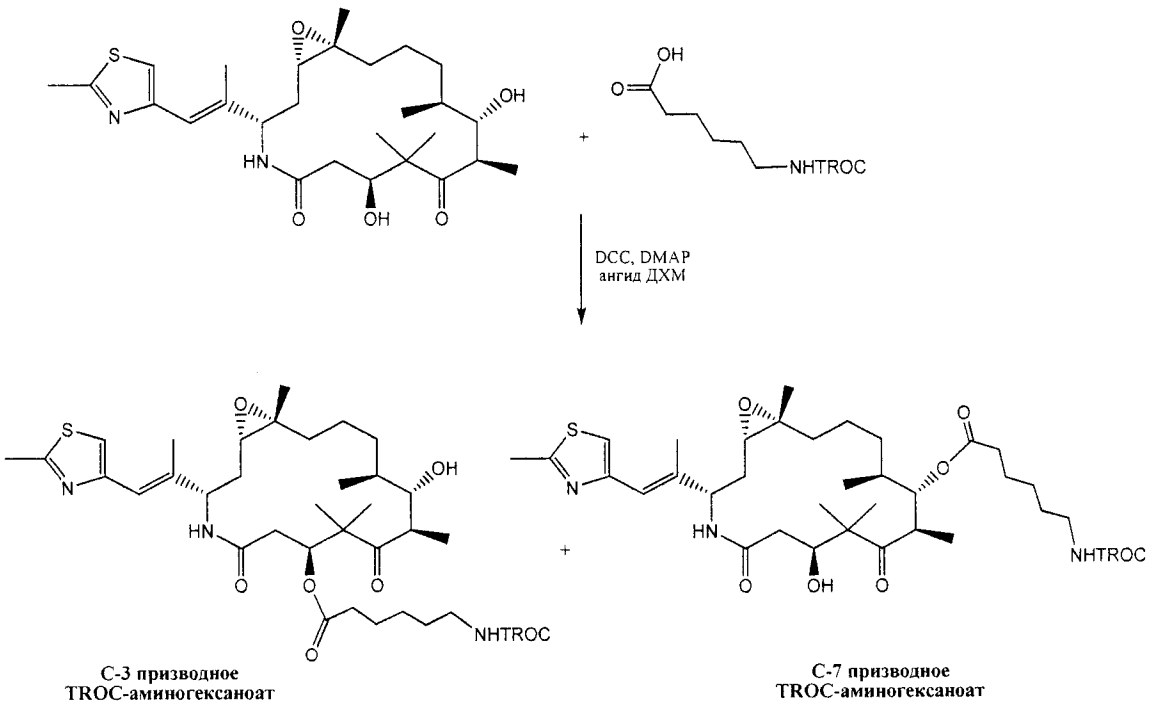
реакционная смесь будет сконцентрирована до 0,1 мл и осаждена в Et_2O (1,5 мл). Конъюгат полимера будет повторно растворен в ДМФ (0,1 мл) и добавлен к ацетону (1,5 мл) для осаждения конъюгата полимера. Затем конъюгат полимера будет дважды промыт в ацетоне (1 мл), растворен в наночистой воде (3 мл) и затем профильтрован через мембранный фильтр 0,2 мкм и лиофилизирован с получением CDP-C(O)-O-иксабепилона.

СИНТЕЗ С-7 ПРОИЗВОДНОГО CDP-C(O)-O-ИКСАБЕПИЛОНА

Способ А: Прямое присоединение линкера к эпотилону, разделение смеси, снятие защиты и соединение с CDP

Этап 1: Синтез иксабепилон--ε-TROC-аминогексаноата (Схема 8):

Схема 8

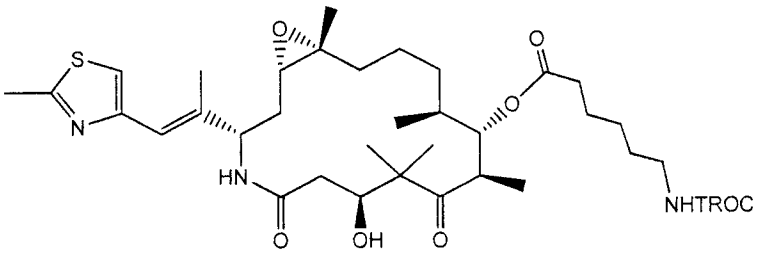


Иксабепилон (20 мг, 0,039 ммоль) и ε-TROC-аминогексаноевая кислота (16,3 мг, 0,0585 ммоль) будут растворены в безводном ДХМ (10 мл) в присутствии N_2. К полученному прозрачному раствору будут добавлены DCC (13,4 мг, 0,065 ммоль) и DMAP (7,9 мг, 0,065

ммоль) (**Схема 8**). Реакционная смесь будет перемешана в течение 12 ч при комнатной температуре. Растворитель будет затем выпарен, и полученный остаток будет растворен в минимальном количестве хлороформа. Необходимые С-3 и С-7 производные будут выделены посредством очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии в присутствии хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. Производные будут проанализированы масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР. С-7 производное иксабепилон-ε-TROC-аминогексаноат используют в виде примера в следующих этапах синтеза.

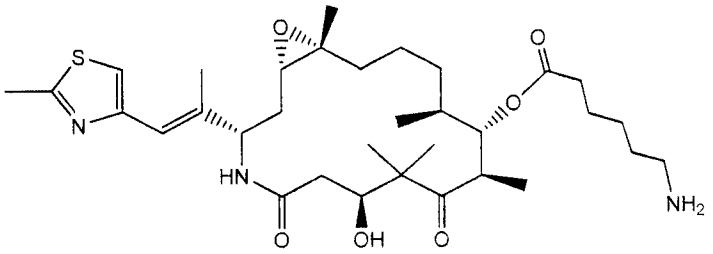
Этап 2: Синтез иксабепилон--ε-аминогексаноата (Схема 9):

Схема 9



С-7 производное TROC-аминогексаноат

Zn, NH_4Cl
энергия

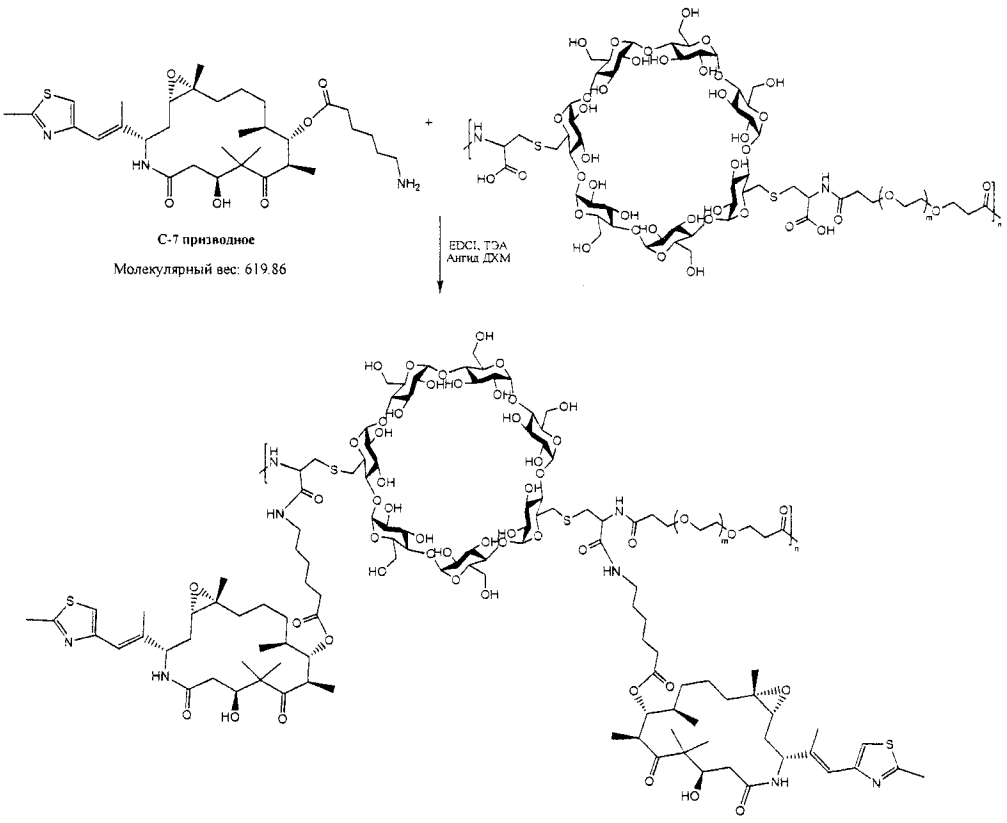


С-7 производное аминогексаноат

C-7 производное иксабепилон-ε-TROC-аминогексаноата (15 мг, 0,019 ммоль) и аммония хлорид (100 мг, 1,88 ммоль) будут скомбинированы и перемешаны в 3 мл воды. Во время энергичного помешивания, будет добавлен порошок Zn (98 мг, 1,51 ммоль) с поглощением энергии (например, тепло, ультразвук, микроволны или ультрафиолетовое облучение) (Martin et al. (2000) Angewandte Chemie International Edition *39* (3):581-583) с перемешиванием в течение дополнительных 20 минут. Полученный раствор будет профильтрован для удаления оксида цинка и затем промыт в горячей воде. Продукт будет экстрагирован в дихлорметане и высушен в присутствии $MgSO_4$. Испарение органического растворителя будет предшествовать очистке неочищенного продукта посредством флэш-хроматографии. Очищенный продукт будет проанализирован масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР.

Этап 3: Синтез CDP-C(O)-O-иксабепилона (Схема 10):

Схема 10



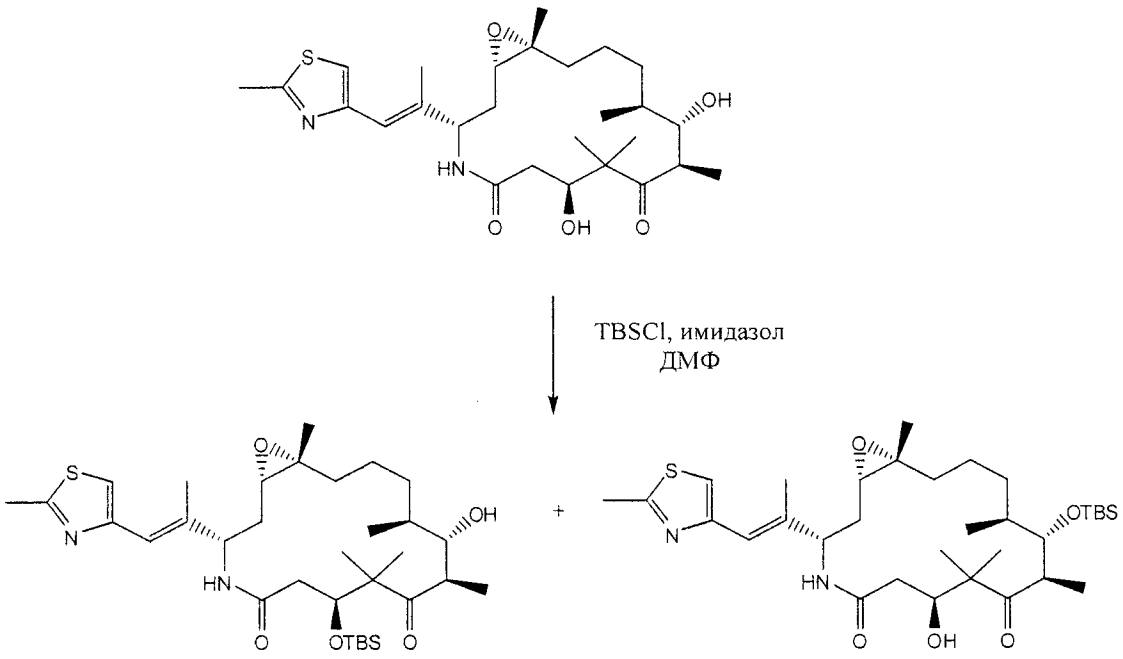
при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

CDP-COOH (50 мг, 0,011 ммоль) будет растворен в MeOH (2,0 мл). C-7 производное иксабепилон-ε-аминогексаноат (14,7 мг, 0,024 ммоль) будет добавлено к смеси и подвержено перемешиванию в течение нескольких минут для получения прозрачного раствора. Будут добавлены EDCI (6,1 мг, 0,032 ммоль) и ТЭА (3,8 мг, 0,038 ммоль), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 3 ч (**Схема 10**). Полученная реакционная смесь будет сконцентрирована до 0,1 мл и осаждена в Et_2O (1,5 мл). Конъюгат полимера будет повторно растворен в ДМФ (0,1 мл) и добавлен к ацетону (1,5 мл) для осаждения конъюгата полимера. Затем конъюгат полимера будет дважды промыт в ацетоне (1 мл), растворен в наночистой воде (3 мл) и затем профильтрован через мембранный фильтр 0,2 мкм и лиофилизирован с получением CDP-C(O)-O-иксабепилона. Нагрузка будет предопределена путем спектрометрии в видимом спектре/УФ с использованием стандартной кривой. Размер частиц будет определен с использованием Zetasizer.

Способ B: Избирательная защита с использованием защитной группы силила, добавление линкера, снятие защиты и конъюгация с CDP

Этап 1: Синтез 3-*трет*-бутилдиметилсилил иксабепилона или 7-*трет*-бутилдиметилсилил иксабепилона (Схема 11):

Схема 11

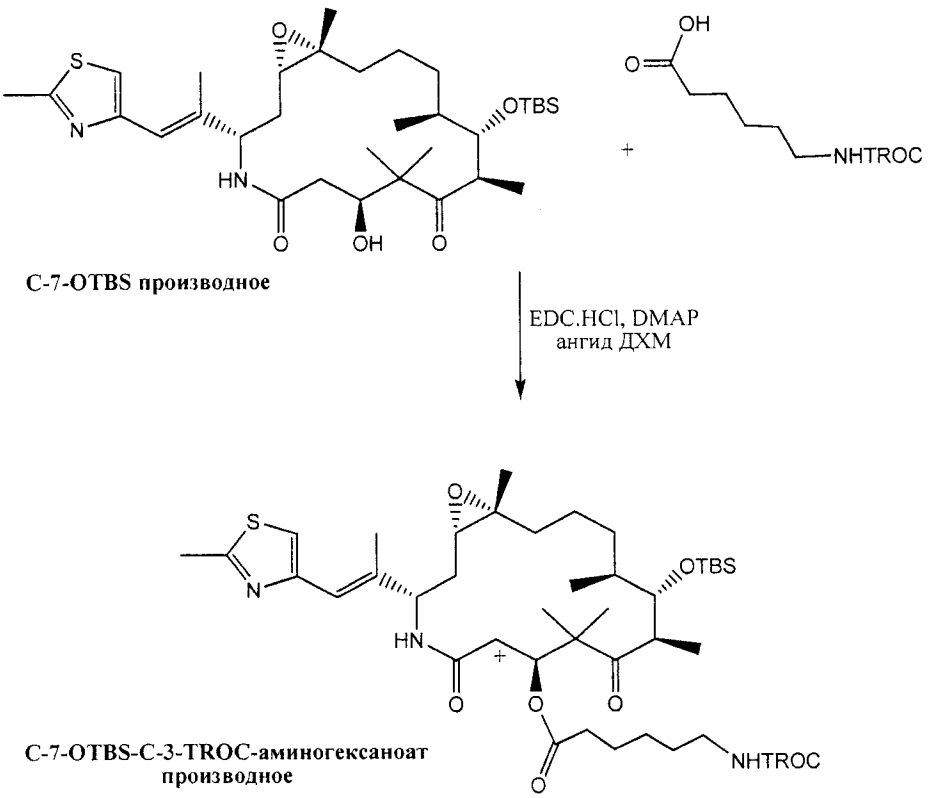


C-3 производное C-7 производное

Иксабепилон (20 мг, 0,039 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (8,3 мг, 0,055 ммоль) будут смешаны в безводном ДМФ (5 мл) в присутствии N_2. К полученному прозрачному раствору будет добавлен имидазол (10,7 мг, 0,158 ммоль) (**Схема 11**), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель будет затем выпарен, и полученный остаток будет растворен в минимальном количестве хлороформа. Необходимые C-3 и C-7 производные будут выделены посредством очистки неочищенного продукта с использованием колоночной флэш-хроматографии в присутствии хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. Производные будут проанализированы масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР. C-7 производное TBS-иксабепилона используют в виде примера в следующих этапах синтеза.

Этап 2: Синтез 7-(*трет*-бутилдиметилсилил)-3-(TROC-аминогексан)-иксабепилон-оата (Схема 12):

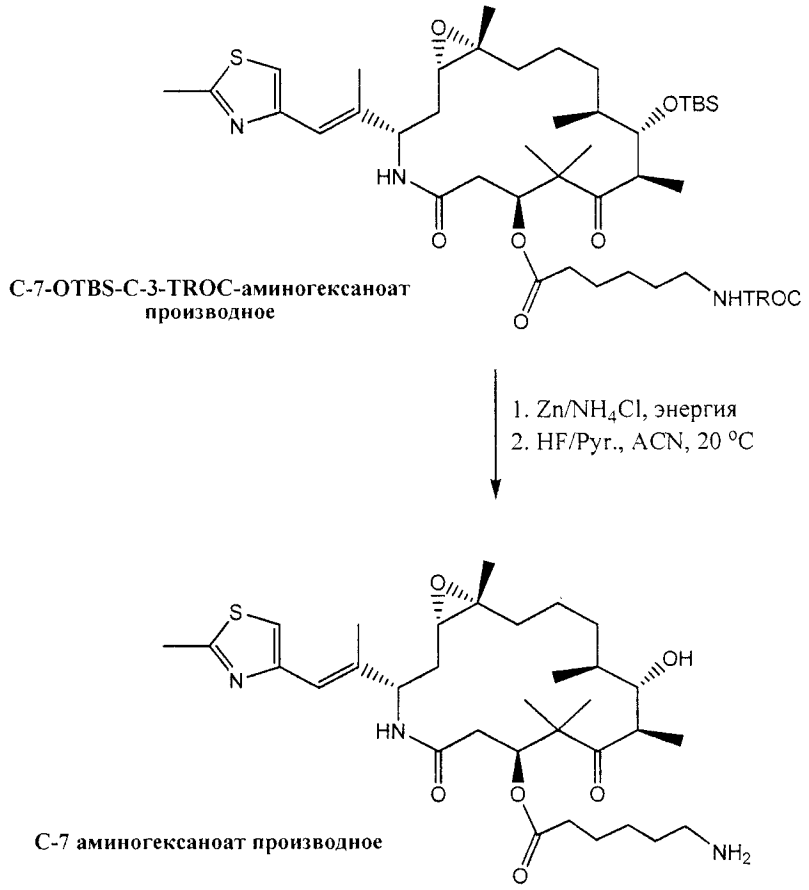
Схема 12



7-*трет*-бутилдиметилсилил иксабепилон (20 мг, 0,032 ммоль) и ε-TROC-аминогексаноевая кислота (12,0 мг, 0,039 ммоль) будут размешаны вместе в безводном ДХМ (2 мл) в присутствии N_2. К полученному прозрачному раствору будут добавлены EDC.HCl (11,1 мг, 0,058 ммоль) и DMAP (7,08 мг, 0,058 ммоль) (**Схема 12**). Затем реакционная смесь будет перемешана в течение 12 ч при 22 °C. Растворитель будет затем выпарен, и полученный остаток будет растворен в минимальном количестве хлороформа. Неочищенный продукт будет очищен посредством колоночной флэш-хроматографиии в присутствии хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. Продукт будет проанализирован масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР.

Этап 3: Синтез 3-(аминогексан)-иксабепилон-оата (Схема 13):

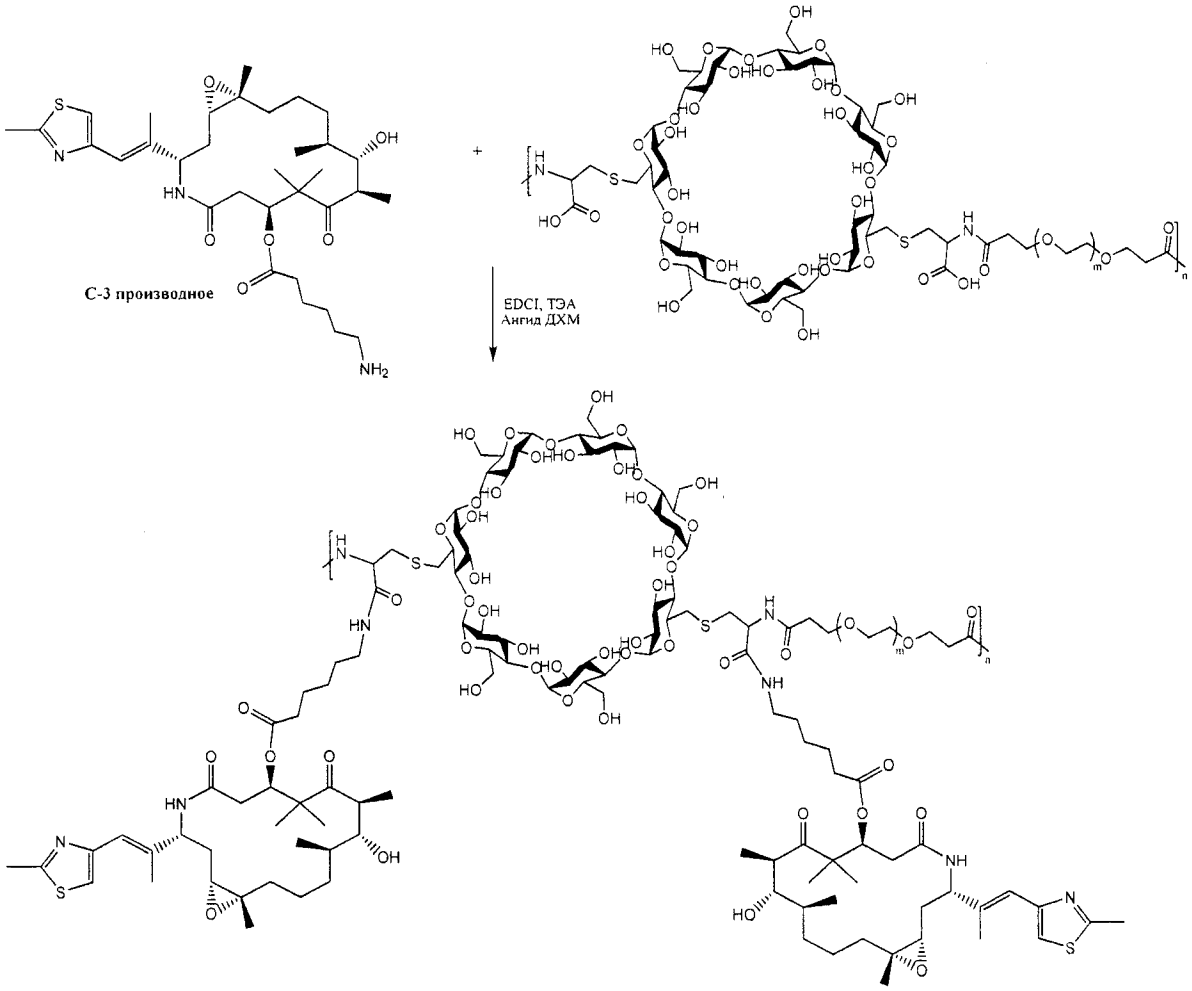
Схема 13



Защита с 7-(*трет*-бутилдиметилсилил)-3-(TROC-аминогексан)-иксабепилон-оата будет снята с использованием Zn/NH_4Cl с внесением энергии (например, теплом, ультразвуком, микроволнами или ультрафиолетовым облучением) с последующим растворением в ацетонитриле и HF/пиридине. Конечный продукт будет очищен посредством колоночной флэш-хроматографиии в присутствии хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. 3-(аминогексан)-иксабепилон-оат будет проанализирован масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР.

Этап 4: Синтез CDP-C(O)-O-иксабепилона (Схема 14):

Схема 14



при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

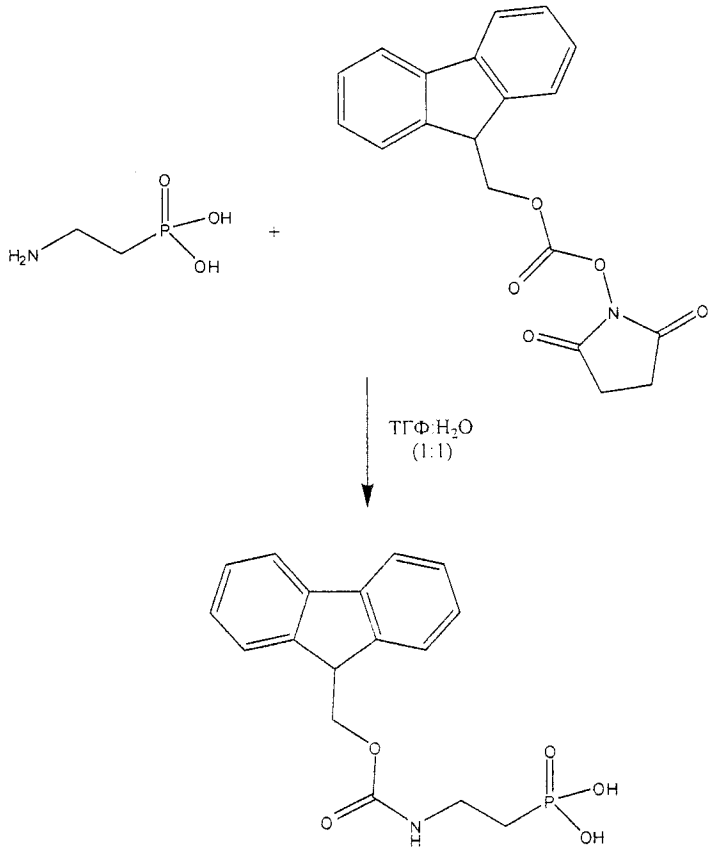
CDP-COOH (50 мг, 0,011 ммоль) будет растворен в MeOH (2,0 мл). C-3 производное иксабепилон-ε-аминогексаноат (14,7 мг, 0,024 ммоль) будет добавлено к смеси и подвержено перемешиванию в течение нескольких минут для получения прозрачного раствора. Будут добавлены EDCI (6,1 мг, 0,032 ммоль) и ТЭА (3,8 мг, 0,038 ммоль), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 3 ч (**Схема 14**). Полученная реакционная смесь будет сконцентрирована до 0,1 мл и осаждена в Et_2O (1,5 мл). Конъюгат полимера будет повторно растворен в ДМФ (0,1 мл) и добавлен к ацетону (1,5 мл) для осаждения конъюгата полимера. Затем конъюгат полимера будет дважды промыт в ацетоне (1 мл), растворен в наночистой воде (3 мл) и затем профильтрован через мембранный фильтр 0,2 мкм и лиофилизирован с получением CDP-C(O)-O-иксабепилона.

СИНТЕЗ CDP-ФОСФОНАМИД-ЭПОТИЛОНА B

Синтез Fmoc-NH-$(CH_2)_2$-$PO(OH)_2$

2-аминоэтилфосфоновая кислота (5,0 г, 0,040 моль) будет растворена в смеси тетрагидрофуран/вода (1:1) (40 мл). К смеси будет медленно на ледяной бане добавлен Fmoc N-гидроксисукцинимидный эфир (16 г, 0,048 ммоль) в THF (10 мл) с последующим перемешиванием в течение ½ ч. Смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение дополнительных 2 ч. Растворитель будет удален в вакууме (**Схема 15**).

Схема 15

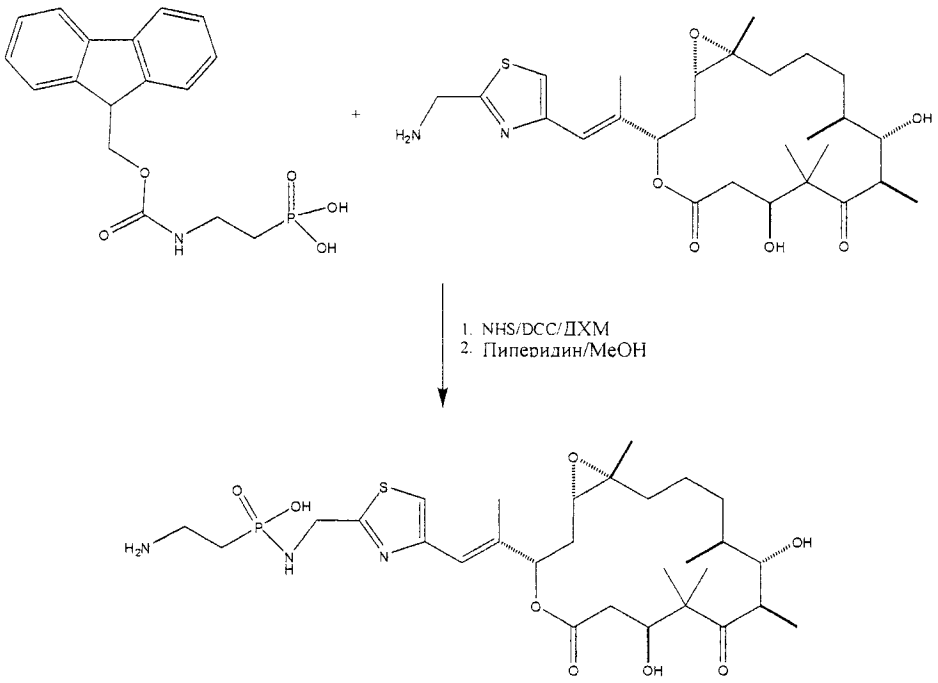


Синтез NH_2-$(CH_2)_2$-$PO(OH)$-NH-эпотилона

Fmoc-NH-$(CH_2)_2$-$PO(OH)_2$ (3,0 г, 8,6 ммоль) будет растворен в метиленхлориде (100 мл). К раствору на ледяной бане будет добавлено N,N′-дициклогексилкарбодиимид (2,1 г, 10 ммоль)

и N-гидроксисукцинимид (1,2 г, 10 ммоль). Смесь будет перемешана в течение ½ ч на ледяной бане и будет перемешана при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. К смеси будет добавлен аналог эпотилона B (5,4 г, 10 ммоль), и смесь будет перемешана в течение дополнительных 3 ч. Белый осадок будет профильтрован. Органический слой будет промыт солевым раствором и высушен в присутствии $MgSO_4$. Органический слой будет удален в вакууме с получением твердого продукта. Твердое вещество будет очищено колоночной флэш-хроматографией. Защита с продукта будут снята с использованием пиперидина в смеси метанола. Органический слой будет откачан и использован без дальнейшей очистки. (**Схема 16**).

Схема 16

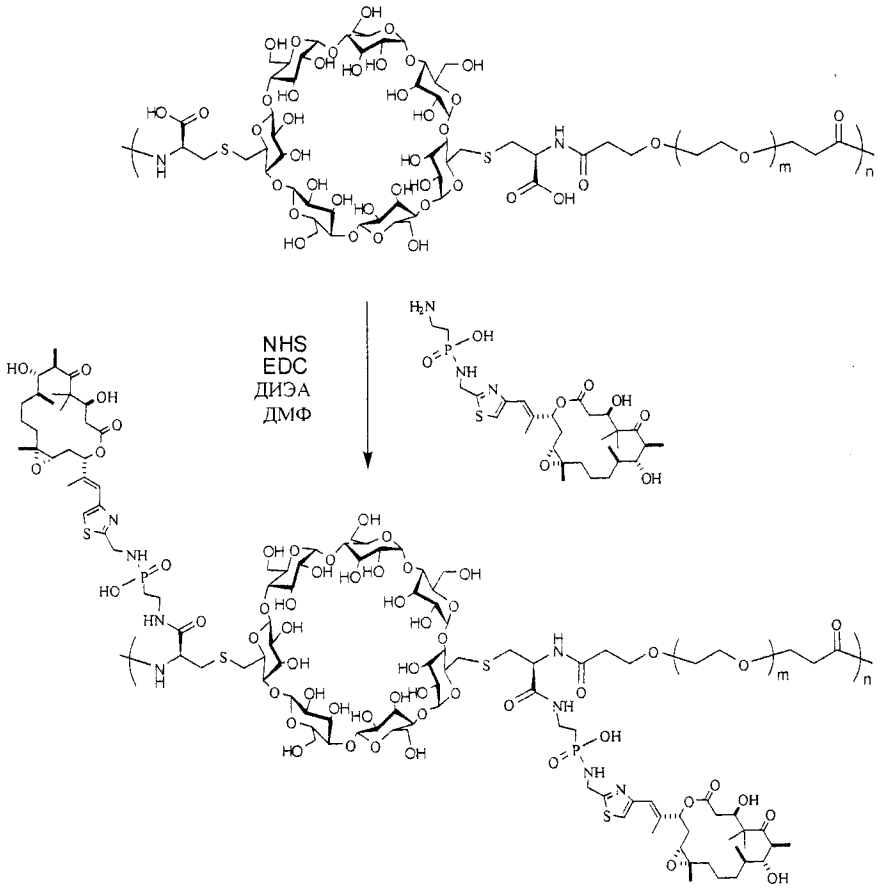


Синтез CDP-NH_2-$(CH_2)_2$-PO(OH)-NH-эпотилона B

CDP (1,0 г, 0,21 ммоль) будет растворен в сухом N,N-диметилформамиде (ДМФ, 20 мл). NH_2-$(CH_2)_2$-PO(OH)-NH-эпотилон (300 мг, 0,46 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,080 мл, 0,46 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (120 мг, 0,62

ммоль) и N-гидроксисукцинимид (52 мг, 0,46 ммоль) будут добавлены к раствору полимера и подвергнуты перемешиванию в течение 4 часов. Полимер будет осажден этилацетатом (100 мл) и затем промыт в ацетоне (50 мл). Преципитат будет растворен в воде при pH 8 (100 мл). Раствор будет диализирован в воде с использованием мембраны 25000 MWCO (Spectra/Por 7) в течение 24 ч. Он будет профильтрован через фильтры 0,2 мкм (Nalgene) и лиофилизирован с получением белого твердого вещества (**Схема 17**).

Схема 17



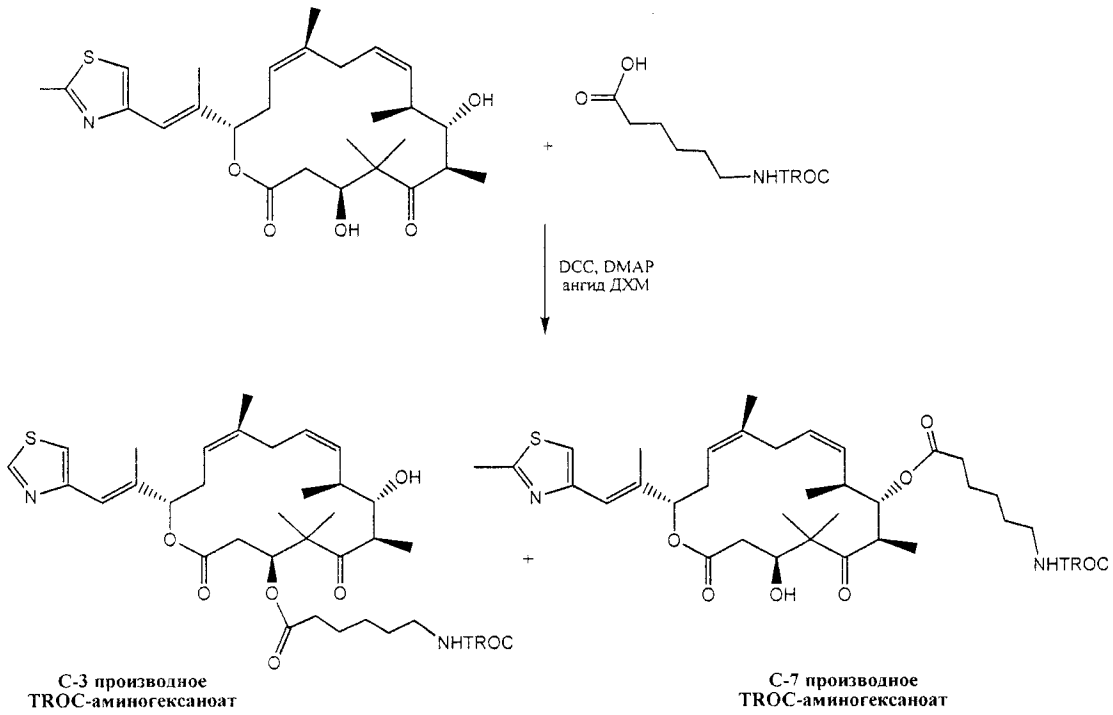
при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

СИНТЕЗ CDP-C(O)-O-KOS-1584

Способ А: Прямое присоединение линкера к KOS-1584, разделение смеси, снятие защиты и соединение с CDP

Этап 1: Синтез KOS-1584-ε-TROC-аминогексаноата (Схема 18):

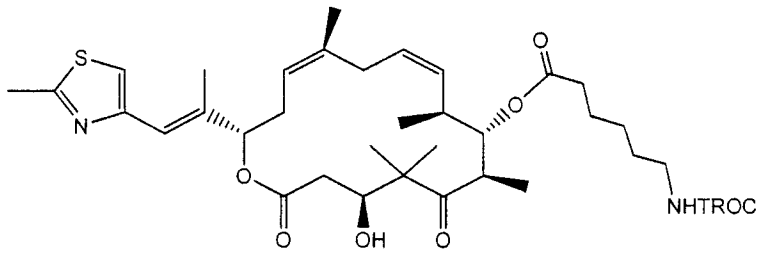
Схема 18



KOS-1584 (20 мг, 0,041 ммоль) и ε-TROC-аминогексаноевая кислота (16,3 мг, 0,0585 ммоль) будут растворены в безводном ДХМ (10 мл) в присутствии N_2. К полученному прозрачному раствору будут добавлены DCC (13,4 мг, 0,065 ммоль) и DMAP (7,9 мг, 0,065 ммоль) (**Схема 18**). Реакционная смесь будет перемешана в течение 12 ч при комнатной температуре. Растворитель будет затем выпарен, и полученный остаток будет растворен в минимальном количестве хлороформа. Необходимые С-3 и С-7 производные будут выделены посредством очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии в присутствии хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. Производные будут проанализированы масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР. С-7 производное KOS-1584-ε-TROC-аминогексаноат используют в виде примера в следующих этапах синтеза.

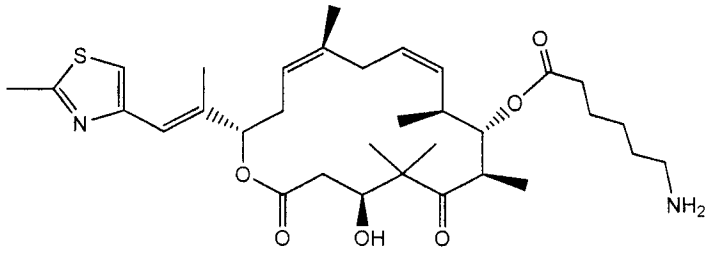
Этап 2: Синтез KOS-1584-ε-аминогексаноата (Схема 19):

Схема 19



C-7 производное TROC-аминогексаноат





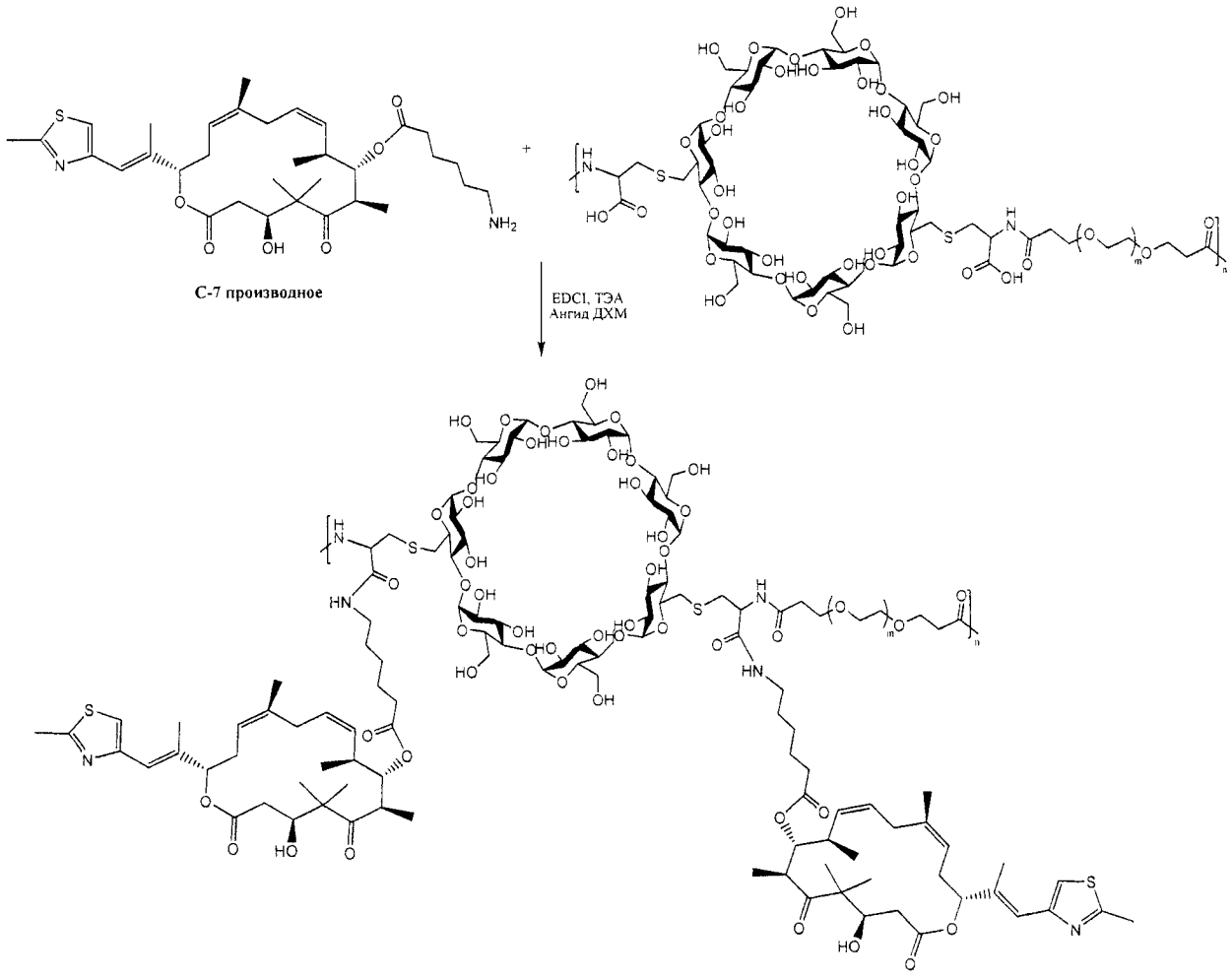
C-7 производное TROC-аминогексаноат

C-7 производное KOS-1584-ε-TROC-аминогексаноата (15 мг, 0,019 ммоль) и аммония хлорид (103 мг, 1,93 ммоль) будут скомбинированы и перемешаны в 3 мл воды. Во время энергичного помешивания, будет добавлен порошок Zn (101 мг, 1,54 ммоль) с поглощением энергии (например, тепло, ультразвук, микроволны или ультрафиолетовое облучение) (Martin et al. (2000) Angewandte Chemie International Edition *39* (3), 581-583) с перемешиванием в течение дополнительных 20 минут. Полученный раствор будет профильтрован для удаления оксида цинка и затем промыт в горячей воде. Продукт будет экстрагирован в дихлорметане и высушен в присутствии $MgSO_4$. Испарение органического растворителя будет предшествовать очистке полученного продукта посредством флэш-хроматографии.

Очищенный продукт будет проанализирован масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР.

Этап 3: Синтез CDP-C(O)-O-KOS-1584 (Схема 20):

Схема 20



при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

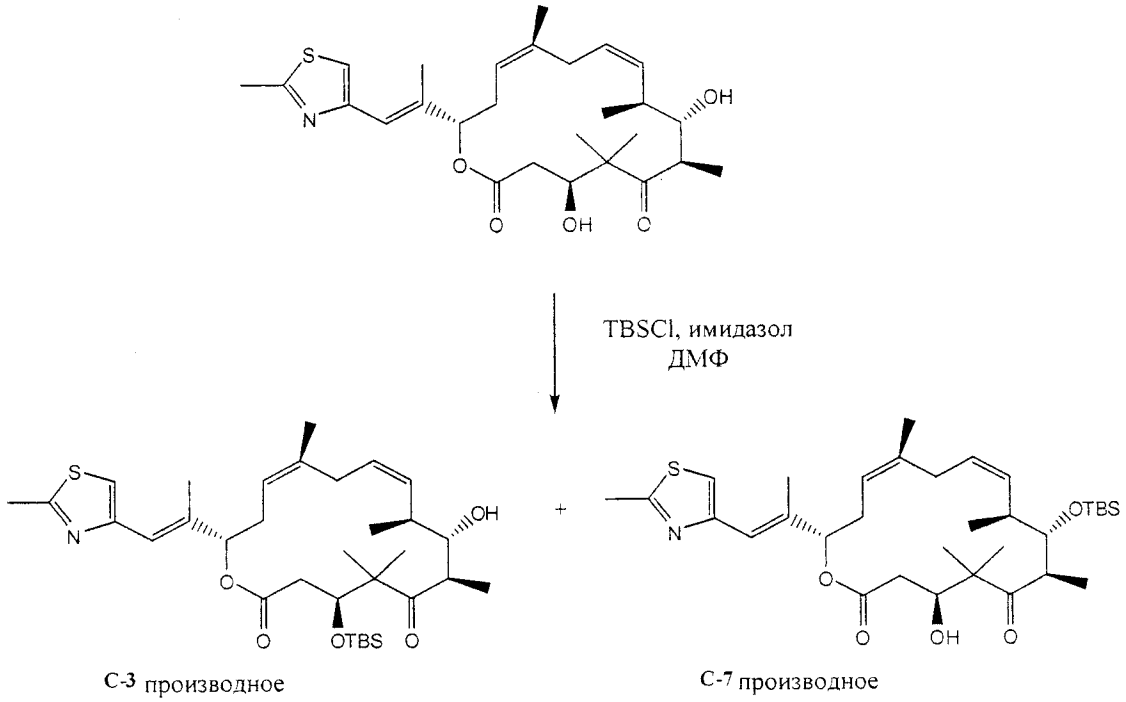
CDP-COOH (50 мг, 0,011 ммоль) будет растворен в MeOH (2,0 мл). C-7 производное KOS-1584-ε-аминогексаноат (14,3 мг, 0,024 ммоль) будет добавлено к смеси и подвержено перемешиванию в течение нескольких минут для получения прозрачного раствора. Будут добавлены EDCI (6,1 мг, 0,032 ммоль) и ТЭА (3,8 мг, 0,038 ммоль), и реакционная смесь

будет перемешана при комнатной температуре в течение 3 ч (**Схема 20**). Полученная реакционная смесь будет сконцентрирована до 0,1 мл и осаждена в Et_2O (1,5 мл). Конъюгат полимера будет повторно растворен в ДМФ (0,1 мл) и добавлен к ацетону (1,5 мл) для осаждения конъюгата полимера. Затем конъюгат полимера будет дважды промыт в ацетоне (1 мл), растворен в наночистой воде (3 мл) и затем профильтрован через мембранный фильтр 0,2 мкм и лиофилизирован с получением CDP-C(O)-O-KOS-1584. Нагрузка будет определена с использованием спектрометрии в видимом спектре и УФ со стандартной кривой, а размер частиц будет определен с использованием zetasizer.

Способ B: Избирательная защита с использованием защитной группы силила, добавление линкера, снятие защиты и конъюгация с CDP

Этап 1: Синтез 3-*трет*-бутилдиметилсилил KOS-1584 или 7-*трет*-бутилдиметилсилил KOS-1584 (Схема 21):

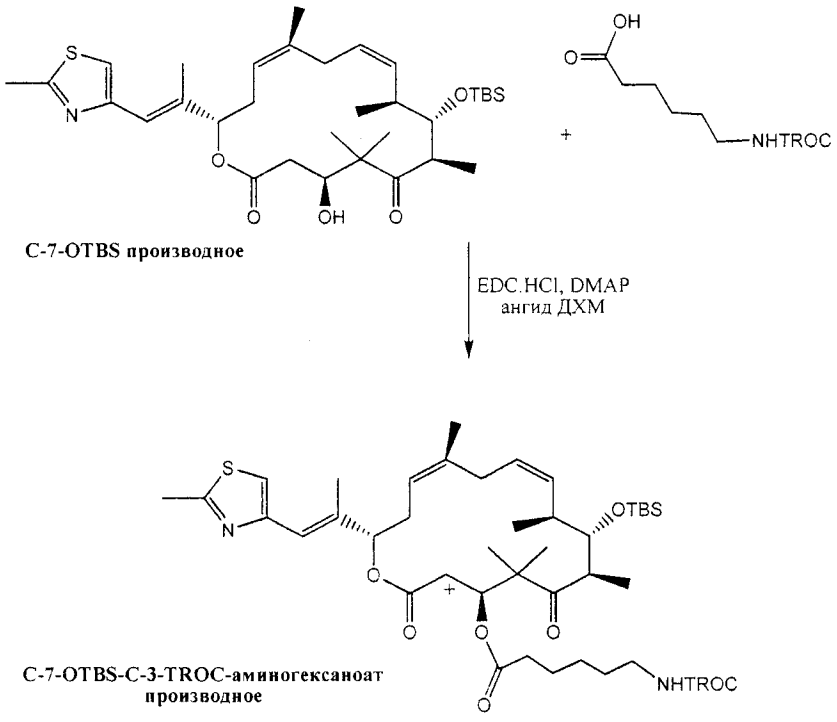
Схема 21



KOS-1584 (20 мг, 0,041 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (8,3 мг, 0,055 ммоль) будут смешаны в безводном ДМФ (5 мл) в присутствии N_2 (трихлорэтоксихлороформиат, TROC или любая другая защитная группа может использоваться вместо указанного соединения для обеспечения избирательной защиты группы OH). К полученному прозрачному раствору будет добавлен имидазол (10,7 мг, 0,158 ммоль) (**Схема 21**), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель будет затем выпарен, и полученный остаток будет растворен в минимальном количестве хлороформа. Необходимые C-3 и C-7 производные будут выделены посредством очистки неочищенного продукта с использованием колоночной флэш-хроматографии в присутствии хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. Производные будут проанализированы масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР. C-7 производное TBS-KOS-1584 используют в виде примера в следующих этапах синтеза.

Этап 2: Синтез 7-(*трет*-бутилдиметилсилил)-3-(TROC-аминогексаноат)-KOS-1584 (Схема 22):

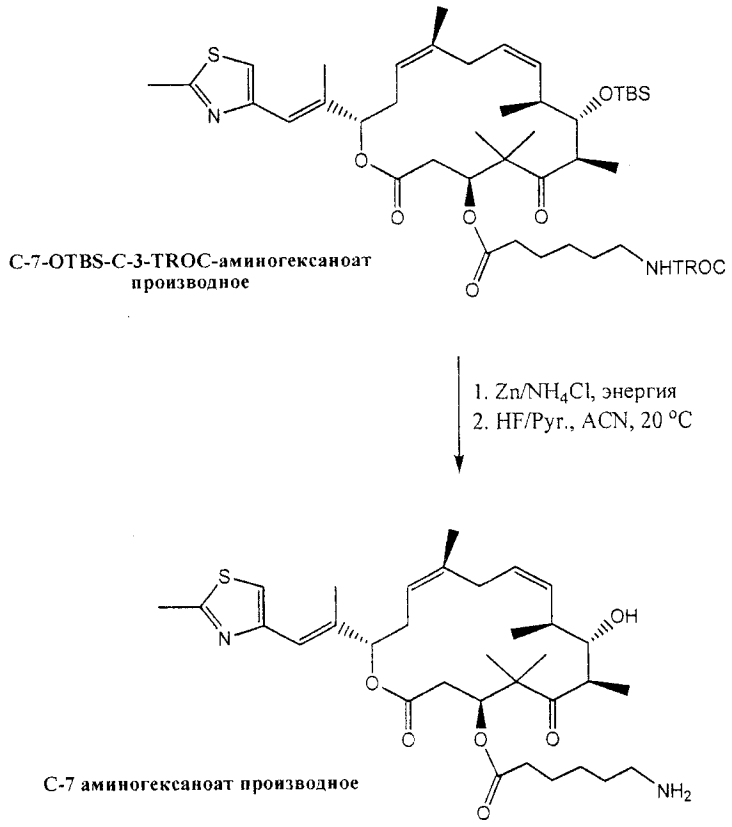
Схема 22



7-*трет*-бутилдиметилсилил KOS-1584 (20 мг, 0,032 ммоль) и ε-TROC-аминогексаноевая кислота (12,0 мг, 0,039 ммоль) будут размешаны вместе в безводном ДХМ (2 мл) в присутствии N_2. К полученному прозрачному раствору будут добавлены EDC.HCl (11,1 мг, 0,058 ммоль) и DMAP (7,08 мг, 0,058 ммоль) (**Схема 22**). Затем реакционная смесь будет перемешана в течение 12 ч при 22 °C. Растворитель будет затем выпарен, и полученный остаток будет растворен в минимальном количестве хлороформа. Неочищенный продукт будет очищен посредством колоночной флэш-хроматографиии в присутствии хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. Продукт будет проанализирован масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР.

Этап 3: Синтез 3-(аминогексаноат)-KOS-1584 (Схема 23):

Схема 23

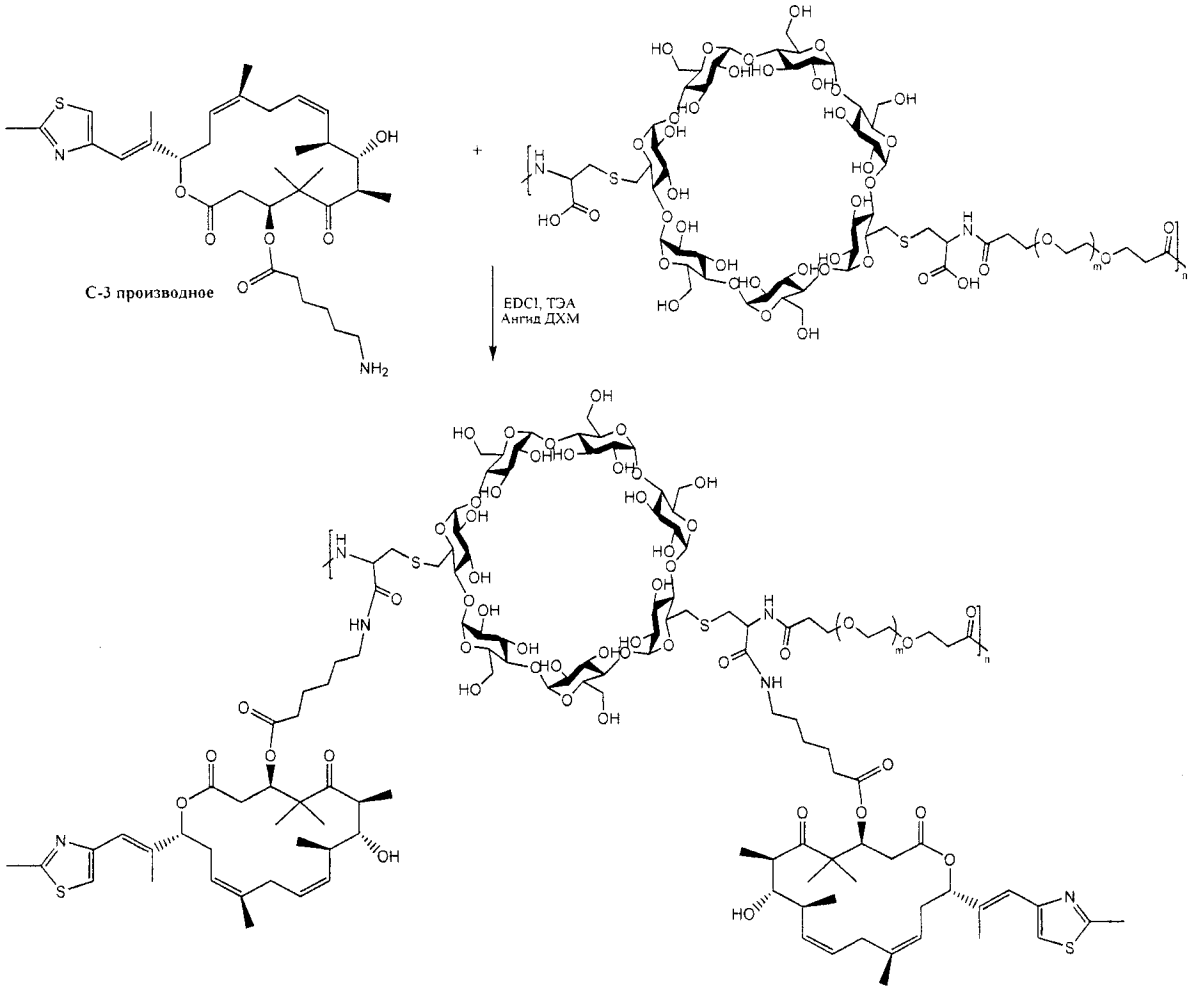


Защита с 7-(*трет*-бутилдиметилсилил)-3-(TROC-аминогексаноат)-KOS-1584 будет снята с использованием Zn/NH_4Cl с внесением энергии (например, теплом, ультразвуком,

микроволнами или ультрафиолетовым облучением) с последующим растворением в ацетонитриле и HF/пиридине. Конечный продукт будет очищен посредством колоночной флэш-хроматографиии в присутствии хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. 3-(аминогексаноат)-KOS-1584 будет проанализирован масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР.

Этап 4: Синтез CDP-C(O)-O-KOS-1584 (Схема 24):

Схема 24



при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

CDP-COOH (50 мг, 0,011 ммоль) будет растворен в MeOH (2,0 мл). C-3 производное KOS-1584-ε-аминогексаноат (14,3 мг, 0,024 ммоль) будет добавлено к смеси и подвержено перемешиванию в течение нескольких минут для получения прозрачного раствора. Будут добавлены EDCI (6,1 мг, 0,032 ммоль) и ТЭА (3,8 мг, 0,038 ммоль), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 3 ч (**Схема 24**). Полученная реакционная смесь будет сконцентрирована до 0,1 мл и осаждена в Et_2O (1,5 мл). Конъюгат полимера будет повторно растворен в ДМФ (0,1 мл) и добавлен к ацетону (1,5 мл) для осаждения конъюгата полимера. Затем конъюгат полимера будет дважды промыт в ацетоне (1 мл), растворен в наночистой воде (3 мл) и затем профильтрован через мембранный фильтр 0,2 мкм и лиофилизирован с получением CDP-C(O)-O-KOS-1584. Нагрузка будет определена

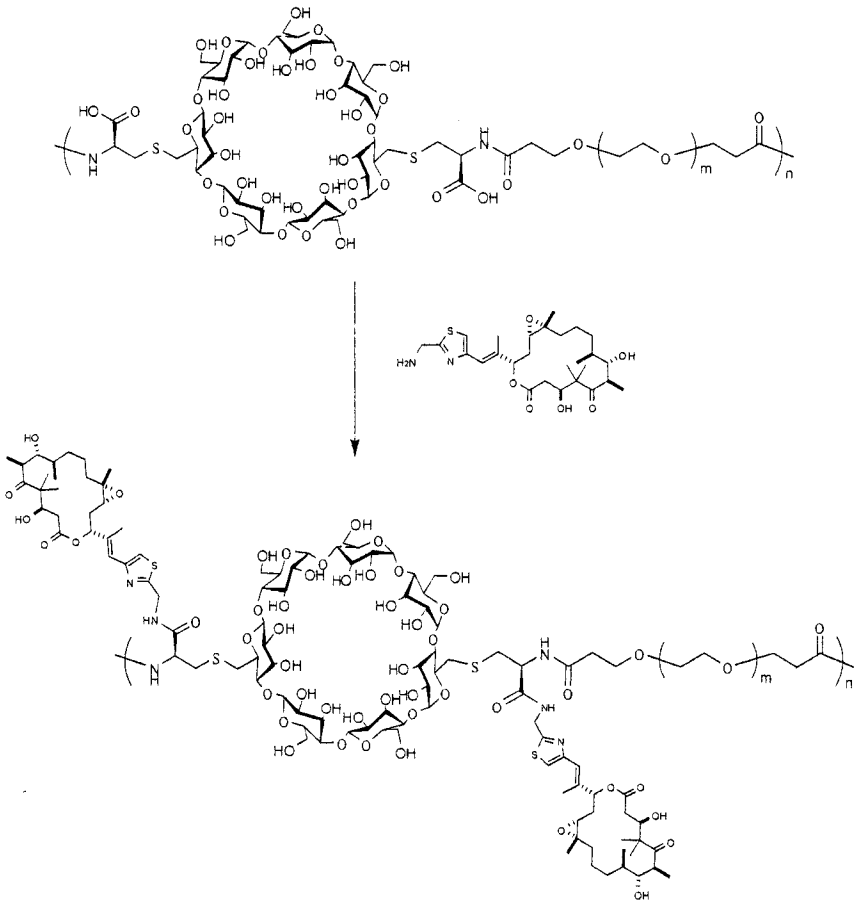
с использованием спектрометрии в видимом спектре и УФ со стандартной кривой, а размер частиц будет определен с использованием zetasizer.

СИНТЕЗ CDP-АМИД-ЭПОТИЛОНА B

Способ синтеза CDP-амид-эпотилона B

CDP (1,0 г, 0,21 ммоль) будет растворен в сухом N,N-диметилформамиде (ДМФ, 20 мл). Аналог эпотилона B (250 мг, 0,46 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,080 мл, 0,46 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (120 мг, 0,62 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (52 мг, 0,46 ммоль) будут добавлены к раствору полимера и подвергнуты перемешиванию в течение 4 часов. Полимер будет осажден этилацетатом (100 мл) и затем промыт в ацетоне (50 мл). Преципитат будет растворен в воде при pH 3 (100 мл), которая подготовлена подкислением с использованием HCl. Раствор будет диализирован с использованием мембраны 25000 MWCO (Spectra/Por 7) в течение 24 ч в воде при pH 3 и профильтрован через фильтры 0,2 мкм (Nalgene) и лиофилизирован с получением белого твердого вещества (**Схема 25**).

Схема 25



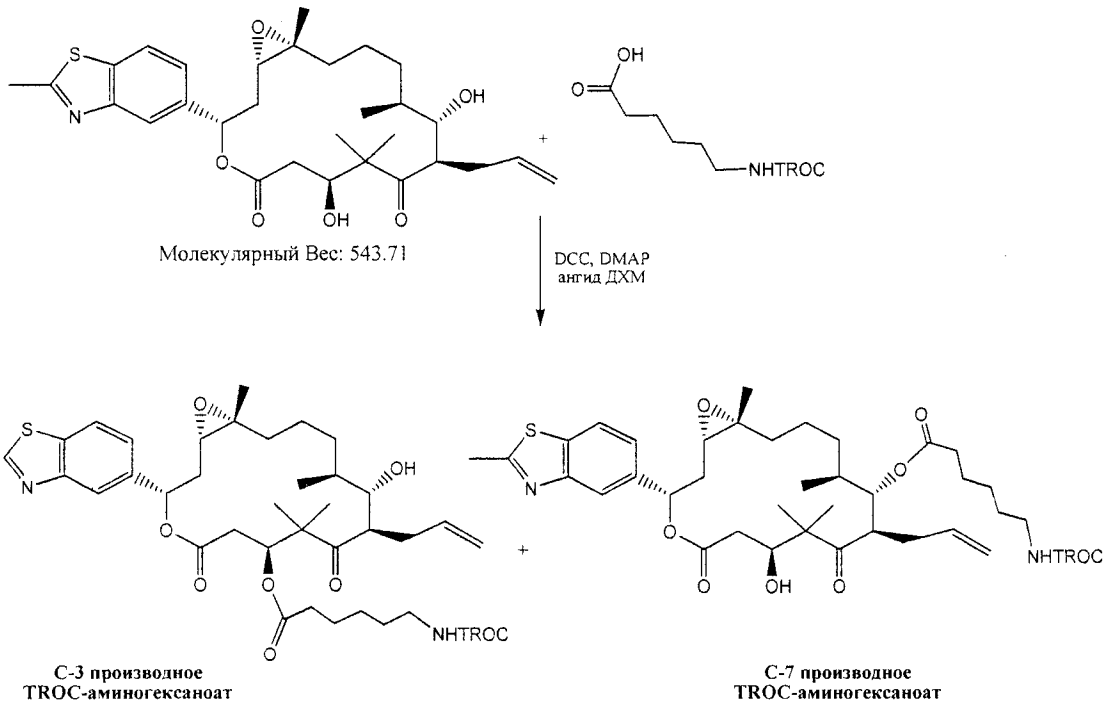
при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

СИНТЕЗ CDP-C(O)-O-САГОПИЛОНА

<u>Способ A: Прямое присоединение линкера к сагопилону, разделение смеси, снятие защиты и соединение с CDP</u>

Этап 1: Синтез сагопилон--ε-TROC-аминогексаноата (Схема 26):

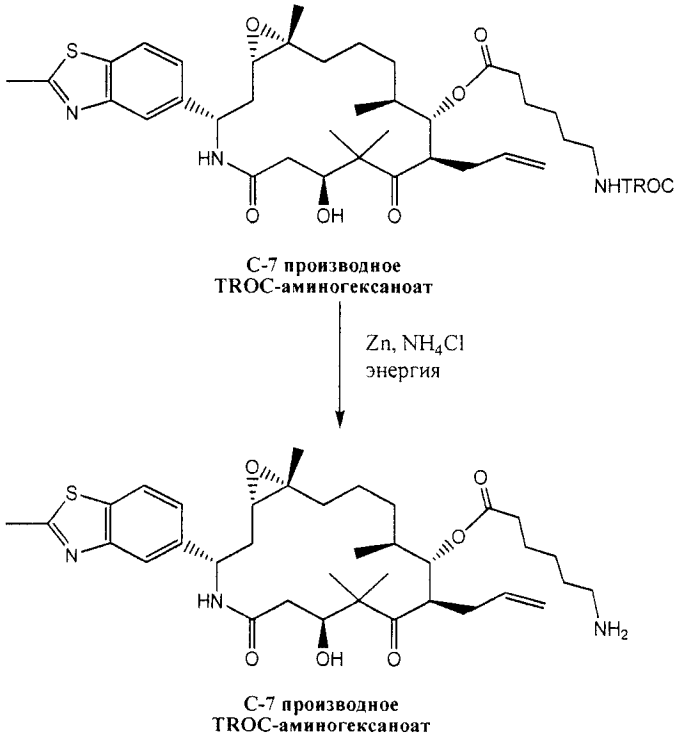
Схема 26



Сагопилон (20 мг, 0,037 ммоль) и ε-TROC-аминогексаноевая кислота (16,3 мг, 0,0585 ммоль) будут растворены в безводном ДХМ (10 мл) в присутствии N_2. К полученному прозрачному раствору будут добавлены DCC (13,4 мг, 0,065 ммоль) и DMAP (7,9 мг, 0,065 ммоль) (**Схема 26**). Реакционная смесь будет перемешана в течение 12 ч при комнатной температуре. Растворитель будет затем выпарен, и полученный остаток будет растворен в минимальном количестве хлороформа. Необходимые C-3 и C-7 производные будут выделены посредством очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии в присутствии хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. Производные будут проанализированы масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР. C-7 производное сагопилон-ε-TROC-аминогексаноат используют в виде примера в следующих этапах синтеза.

Этап 2: Синтез сагопилон--ε-аминогексаноата (Схема 27):

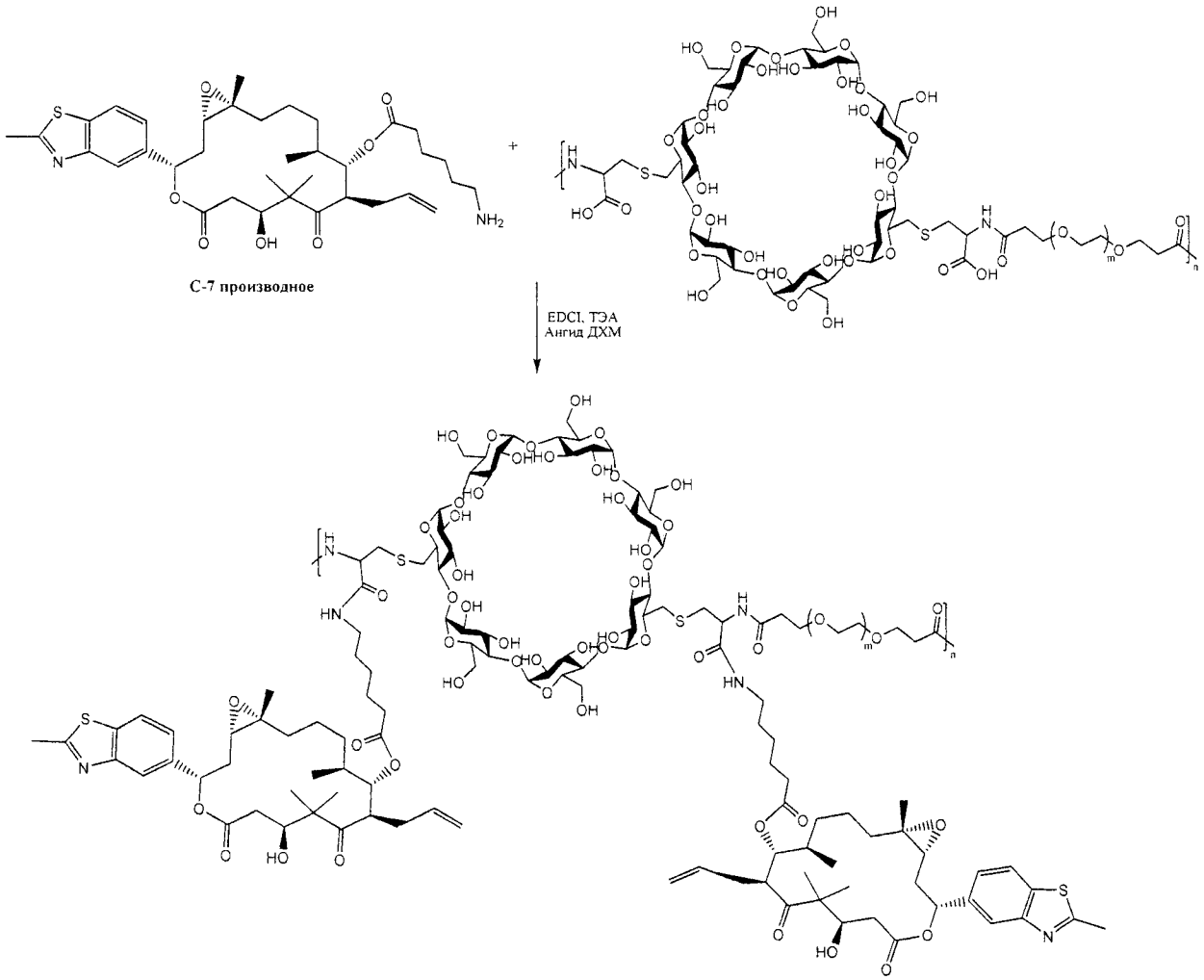
Схема 27



C-7 производное сагопилон-ε-TROC-аминогексаноата (15 мг, 0,018 ммоль) и аммония хлорид (100 мг, 1,88 ммоль) будут скомбинированы и перемешаны в 3 мл воды. Во время энергичного помешивания, будет добавлен порошок Zn (98 мг, 1,51 ммоль) с поглощением энергии (например, тепло, ультразвук, микроволны или ультрафиолетовое облучение) (Martin et al. (2000) Angewandte Chemie International Edition *39* (3), 581-583) с перемешиванием в течение дополнительных 20 минут. Полученный раствор будет профильтрован для удаления оксида цинка и затем промыт в горячей воде. Продукт будет экстрагирован в дихлорметане и высушен в присутствии $MgSO_4$. Испарение органического растворителя будет предшествовать очистке полученного продукта посредством флэш-хроматографии. Очищенный продукт будет проанализирован масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР.

Этап 3: Синтез CDP-C(O)-O-сагопилона (Схема 28):

Схема 28



при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

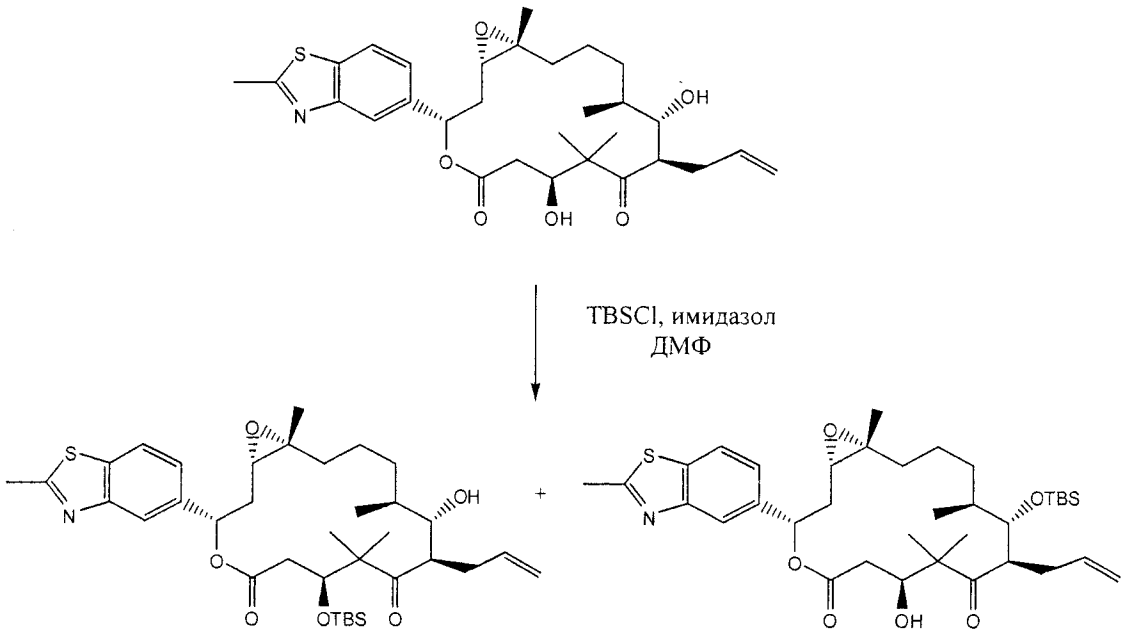
CDP-COOH (50 мг, 0,011 ммоль) будет растворен в MeOH (2,0 мл). C-7 производное сагопилон-ε-аминогексаноат (15,6 мг, 0,024 ммоль) будет добавлено к смеси и подвержено перемешиванию в течение нескольких минут для получения прозрачного раствора. Будут добавлены EDCI (6,1 мг, 0,032 ммоль) и ТЭА (3,8 мг, 0,038 ммоль), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 3 ч (**Схема 28**). Полученная реакционная смесь будет сконцентрирована до 0,1 мл и осаждена в Et_2O (1,5 мл). Конъюгат полимера будет повторно растворен в ДМФ (0,1 мл) и добавлен к ацетону (1,5 мл) для осаждения конъюгата полимера. Затем конъюгат полимера будет дважды промыт в ацетоне (1 мл), растворен в наночистой воде (3 мл) и затем профильтрован через мембранный фильтр

0,2 мкм и лиофилизирован с получением CDP-C(O)-O-сагопилона. Нагрузка будет предопределена путем спектрометрии в видимом спектре/УФ с использованием стандартной кривой. Размер частиц определяется с использованием zetasizer.

Способ B: Избирательная защита с использованием защитной группы силила, добавление линкера, снятие защиты и конъюгация с CDP

Этап 1: Синтез 3-*трет*-бутилдиметилсилил сагопилона или 7-*трет*-бутилдиметилсилил сагопилона (Схема 29):

Схема 29

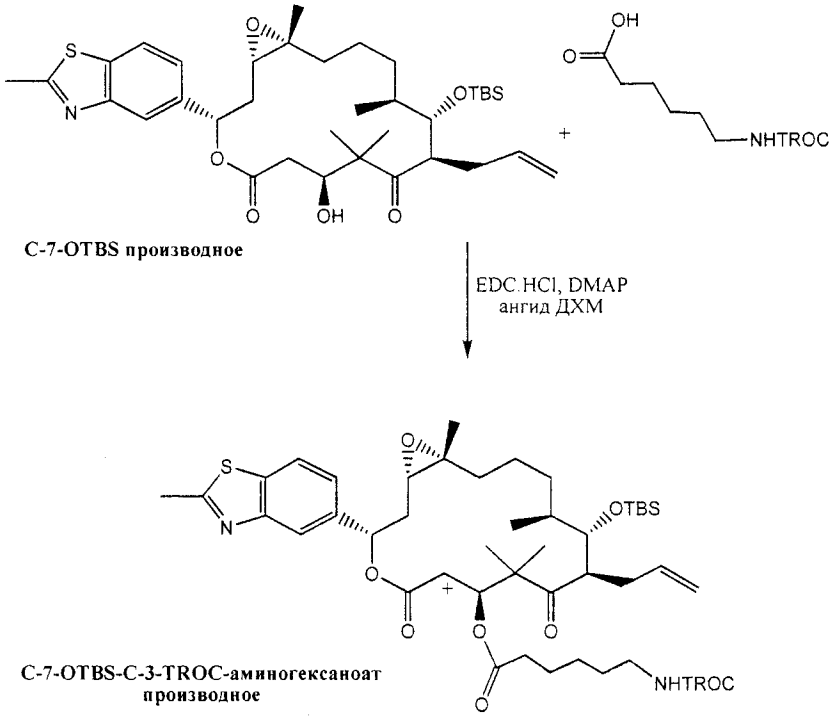


Сагопилон (20 мг, 0,037 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (8,3 мг, 0,055 ммоль) будут смешаны в безводном ДМФ (5 мл) в присутствии N_2 (трихлорэтоксихлороформиат, TROC или любая другая защитная группа может использоваться вместо указанного соединения для обеспечения избирательной защиты группы OH). К полученному прозрачному раствору будет добавлен имидазол (10,7 мг, 0,158 ммоль) (**Схема 4**), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель будет затем выпарен, и полученный остаток будет растворен в минимальном количестве хлороформа. Необходимые

C-3 и C-7 производные будут выделены посредством очистки неочищенного продукта с использованием колоночной флэш-хроматографии в присутствии хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. Производные будут проанализированы масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР. C-7 производное TBS-сагопилона используют в виде примера в следующих этапах синтеза.

Этап 2: Синтез 7-(*трет*-бутилдиметилсилил)-3-(TROC-аминогексаноат)-сагопилона (Схема 30):

Схема 30

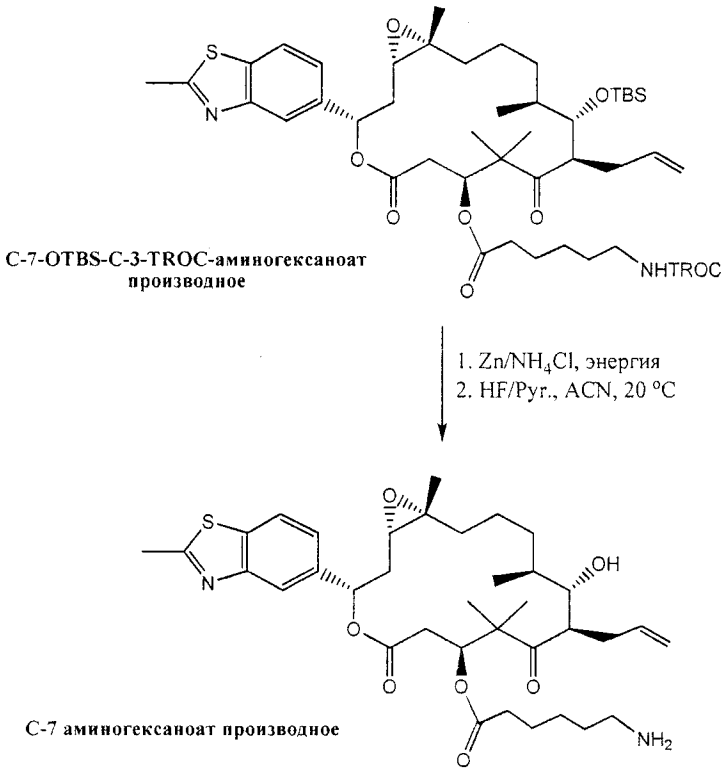


7-*трет*-бутилдиметилсилил сагопилон (20 мг, 0,030 ммоль) и ε-TROC-аминогексаноевая кислота (12,0 мг, 0,039 ммоль) будут размешаны вместе в безводном ДХМ (2 мл) в присутствии N_2. К полученному прозрачному раствору будут добавлены EDC.HCl (11,1 мг, 0,058 ммоль) и DMAP (7,08 мг, 0,058 ммоль) (**Схема 30**). Затем реакционная смесь будет перемешана в течение 12 ч при 22 °C. Растворитель будет затем выпарен, и полученный остаток будет растворен в минимальном количестве хлороформа. Неочищенный продукт будет очищен посредством колоночной флэш-хроматографиии в присутствии

хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. Продукт будет проанализирован масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР.

Этап 3: Синтез 3-(аминогексаноат)-сагопилона (Схема 31):

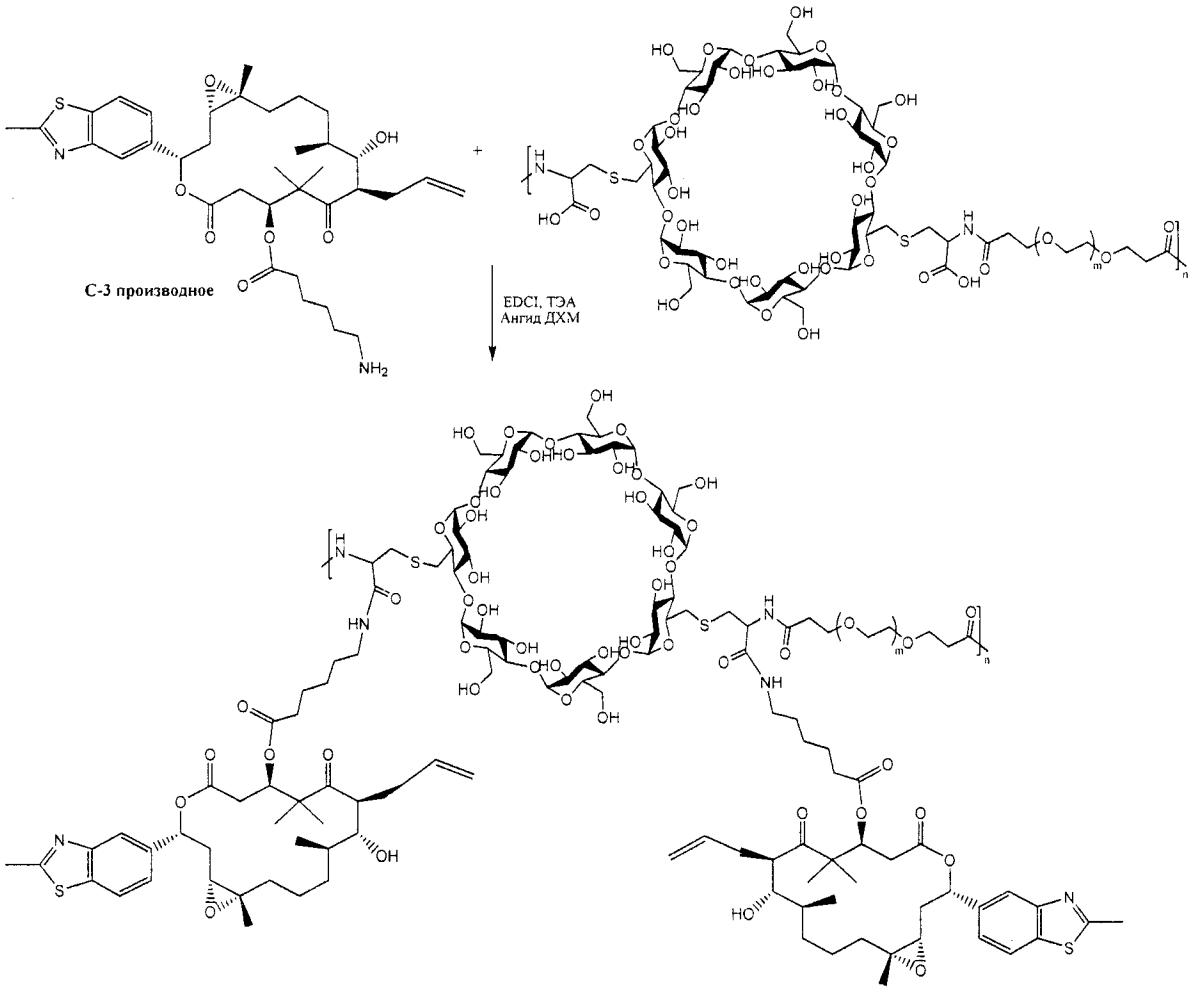
Схема 31



Защита с 7-(*трет*-бутилдиметилсилил)-3-(TROC-аминогексан)-сагопилон-оата будет снята с использованием Zn/NH_4Cl с внесением энергии (например, теплом, ультразвуком, микроволнами или ультрафиолетовым облучением) с последующим растворением в ацетонитриле и HF/пиридине. Конечный продукт будет очищен посредством колоночной флэш-хроматографиии в присутствии хлороформа/метанола в виде подвижной фазы. 3-(аминогексан)-сагопилон-оат будет проанализирован масс-спектроскопией с электрораспылением (m/z), ВЭЖХ и ^{1}H-ЯМР.

Этап 4: Синтез поли-CD-Hex-C(O)-O-сагопилона (CDP-C(O)-O-сагопилона) (Схема 32):

Схема 32



при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

CDP-COOH (50 мг, 0,011 ммоль) будет растворен в MeOH (2,0 мл). C-3 производное сагопилон-ε-аминогексаноат (15,5 мг, 0,024 ммоль) будет добавлено к смеси и подвержено перемешиванию в течение нескольких минут для получения прозрачного раствора. Будут добавлены EDCI (6,1 мг, 0,032 ммоль) и ТЭА (3,8 мг, 0,038 ммоль), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 3 ч (**Схема 32**). Полученная реакционная смесь будет сконцентрирована до 0,1 мл и осаждена в Et_2O (1,5 мл). Конъюгат полимера будет повторно растворен в ДМФ (0,1 мл) и добавлен к ацетону (1,5 мл) для

осаждения конъюгата полимера. Затем конъюгат полимера будет дважды промыт в ацетоне (1 мл), растворен в наночистой воде (3 мл) и затем профильтрован через мембранный фильтр 0,2 мкм и лиофилизирован с получением CDP-C(O)-O-сагопилона. Нагрузка будет предопределена путем спектрометрии в видимом спектре/УФ с использованием стандартной кривой. Размер частиц будет определен с использованием zetasizer.

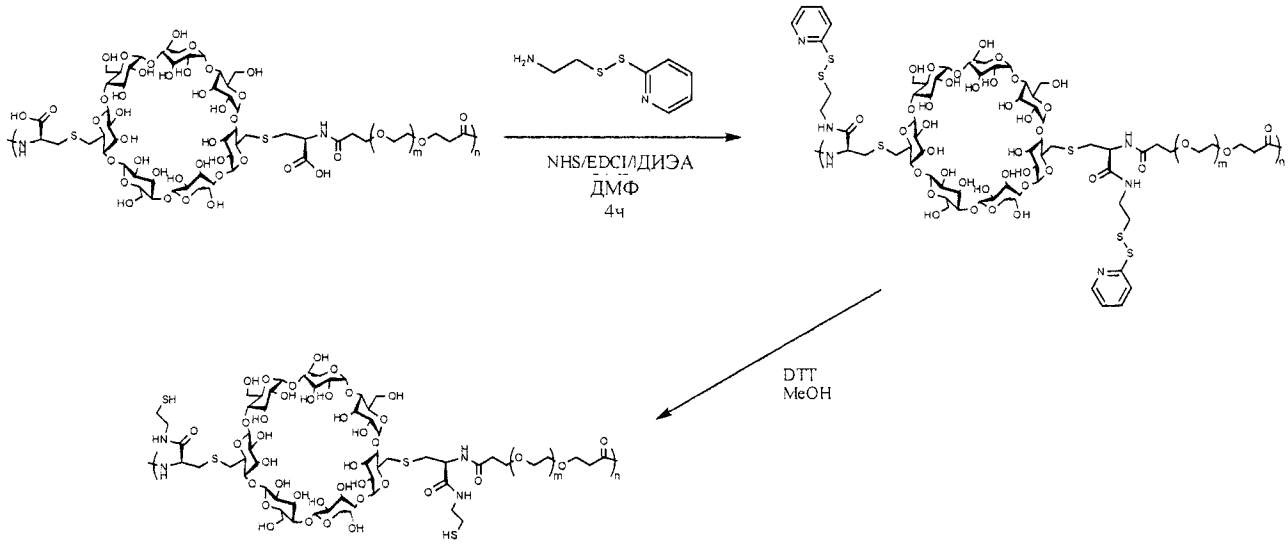
СИНТЕЗ CDP-SS-ИКСАБЕПИЛОНА (КАРБОНАТА)

Синтез CDP-SS-Py Смесь CDP, (67 кДа, 2,0 г, 0,41 ммоль), пиридин дитиоэтиламина гидрохлорида (180 мг, 0,83 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDCI, 240 мг, 1,2 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (NHS, 95 мг, 0,83 ммоль) будут растворены в безводном N,N-диметилформамиде (ДМФ, 20 мл) с последующим добавлением безводного N,N-диизопропилэтиламина (ДИЭА, 0,14 мл, 0,83 ммоль). Реакционная смесь будет перемешана в присутствии аргона при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем смесь будет добавлена к этилацетату (EtOAc, 100 мл) для осаждения полимера. Для очистки полимера без диализа, будет проведена множественная фильтрация. Полимер будет растворен в метаноле (MeOH, 20 мл) и осажден в диэтиловом эфире (Et_2O, 100 мл). Дважды будет проведена очистка способом повторной преципитации. Затем полимер будет высушен в вакууме с получением белого твердого вещества (**Схема 33**).

Синтез CDP-SH

CDP-SS-Py (200 мг, 0,042 ммоль) будет повторно растворен в MeOH (2 мл). К реакционной смеси будет добавлено дитиотреитол (DTT, 130 мг, 0,83 ммоль), и смесь будет перемешана в течение 1 ч (**Схема 33**). Затем смесь будет осаждена в Et_2O (20 мл). Полимер будет очищен множественной репреципитацией. Затем полимер будет растворен в MeOH (2 мл) и осажден в Et_2O (20 мл). Этот процесс будет повторен дважды. Затем полимер будет высушен в вакууме с получением белого твердого вещества.

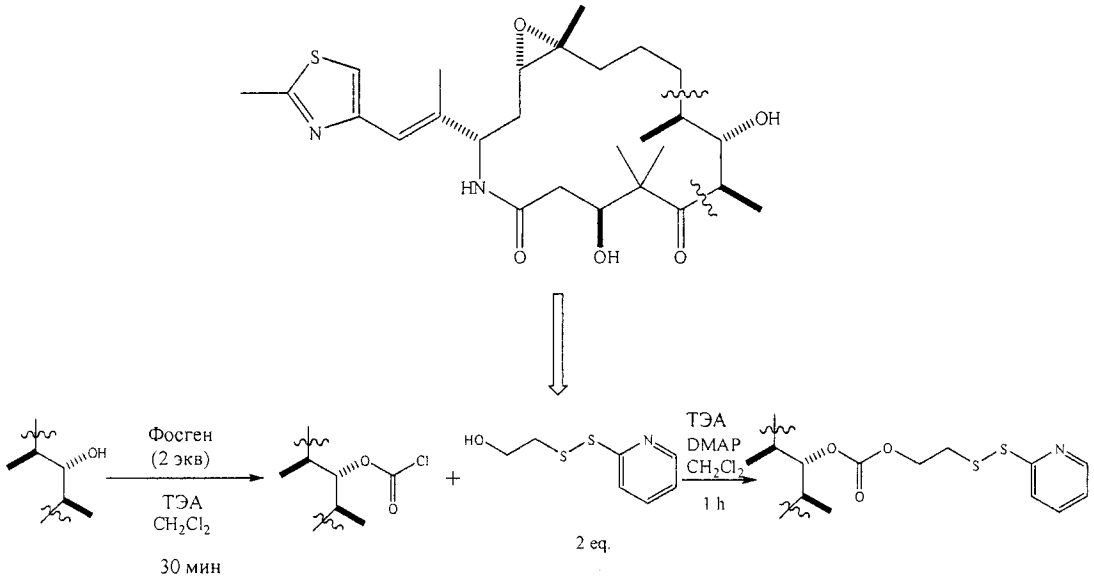
Схема 33



Синтез производного пиридин-2-илдисульфанил этилового эфира иксабепилона

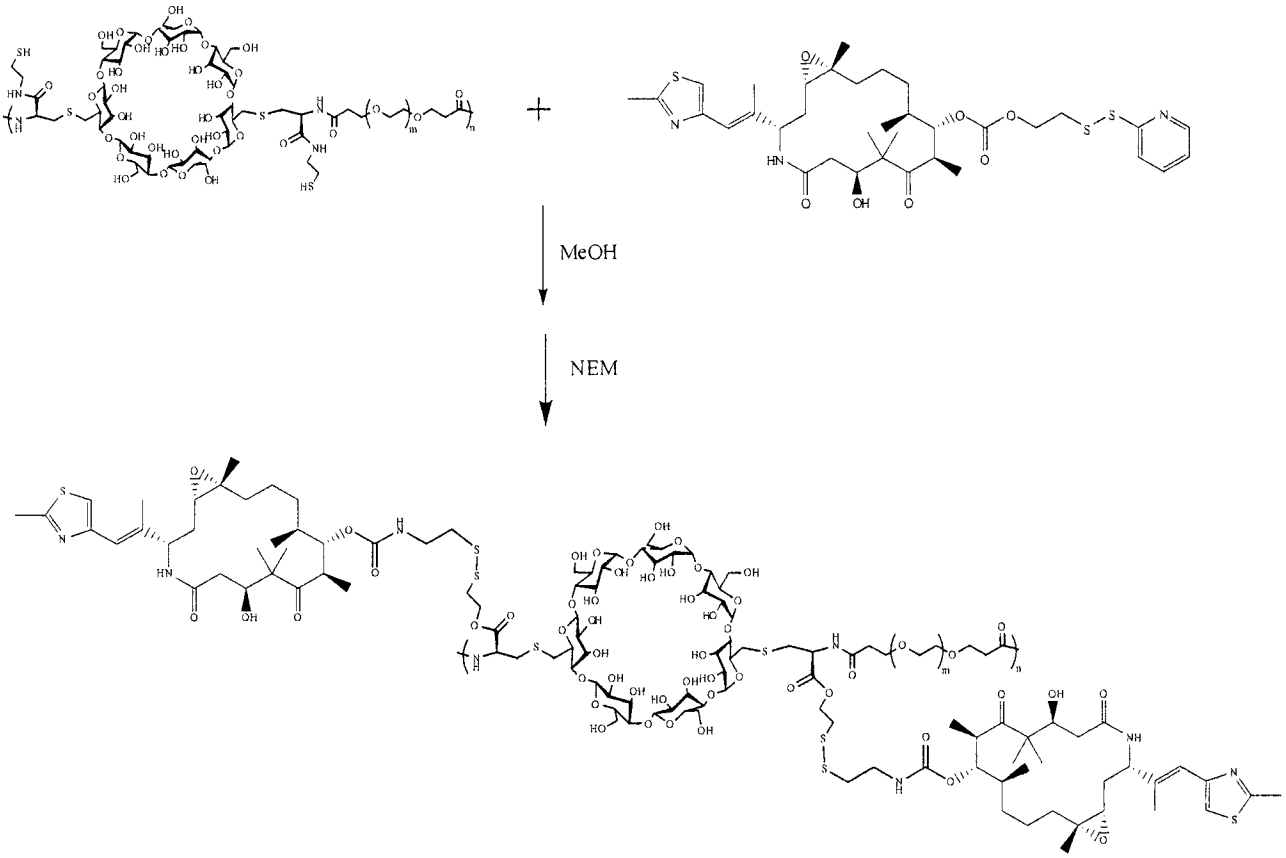
Иксабепилон (5 мг, 0,0099 ммоль) будет растворен в дихлорметане (CH_2Cl_2, 1,5 мл). К смеси будет добавлен триэтиламин (ТЭА, 5,6 мкл, 0,040 ммоль) и 20% фосген в толуоле (9,8 мкл, 0,020 ммоль) и смесь будет перемешана в течение ½ ч. Смесь будет очищена Ar для удаления любого избытка фосгена. Будет добавлено пиридин дитиоэтанол (3,7 мг, 0,020 ммоль), 4-диметиламинопиридин (DMAP, 1,2 мг, 0,0099 ммоль) и ТЭА (2,8 мкл, 0,020 ммоль), и смесь будет перемешана в течение дополнительного одного часа (**Схема 34**). Затем смесь будет откачана до отсутствия влаги и очищена колоночной флэш-хроматографией в смеси дихлорметана и метанола (9:1) с получением твердого белого вещества.

Схема 34



Синтез CDP-SS-иксабепилона CDP-SH (32 мг, 0,0070 ммоль) будет растворен в MeOH (1,0 мл). К смеси будет добавлено производное пиридин-2-илдисульфанил этиловый эфир иксабепилона (5 мг, 0,070 ммоль), и смесь будет перемешана в течение 1 ч. Затем для тушения реакции будет добавлен N-этилмалеимид (NEM, 8,7 мг, 0,070 ммоль), и смесь будет перемешана в течение дополнительного часа (**Схема 35**). Полученная реакционная смесь будет сконцентрирована до 0,1 мл и впоследствии осаждена в Et_2O (1 мл). Конъюгат полимера будет повторно растворен в ДМФ (0,1 мл) и добавлен к ацетону (1 мл) для осаждения конъюгата полимера. Конъюгат полимера будет дважды промыт в ацетоне (1 мл). Затем он будет растворен в наночистой воде (3 мл) с последующей фильтрацией с использованием мембранного фильтра 0,2 мкм и лиофилизирован с получением CDP-иксабепилона. В случаях образования смеси изомеров (например, ацилирование в 3- и/или 7-положении), изомерные продукты могут быть разделены (например, с использованием флэш-хроматографии).

Схема 35



при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

СИНТЕЗ CDP-SS-ИКСАБЕПИЛОНА (КАРБАМАТА)

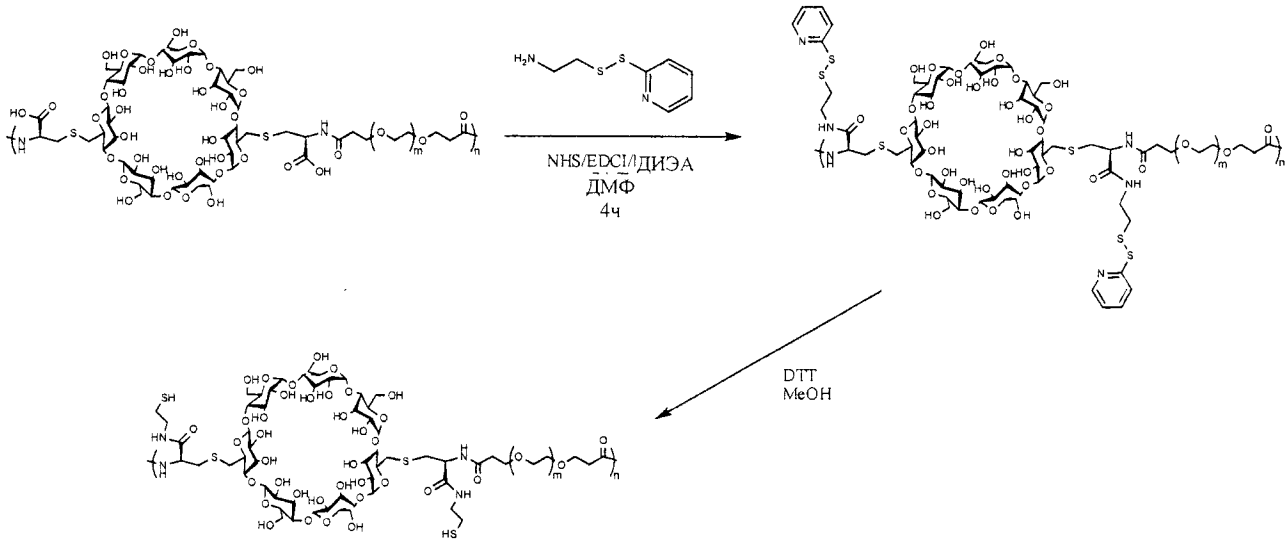
Синтез CDP-SS-Py Смесь CDP, (67 кДа, 2,0 г, 0,41 ммоль), пиридин дитиоэтиламина гидрохлорида (180 мг, 0,83 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDCI, 240 мг, 1,2 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (NHS, 95 мг, 0,83 ммоль) были растворены в безводном N,N-диметилформамиде (ДМФ, 20 мл) с последующим добавлением безводного N,N-диизопропилэтиламина (ДИЭА, 0,14 мл, 0,83 ммоль). Реакционная смесь была перемешана в присутствии аргона при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем смесь была добавлена к этилацетату (EtOAc, 100 мл) для осаждения полимера. Для очистки полимера без диализа, были проведены множественные фильтрации.

Полимер был растворен в метаноле (MeOH, 20 мл) и осажден в диэтиловом эфире (Et_2O, 100 мл). Дважды была проведена очистка способом повторной преципитации. Затем полимер был высушен в вакууме с получением белого твердого вещества (**Схема 36**).

Синтез CDP-SH

CDP-SS-Py (200 мг, 0,042 ммоль) был повторно растворен в MeOH (2 мл). К реакционной смеси был добавлен дитиотреитол (DTT, 130 мг, 0,83 ммоль), и смесь была перемешана в течение 1 ч (**Схема 36**). Затем смесь была осаждена в Et_2O (20 мл). Полимер был очищен множественной репреципитацией. Затем полимер был растворен в MeOH (2 мл) и осажден дважды в Et_2O (20 мл). Затем полимер был высушен в вакууме с получением белого твердого вещества.

Схема 36



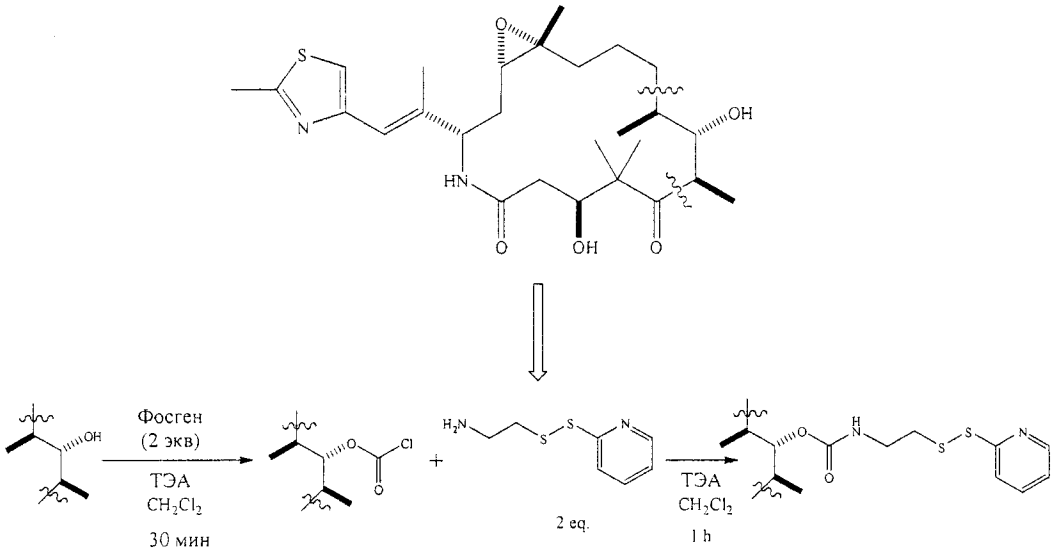
при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

Синтез производного пиридин-2-илдисульфанил этиламид иксабепилона

Иксабепилон (5 мг, 0,0099 ммоль) был растворен в дихлорметане (CH_2Cl_2, 1,5 мл). К смеси был добавлен триэтиламин (ТЭА, 5,6 мкл, 0,040 ммоль) и 20% фосген в толуоле (9,8 мкл, 0,020 ммоль) и смесь была перемешана в течение ½ ч. Смесь была очищена Ar для удаления

любого избытка фосгена. Были добавлены пиридин дитиоэтиламин гидрохлорид (3,7 мг, 0,020 ммоль) и ДИЭА (2,8 μ, 0,020 ммоль), и смесь была перемешана в течение дополнительного часа (**Схема 37**). Затем смесь была откачана до отсутствия влаги и очищена колоночной флэш-хроматографией в смеси дихлорметана и метанола (9:1) с получением твердого белого вещества (5,2 мг, 49% выход). Продукт был подтвержден масс-спектрометрией электрораспылением (m/z ожидаемый 718,99; фактический 741,48 M + Na).

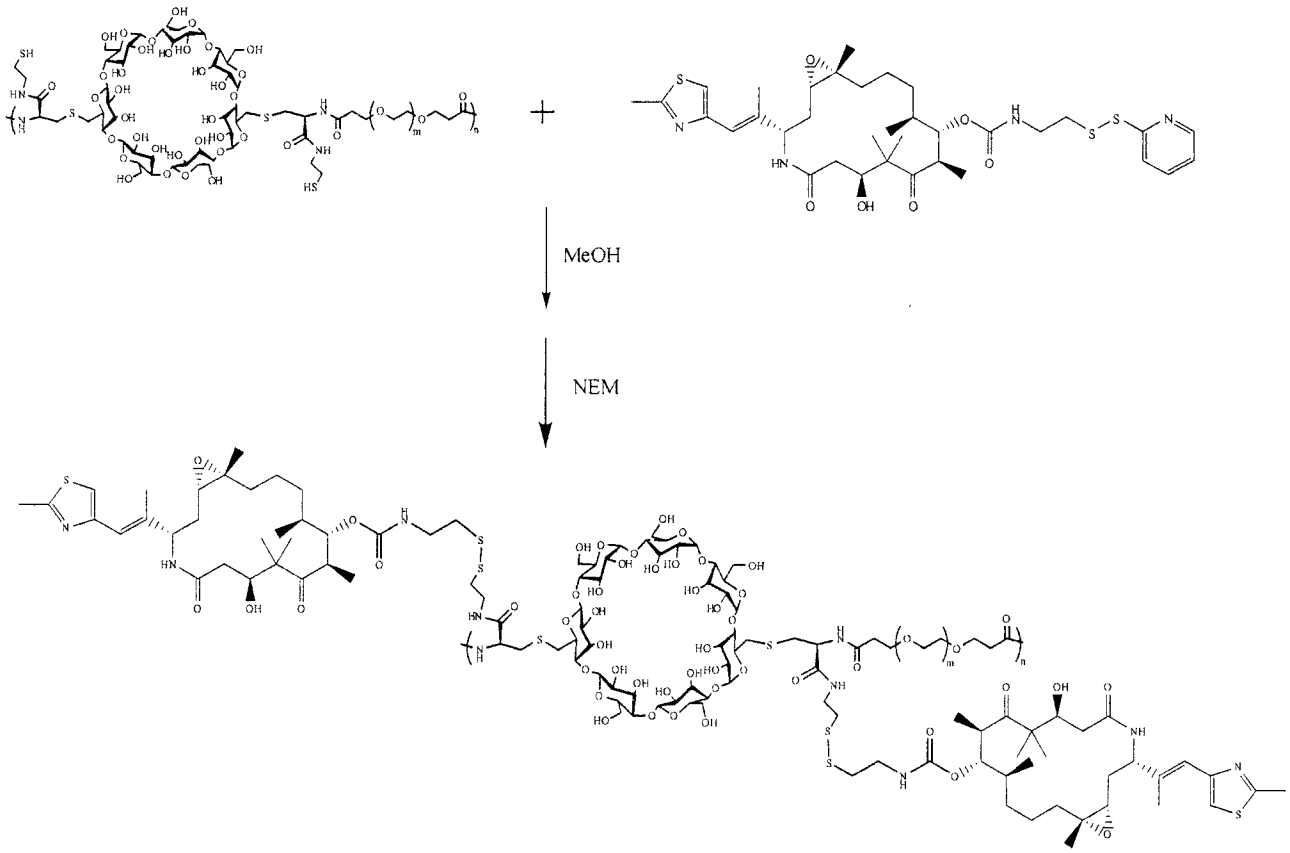
Схема 37



Синтез CDP-SS-иксабепилона CDP-SH (32 мг, 0,0070 ммоль) был растворен в MeOH (1,0 мл). К смеси был добавлено производное пиридин-2-илдисульфанил этиламид иксабепилона (5 мг, 0,070 ммоль), и смесь была перемешана в течение 1 ч. Затем для тушения реакции был добавлен N-этилмалеимид (NEM, 8,7 мг, 0,070 ммоль), и смесь была перемешана в течение дополнительного часа (**Схема 38**). Полученная реакционная смесь была сконцентрирована до 0,1 мл и осаждена в Et_2O (1 мл). Конъюгат полимера был повторно растворен в ДМФ (0,1 мл) и добавлен к ацетону (1 мл) для осаждения конъюгата полимера. Конъюгат полимера был дважды промыт в ацетоне (1 мл). Затем он был растворен в наночистой воде (3 мл) с последующей фильтрацией с использованием мембранного фильтра 0,2 мкм и лиофилизирован с получением CDP-иксабепилона (19 мг, 58% выход). Нагрузка была определена как 11,2% в/в путем спектрометрии в видимом спектре и УФ со стандартной кривой. Размер частиц был определен как 49,0 нм. В случаях образования смеси изомеров

(например, ацилирование в 3- и/или 7-положении), изомерные продукты разделены (например, с использованием флэш-хроматографии).

Схема 38



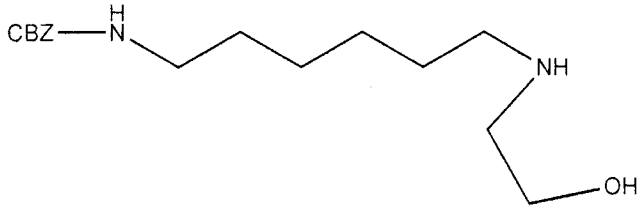
при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

Пример 10: Синтез различных конъюгатов CDP-ингибиторы протеасомы

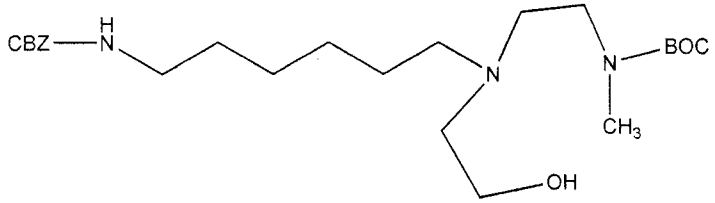
Во всех соответствующих названиях и структурах, приведенных ниже, терминология $CDP_{0.5}$ указывает на использование до 2 молекул линкера и/или линкера, конъюгированного с препаратом, для присоединения к каждой единице циклодекстрина полимера CDP, при этом количество единиц циклодекстрина определено по общему значений MW полимера CDP.

Синтез конъюгата CDP с (аминоэтил)(гидроксиэтил)амином на основе бороновой кислоты – Конъюгат бортезомиба с [(6-($CDP_{0.5}$-карбоксамидогексил)-(2-метиламиноэтил)-(2-

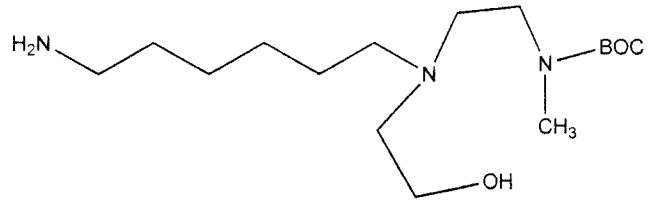
гидроксиэтил)]амином



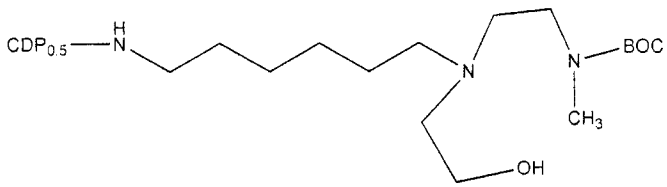
Этап 1: (6-бензилоксикарбониламиногексил)(2-гидроксиэтил)амин: В соответствии с принципами, описанными в Pellacini et al. (патент США 6455576), названное соединение будет получено из 6-бензилоксикарбониламиногексанола.



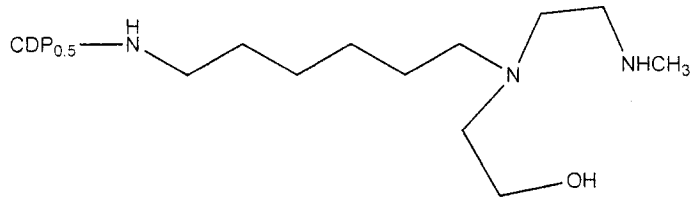
Этап 2: (6-бензилоксикарбониламиногексил)-((2-t-бутоксикарбонил)метиламиноэтил)-(2-гидроксиэтил)амин: В соответствии с принципами, описанными в Ackerman et al. (заявка на патент США 2005065210), указанное соединение будет получено из ((2-t-бутоксикарбонил)метиламиноэтанола и (6-бензилоксикарбониламиногексил)(2-гидроксиэтил)амина (из Этапа 1).



Этап 3: (6-аминогексил)-((2-t-бензилоксикарбонил)метиламиноэтил)-(2-гидроксиэтил)амин: (6-бензилоксикарбониламиногексил)-((2-t-бутоксикарбонил)метиламиноэтил)-(2-гидроксиэтил)амин будет растворен в MeOH (10 объемах). Смесь будет перемешана в течение 5 минут для получения прозрачного раствора. Будет добавлено 5% Pd/C (200 мг, 50% влажность). Из колбы будет откачан газ в течение 1 минуты и затем введен H2 с помощью баллона. Реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 3 часов или до момента завершения реакции. Структура будет подтверждена с использованием LC/MS и 1H-NMR.

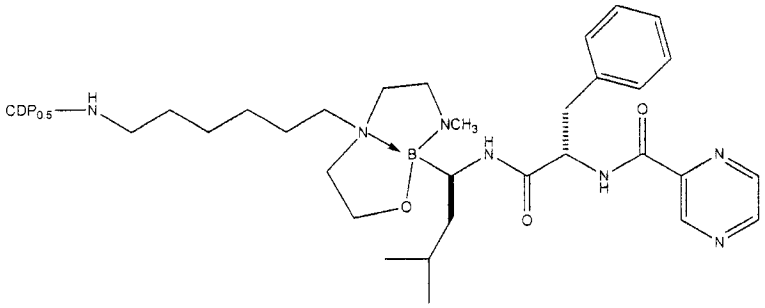


Этап 4: (6-(CDP$_{0.5}$-карбоксамидогексил)-((2-t-бутоксикарбонил)метиламиноэтил)-(2-гидроксиэтил)амин: В круглодонную колбу объемом 100 мл будет внесено (6-аминогексил)-((2-t-бутоксикарбонил)метиламиноэтил)-(2-гидроксиэтил)амин (2,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ДМФ (5 мл). Смесь будет перемешана в течение 15 минут для получения прозрачного раствора. Будет добавлено *CDP* (1 г) в ДМФ (20 мл), и смесь будет перемешана в течение 10 минут. К смеси будет добавлено EDC•HCl (2,3 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), DMAP (1,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ТЭА (5,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 6 часов или до момента завершения реакции. Реакционная смесь будет добавлена к ацетону или смеси ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.



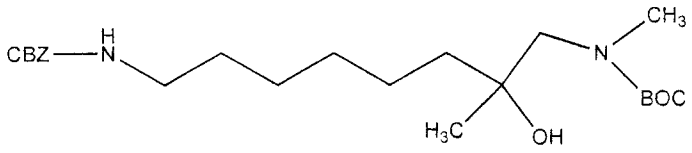
Этап 5: (6-(CDP$_{0.5}$-карбоксамидогексил)-(метиламиноэтил)- (2-гидроксиэтил)амин: В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, будет внесено (6-(CDP$_{0.5}$ - карбоксамидогексил)-((2-t-бутоксикарбонил)метиламиноэтил)-(2-гидроксиэтил)амин в CH2Cl2 (5 объемов). К смеси будет добавлено TFA (5 объемов). Реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 3 часов или до момента завершения реакции. Реакционная смесь будет добавлена к ацетону или смеси ацетона и диэтилового

эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1Н-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.

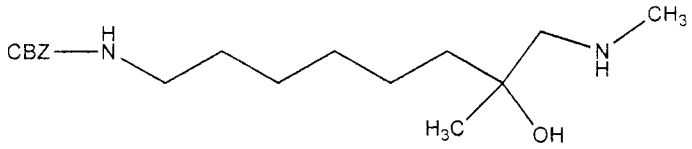


Этап 6: Конъюгат бортезомиба с (6-(CDP$_{0.5}$-карбоксамидогексил)-(метиламиноэтил)- (2-гидроксиэтил)амин: В соответствии с принципами, описанными в Hebel et al. *(J. Org. Chem.* ***2002****, 67,* 9452), бортезомиб (2,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) будет растворен в ДМФ и подвержен обработке раствором (6-(CDP$_{0.5}$-карбоксамидогексил)-(метиламиноэтил)-(2-гидроксиэтил)амин (1 г) в ДМФ и 4 Å MS. Спустя 6 ч при комнатной температуре, к реакционной смеси будет добавлен ацетон или смесь ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1Н-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.

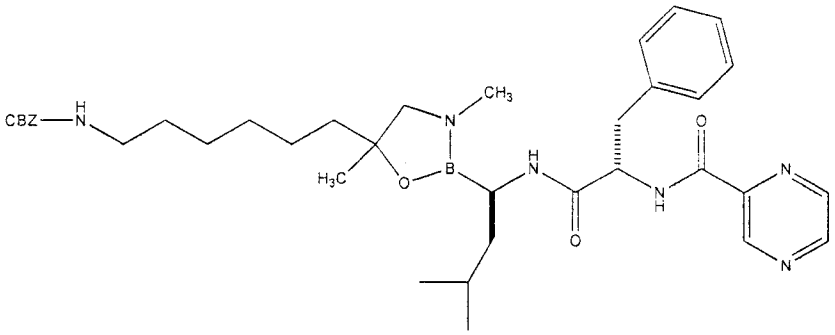
Синтез конъюгата CDP с производным 1,2-аминоспирт бороновой кислоты – Конъюгат бортезомиба с (8-(CDP$_{0.5}$-карбоксамидо)-2-гидрокси-2-метил-1-метиламинооктаном



Этап 1: (8-(бензилоксикарбониламино)-2-гидрокси-2-метил-1-((t-бутоксикарбонил)метиламино)октан: В соответствии с принципами, описанными в Ortiz et al. (*Tetrahedron* **1999**, *55*, 4831), указанное соединение будет получено из 8-бензилоксикарбониламино-2-октанона. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР и LC/MS.

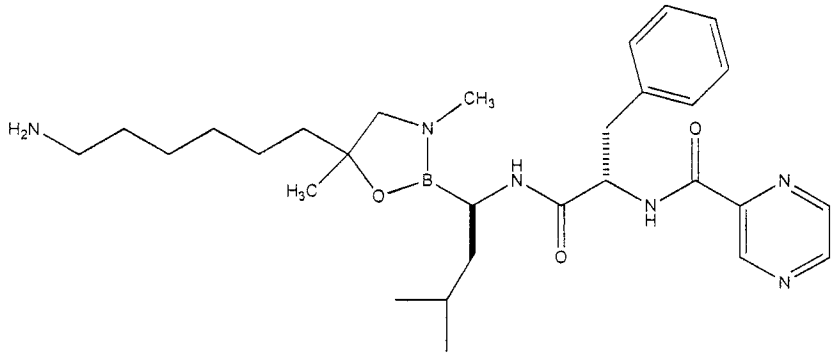


Этап 2: (8-(бензилоксикарбониламино)-2-гидрокси-2-метил-1-(метиламино)октан: (8-(бензилоксикарбониламино)-2-гидрокси-2-метил-1-((t-бутоксикарбонил)метиламино)октан будет растворен в 4N HCl в диоксане. Спустя примерно 1 ч, растворители будут выпарены до сухости с получением продукта в виде гидрохлорида. Структура будет подтверждена с использованием LC/MS и 1H-ЯМР.

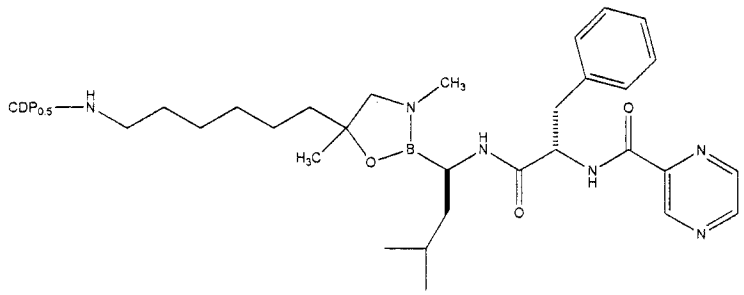


Этап 3: Конъюгат бортезомиба (8-(бензилоксикарбониламино)-2-гидрокси-2-метил-1-(метиламино)октан: В соответствии с принципами, описанными в Hebel et al. *(J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9452), бортезомиб (1,0 ммоль) будет растворен в ДМФ и подвергнут обработке раствором 8-(бензилоксикарбониламино)-2-гидрокси-2-метил-1-(метиламино)октана (1,0 ммоль) в ДМФ и 4 Å MS. Спустя 6 ч при комнатной температуре, реакционная смесь будет добавлена в MTBE (30 мл) в течение 0,5 ч при верхнем перемешивании. Суспензия будет перемешана в течение дополнительных 0,5 ч и профильтрована через PP фильтр. Фильтровальный осадок будет высушен в вакууме в течение 24 ч для получения продукта.

Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР и LC/MS.



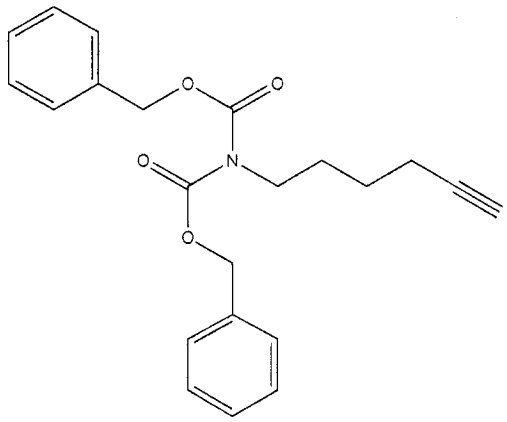
Этап 4: *Конъюгат бортезомиба с (8-амино-2-гидрокси-2-метил-1-(метиламино)октан:* В круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную магнитной мешалкой, будет внесено конъюгат бортезомиба 8-(бензилоксикарбониламино)-2-гидрокси-2-метил-1-(метиламино)октан [1 ммоль], EtOAc (36 мл) и MeOH (0,5 мл). Смесь будет перемешана в течение 5 минут для получения прозрачного раствора. Будет добавлено 5% Pd/C (200 мг, 50% влажность), из смеси будет откачан воздух в течение 1 минуты и затем введен H2 с помощью баллона. Реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 3 часов или до момента завершения реакции. Смесь будет профильтрована через фильтр Celite® для удаления катализатора; собранный фильтрат будет сконцентрирован и добавлен в суспензию Celite (10 г) в MTBE (300 мл) в течение 0,5 ч при верхнем перемешивании. Суспензия будет профильтрована через фильтр PP, и комплекс Celite®/продукт будет высушен на воздухе при комнатной температуре в течение 16 ч. Продукт будет суспендирован в ацетоне (30 мл) с верхним перемешиванием в течение 0,5 ч и профильтрован. Фильтровальный осадок будет промыт в ацетоне (3 x 10 мл). Фильтрат будет сконцентрирован и добавлен в холодную воду (300 мл) в течение 0,5 ч с верхним перемешиванием. Суспензия будет перемешана в течение дополнительных 0,5 ч и профильтрована через PP фильтр. Фильтровальный осадок будет высушен в вакууме в течение 24 ч для получения продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.



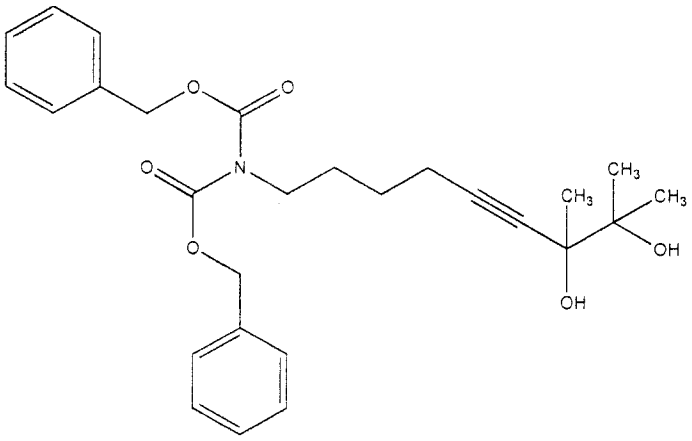
Этап 5: Конъюгат бортезомиба с (8-(CDP$_{0.5}$-карбоксамид)-2-гидрокси-2-метил-1-(метиламино)октан: В круглодонную колбу объемом 100 мл будет внесено конъюгат бортезомиба с (8-амино-2-гидрокси-2-метил-1-(метиламино)октан (2,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ДМФ (5 мл). Смесь будет перемешана в течение 15 минут для получения прозрачного раствора. Будет добавлено *CDP* (1 г) и ДМФ (20 мл), и смесь будет перемешана в течение 10 минут. К смеси будет добавлено EDC•HCl (2,3 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), DMAP (1,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ТЭА (5,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 6 часов или до момента завершения реакции. Реакционная смесь будет добавлена к ацетону или смеси ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1Н-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.

Пример 3. Синтез конъюгата CDP с производным 1,2-диол бороновой кислоты – Конъюгат бортезомиба с (9-(CDP$_{0.5}$-карбоксамидо)-2,3-дигидрокси-2,3-диметилнонаном

Способ А:

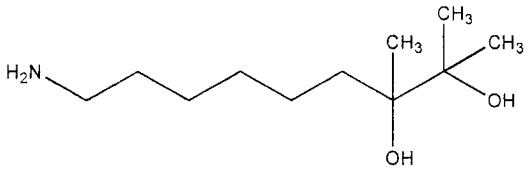


Этап 1: 6-бис-(бензилоксикарбонил)амино-1-гексин: 6-хлор-1-гексин (1,0 ммоль) в THF будет подвергнут воздействию бис(бензилоксикарбонил)амином (1,0 ммоль) и калия карбонатом (1,2 ммоль) в ДМФ (10 мл). Спустя 16 ч, реакционная смесь будет разведена диэтиловым эфиром и успешно промыта водой, 1N соляной кислотой и насыщенным натрия бикарбонатом. После высушивания в присутствии натрия сульфата, экстракт будет профильтрован и сконцентрирован для получения неочищенного продукта. Продукт будет очищен хроматографией. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР и LC/MS.

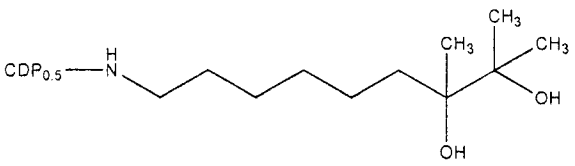


Этап 2: 9-бис-(бензилоксикарбонил)амино-2,3-дигидрокси-2,3-диметил-4-нонин: 6-бис-(бензилоксикарбонил)амино-1-гексин (1,0 ммоль) будет подвергнут воздействию лития диизопропиламидом в THF при -78 °C. Спустя 15 минут будет добавлен 3-гидрокси-3-метил-

2-бутанон в THF. Спустя 1 ч при -78 °C, реакция будет потушена насыщенным аммония хлоридом, и раствору дадут нагреться до комнатной температуры. Затем реакционная смесь будет разведена диэтиловым эфиром и успешно промыта водой, 1N соляной кислотой и насыщенным натрия бикарбонатом. После высушивания в присутствии натрия сульфата, экстракт будет профильтрован и растворитель выпарен для получения неочищенного продукта. Продукт будет очищен хроматографией. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР и LC/MS.

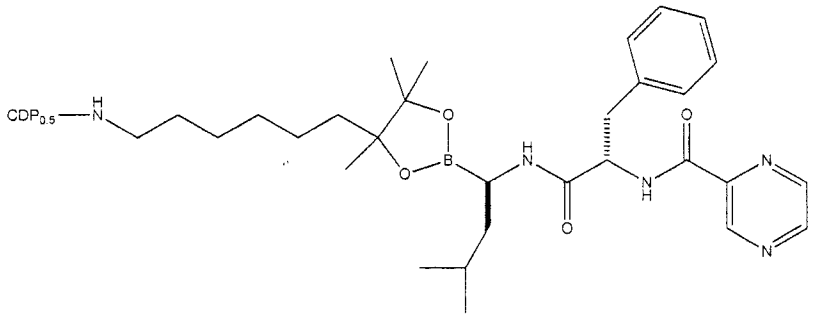


Этап 3: 9-амино-2,3-дигидрокси-2,3-диметилнонан: К суспензии 10% Pd/C в метаноле (~1 г катализатора на 1 г субстрата) в колбе соответствующего объема будет добавлен раствор 9-бис-(бензилоксикарбонил)амино-2,3-дигидрокси-2,3-диметил-4-нонина в метаноле. Из колбы будет откачан газ, и спустя 1 минуту колба будет наполнена газом водородом. После завершения реакции, смесь будет профильтрована для удаления катализатора, и растворитель выпарен для получения указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР и LC/MS.



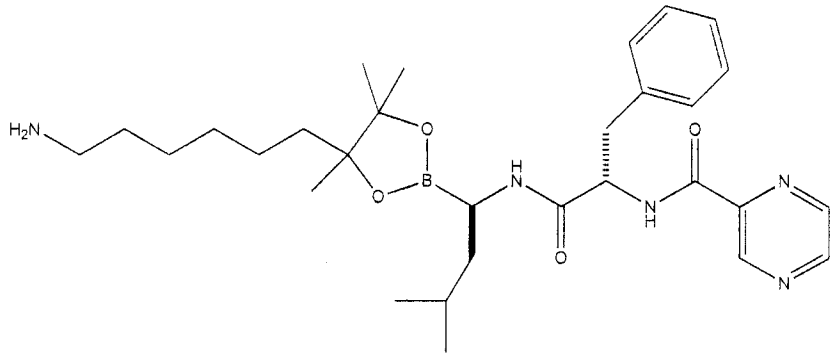
Этап 4: 9-(CDP$_{0,5}$-карбоксамидо)-2,3-дигидрокси-2,3-диметилнонан: В круглодонную колбу объемом 100 мл будет внесено 9-амино-2,3-дигидрокси-2,3-диметилнонан (2,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ДМФ (5 мл). Смесь будет перемешана в течение 15 минут для получения прозрачного раствора. Будет добавлено CDP (1 г) и ДМФ (20 мл), и смесь будет перемешана в течение 10 минут. К смеси будет добавлено EDC•HCl (2,3 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP),

DMAP (1,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ТЭА (5,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 6 часов или до момента завершения реакции. Реакционная смесь будет добавлена к ацетону или смеси ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.

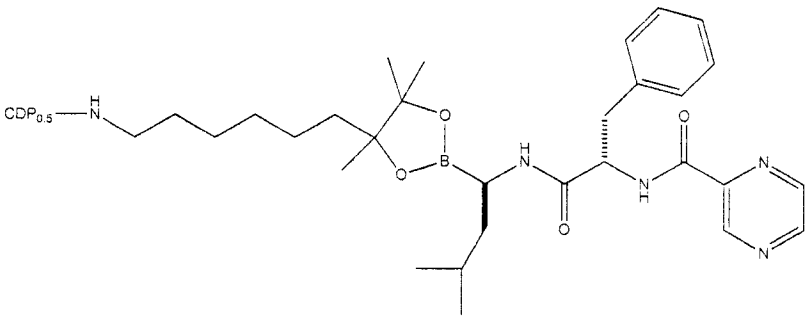


Этап 5: Конъюгат бортезомиба с 9-($CDP_{0.5}$-карбоксамидо)-2,3-дигидрокси-2,3-диметилнонаном: В соответствии с принципами, описанными в Hebel et al. (J. Org. Chem. **2002**, 67, 9452), бортезомиб (2,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) будет растворен в ДМФ и подвержен обработке раствором 9-($CDP_{0.5}$-карбоксамидо)-2,3-дигидрокси-2,3-диметилнонана (1 г) в ДМФ и 4 Å MS. Спустя 6 ч при комнатной температуре, к реакционной смеси будет добавлен ацетон или смесь ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.

Способ B:



Этап 1: Конъюгат бортезомиба с 9-амино-2,3-дигидрокси-2,3-диметилнонаном: В соответствии с принципами, описанными в Hebel et al. *(J. Org. Chem.* **2002**, *67,* 9452), бортезомиб (1,0 ммоль) будет растворен в ДМФ и подвергнут обработке раствором 9-амино-2,3-дигидрокси-2,3-диметилнонана (из Способа A, Этап 3) (1,0 ммоль) в ДМФ и 4 Å MS. Спустя 6 ч при комнатной температуре, реакционная смесь будет добавлена в MTBE (30 мл) в течение 0,5 ч при верхнем перемешивании. Суспензия будет перемешана в течение дополнительных 0,5 ч и профильтрована через PP фильтр. Фильтровальный осадок будет высушен в вакууме в течение 24 ч для получения продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР и LC/MS.

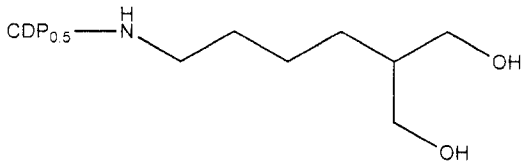


Этап 2: Конъюгат бортезомиба с 9-(CDP$_{0.5}$-карбоксамидо)-2,3-дигидрокси-2,3-диметилнонаном: В круглодонную колбу объемом 100 мл будет внесено конъюгат бортезомиба с 9-амино-2,3-дигидрокси-2,3-диметилнонаном (2,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ДМФ (5 мл). Смесь будет

перемешана в течение 15 минут для получения прозрачного раствора. Будет добавлено CDP (1 г) и ДМФ (20 мл), и смесь будет перемешана в течение 10 минут. К смеси будет добавлено EDC•HCl (2,3 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), DMAP (1,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ТЭА (5,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 6 часов или до момента завершения реакции. Реакционная смесь будет добавлена к ацетону или смеси ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.

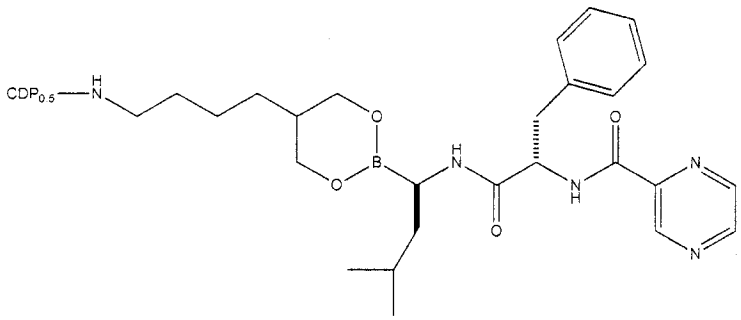
Пример 4. Синтез конъюгата CDP с производным 1,3-диол бороновой кислоты – Конъюгат бортезомиба с (6-($CDP_{0.5}$-карбоксамидо)-1-гидрокси-2-(гидроксиметил)гексаном

Способ А:



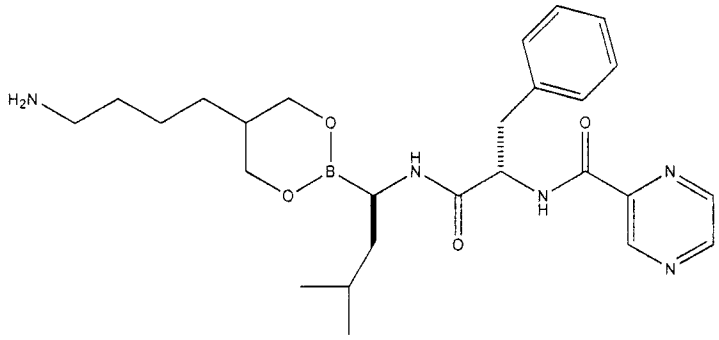
Этап 1: 6-($CDP_{0.5}$-карбоксамидо)-1-гидрокси-2-(гидроксиметил)гексан: В круглодонную колбу объемом 100 мл будет внесено 6-амино-1-гидрокси-2-(гидроксиметил)гексан (2,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ДМФ (5 мл). Смесь будет перемешана в течение 15 минут для получения прозрачного раствора. Будет добавлено CDP (1 г) и ДМФ (20 мл), и смесь будет перемешана в течение 10 минут. К смеси будет добавлено EDC•HCl (2,3 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), DMAP (1,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ТЭА (5,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в

течение 6 часов или до момента завершения реакции. Реакционная смесь будет добавлена к ацетону или смеси ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.

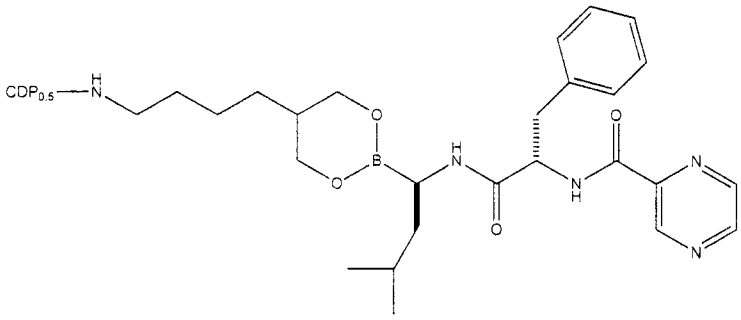


Этап 2: Конъюгат бортезомиба с 6-($CDP_{0.5}$-карбоксамидо)-1-гидрокси-2-(гидроксиметил)гексаном: В соответствии с принципами, описанными в Hebel et al. *(J. Org. Chem.* **2002**, *67, 9452),* бортезомиб (2,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) будет растворен в ДМФ и подвержен обработке раствором 6-($CDP_{0.5}$-карбоксамидо)-1-гидрокси-2-(гидроксиметил)гексана (1 г) в ДМФ и 4 Å MS. Спустя 6 ч при комнатной температуре, к реакционной смеси будет добавлен ацетон или смесь ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.

Способ B:



Этап 1: Конъюгат бортезомиба с 6-амино-1-гидрокси-2-(гидроксиметил)гексаном: В соответствии с принципами, описанными в Hebel et al. *(J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9452*)*, бортезомиб (1,0 ммоль) будет растворен в ДМФ и подвергнут обработке раствором 6-амино-1-гидрокси-2-(гидроксиметил)гексана (1,0 ммоль) в ДМФ и 4 Å MS. Спустя 6 ч при комнатной температуре, реакционная смесь будет добавлена в MTBE (30 мл) в течение 0,5 ч при верхнем перемешивании. Суспензия будет перемешана в течение дополнительных 0,5 ч и профильтрована через PP фильтр. Фильтровальный осадок будет высушен в вакууме в течение 24 ч для получения продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР и LC/MS.

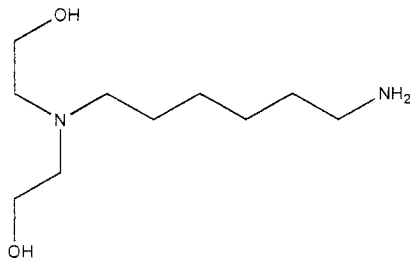


Этап 2: Конъюгат бортезомиба с 6-(CDP$_{0.5}$-карбоксамидо)-1-гидрокси-2-(гидроксиметил)гексаном: В круглодонную колбу объемом 100 мл будет внесено конъюгат бортезомиба с 6-амино-1-гидрокси-2-(гидроксиметил)гексаном (2,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ДМФ (5 мл). Смесь будет перемешана в течение 15 минут для получения прозрачного раствора. Будет добавлено CDP (1 г) и ДМФ (20 мл), и смесь будет перемешана в течение 10 минут. К смеси будет добавлено EDC•HCl (2,3 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), DMAP (1,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ТЭА (5,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), и

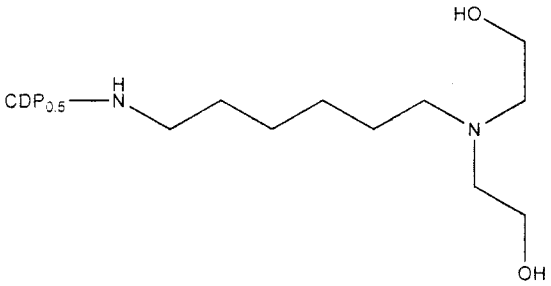
реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 6 часов или до момента завершения реакции. Реакционная смесь будет добавлена к ацетону или смеси ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.

Пример 5. Синтез конъюгата CDP с производным диэтаноламин бороновой кислоты – Конъюгат бортезомиба с [(6-(CDP$_{0.5}$-карбоксамидогексил)-бис-(2-гидроксиэтил]амином.

Способ А:

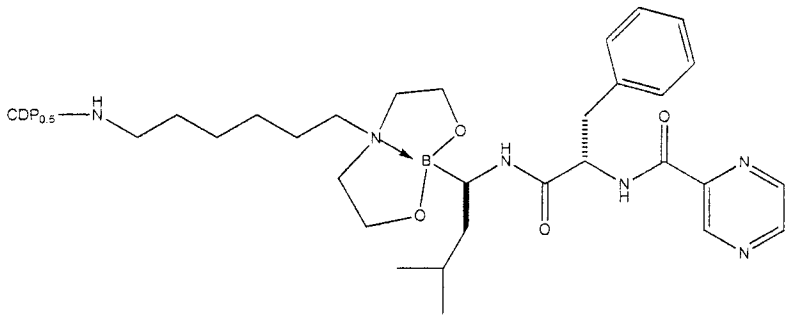


Этап 1: Бис-(2-гидроксиэтил)гексиламин: В соответствии с принципами, описанными в R. M. Peck et al. (*J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3984), было приготовлено указанное соединение.



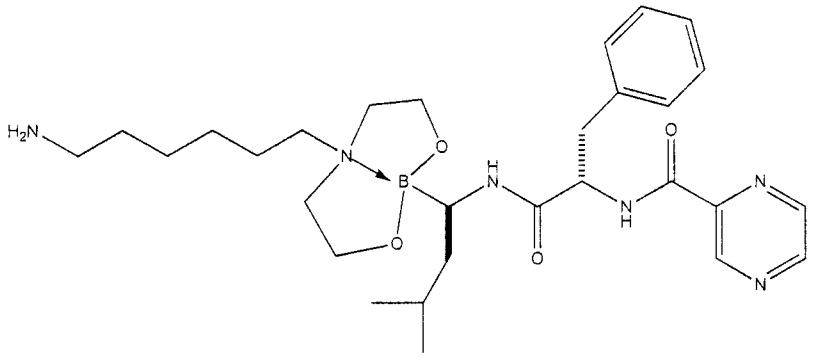
Этап 2: Бис-(2-гидроксиэтил)-[(6-(CDP$_{0.5}$-карбоксамидогексил)амин: В круглодонную колбу объемом 100 мл будет внесено бис-(2-гидроксиэтил)гексиламин (2,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ДМФ (5 мл). Смесь будет перемешана в течение 15 минут для получения прозрачного раствора. Будет добавлено *CDP* (1 г) и ДМФ (20 мл), и смесь будет перемешана в течение 10 минут. К смеси будет добавлено EDC•HCl (2,3 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP),

DMAP (1,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ТЭА (5,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 6 часов или до момента завершения реакции. Реакционная смесь будет добавлена к ацетону или смеси ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.

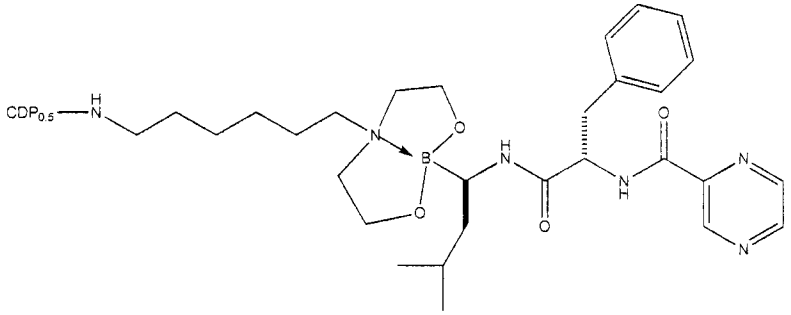


Этап 3: Конъюгат бортезомиба с бис-(2-гидроксиэтил)-[(6-(CDP$_{0.5}$-карбоксамидогексил)амином: В соответствии с принципами, описанными в Hebel et al. *(J. Org. Chem.* ***2002****, 67,* 9452), бортезомиб (2,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) будет растворен в ДМФ и подвержен обработке раствором бис-(2-гидроксиэтил)-[(6-(CDP$_{0.5}$-карбоксамидогексил)амина (1 г) в ДМФ и 4 Å MS. Спустя 6 ч при комнатной температуре, к реакционной смеси будет добавлен ацетон или смесь ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.

Способ B:



Этап 1: Конъюгат бортезомиба с бис-(2-гидроксиэтил)гексиламином: В соответствии с принципами, описанными в Hebel et al. *(J. Org. Chem.* ***2002****, 67,* 9452), бортезомиб (1,0 ммоль) будет растворен в ДМФ и подвергнут обработке раствором бис-(2-гидроксиэтил)гексиламина (из Способа А, Этап 1) (1,0 ммоль) в ДМФ и 4 Å MS. Спустя 6 ч при комнатной температуре, реакционная смесь будет добавлена в MTBE (30 мл) в течение 0,5 ч при верхнем перемешивании. Суспензия будет перемешана в течение дополнительных 0,5 ч и профильтрована через PP фильтр. Фильтровальный осадок будет высушен в вакууме в течение 24 ч для получения продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР и LC/MS.

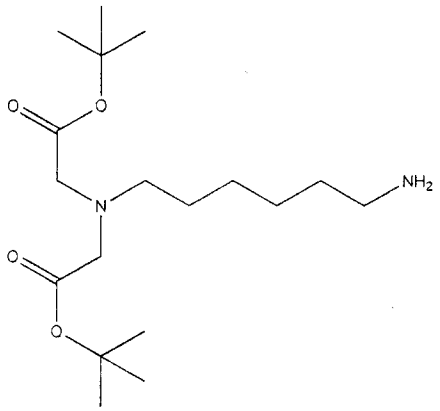


Этап 2: Конъюгат бортезомиба с бис-(2-гидроксиэтил)-[(6-(CDP$_{0.5}$-карбоксамидогексил)амином: В круглодонную колбу объемом 100 мл будет внесено конъюгат бортезомиба с бис-(2-гидроксиэтил)гексиламином (2,0 ммоль) и ДМФ (5 мл). Смесь будет перемешана в течение 15 минут для получения прозрачного раствора. Будет добавлено CDP (1 г) и ДМФ (20 мл), и смесь будет перемешана в течение 10 минут. К смеси будет добавлено EDC•HCl (2,3 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), DMAP (1,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в

полимере CDP) и ТЭА (5,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 6 часов или до момента завершения реакции. Реакционная смесь будет добавлена к ацетону или смеси ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.

Пример 6. Синтез конъюгата CDP с производным иминодиацетатом бороновой кислоты – Конъюгат бортезомиба с [(6-(CDP$_{0.5}$-карбоксамидогексил)-карбоксиметиламино]-ацетат

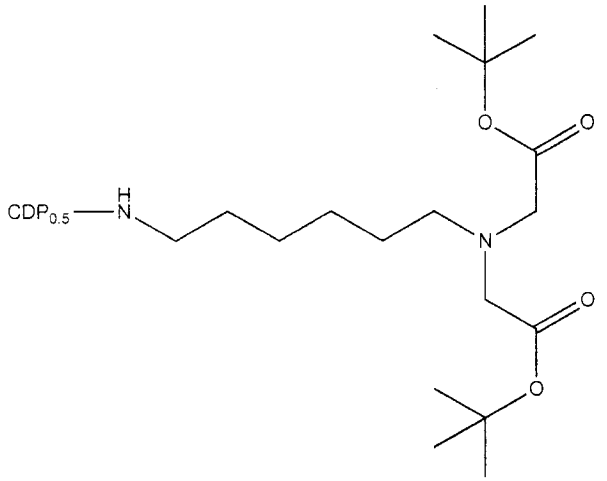
Способ А:



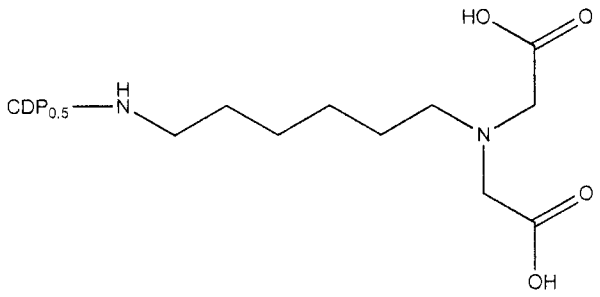
Этап 1: t-бутил-[(6-аминогексил)-t-бутоксикарбонилметиламино]-ацетат гидрохлорид: В соответствии с принципами, описанными в M. Kruppa et al. (*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3362) *N-CBZ*-1,6-диамино-гексан (4,9 ммоль) будет растворен в MeCN (20 мл) и смешан с t-бутил бромацетатом (10,6 ммоль), калия карбонатом (2,92 г, 21,1 ммоль) и калия йодидом (на кончике лопатки). Суспензия будет перемешана в течение 2 дней при 60 °C и подвергнута мониторингу путем ТСХ (этилацетат). Смесь будет профильтрована, разведена водой и экстрагирована этилацетатом. После высушивания в присутствии натрия сульфата, органические растворители будут выпарены с получением неочищенного продукта. Очистка с использованием колоночной хроматографии позволит получить защищенное *CBZ*

промежуточное вещество - иминодиуксусную кислоту.

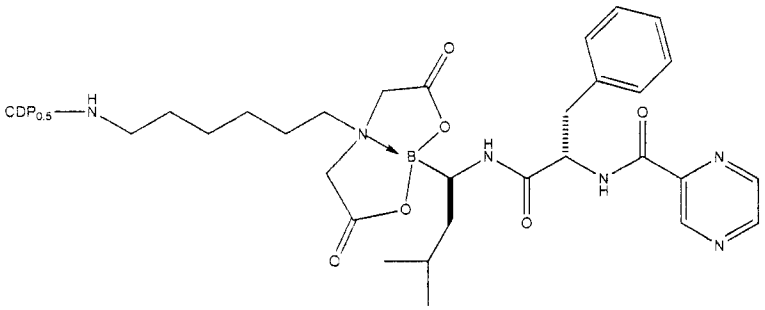
Для снятия защиты группы *CBZ*, очищенный продукт будет гидрогенирован в присутствии 10% Pd на углероде (50 wt. %) в метаноле в течение 3 ч. После завершения реакции, катализатор будет удален фильтрацией, и фильтрат выпарен до сухости с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием LC/MS и 1H-ЯМР.



Этап 2: t-бутил-[(6-(CDP$_{0.5}$ -карбоксамидогексил)-t-бутоксикарбонилметиламино]-ацетат: В круглодонную колбу объемом 100 мл будет внесено t-бутил-[(6-аминогексил)-t-бутоксикарбонилметиламино]-ацетата гидрохлорид (2,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ДМФ (5 мл). Смесь будет перемешана в течение 15 минут для получения прозрачного раствора. Будет добавлено *CDP* (1 г) и ДМФ (20 мл), и смесь будет перемешана в течение 10 минут. К смеси будет добавлено EDC•HCl (2,3 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), DMAP (1,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ТЭА (5,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 6 часов или до момента завершения реакции. Реакционная смесь будет добавлена к ацетону или смеси ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.



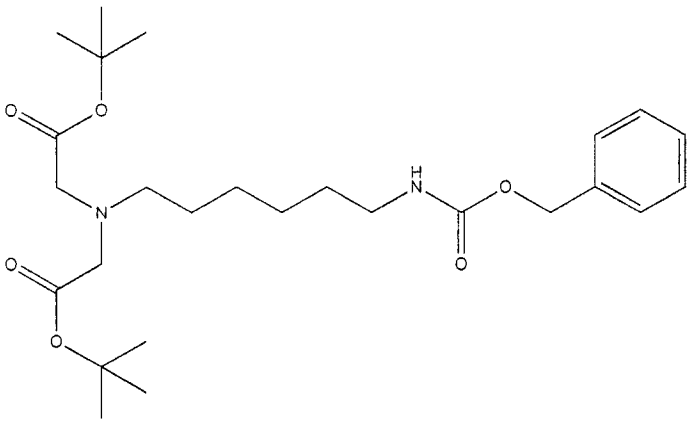
Этап 3: [(6-(CDP$_{0.5}$ -карбоксамидогексил)-карбоксиметиламино]-ацетат: В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, будет внесено t-бутил-[(6-(CDP$_{0.5}$-карбоксамидогексил)-t-бутоксикарбонилметиламино]-ацетат, CH2Cl2 (5 объемов) и TFA (5 объемов). Реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 1 часа или до момента завершения реакции. Реакционная смесь будет сконцентрирована и добавлена к ацетону или смеси ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.



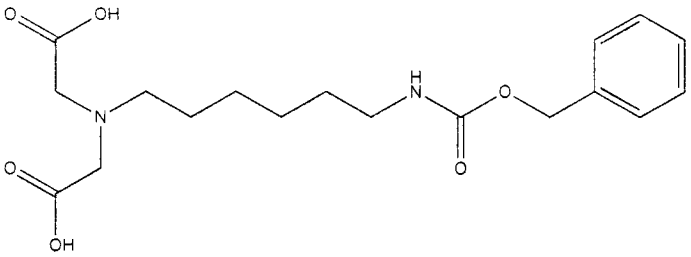
Этап 4: Конъюгат бортезомиба с [(6-(CDP$_{0.5}$ -карбоксамидогексил)-карбоксиметиламино]-ацетатом: В соответствии с принципами, описанными в Hebel et al. *(J. Org. Chem.* ***2002****, 67,* 9452), бортезомиб (2,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) будет растворен в ДМФ и подвержен обработке раствором [(6-(CDP$_{0.5}$ -карбоксамидогексил)-карбоксиметиламино]-ацетата (1 г) в ДМФ и 4 Å MS. Спустя 6 ч при комнатной температуре, к реакционной смеси будет добавлен ацетон или смесь ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации

или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ.

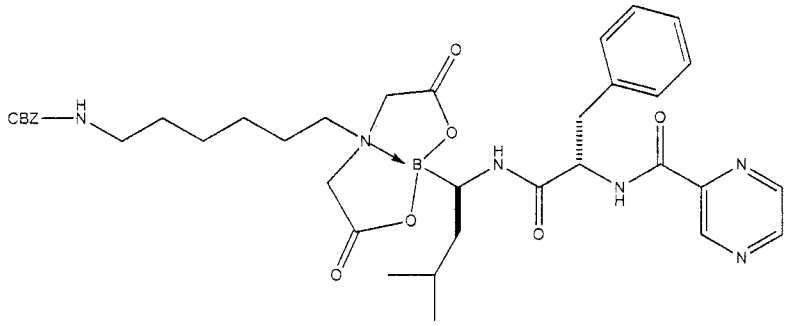
Способ B:



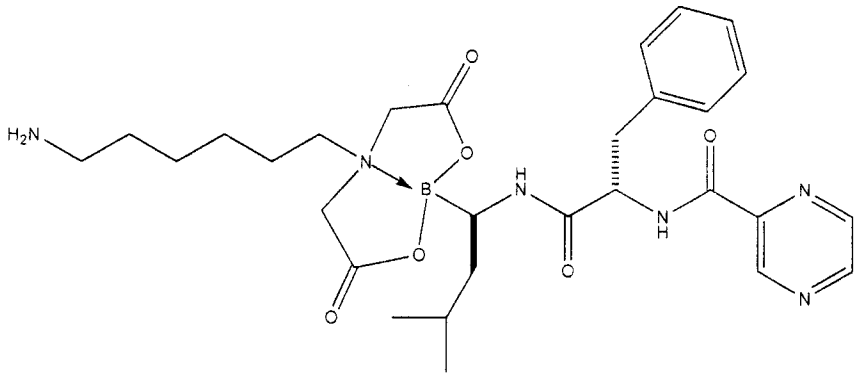
Этап 1: трет-бутил-[(6-бензилоксикарбониламиногексил)-трет-бутоксикарбонилметиламино]-ацетат: В соответствии с принципами, описанными в M. Kruppa et al. (*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3362), будет приготовлено указанное соединение.



Этап 2: [(6-бензилоксикарбониламиногексил)-карбоксиметиламино]-ацетат: К раствору трет-бутил-[(6-бензилоксикарбониламиногексил)-трет-бутоксикарбонилметиламино]-ацетат в дихлорметане при 0 °C будет добавлена трифторуксусная кислота. Спустя 1 ч, растворитель будет выпарен с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР и LC/MS.

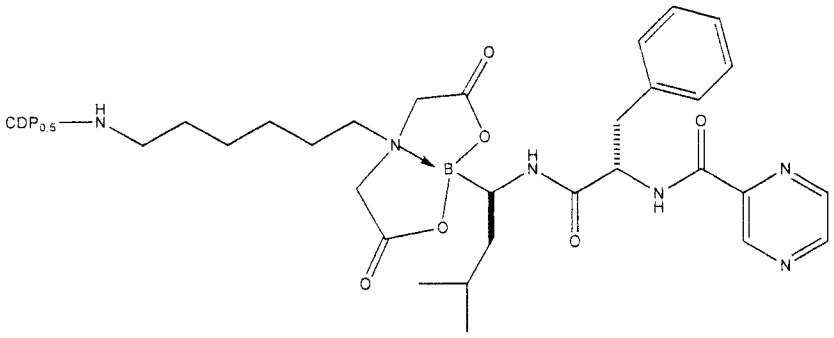


Этап 3: Конъюгат бортезомиба с [(6-(бензилоксикарбониламиногексил)-карбоксиметиламино]-ацетатом: В соответствии с принципами, описанными в Hebel et al. *(J. Org. Chem.* ***2002****, 67,* 9452), бортезомиб (1,0 ммоль) будет растворен в ДМФ и подвергнут обработке раствором [(6-бензилоксикарбониламиногексил)-карбоксиметиламино]-ацетата (1,0 ммоль) в ДМФ и 4 Å MS. Спустя 6 ч при комнатной температуре, реакционная смесь будет добавлена в MTBE (30 мл) в течение 0,5 ч при верхнем перемешивании. Суспензия будет перемешана в течение дополнительных 0,5 ч и профильтрована через PP фильтр. Фильтровальный осадок будет высушен в вакууме в течение 24 ч для получения продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР и LC/MS.



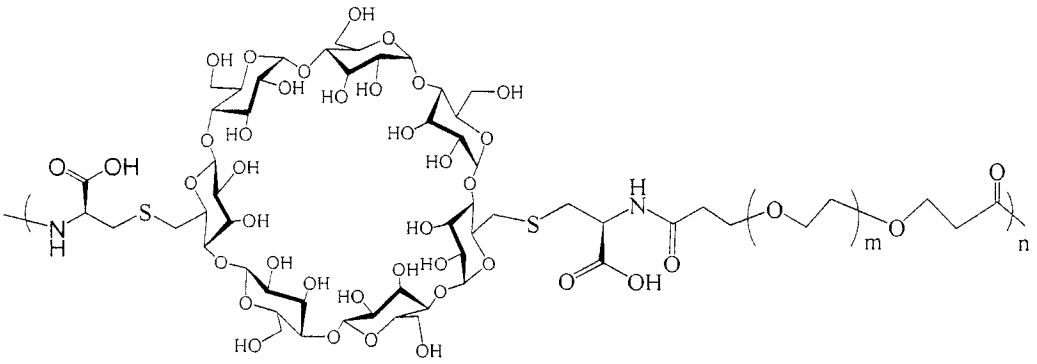
Этап 4: Конъюгат бортезомиба с [(6-(аминогексил)-карбоксиметиламино]-ацетатом: В круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную магнитной мешалкой, будет внесено конъюгат бортезомиба с [(6-(бензилоксикарбониламиногексил)-карбоксиметиламино]-ацетатом [1,06 ммоль], EtOAc (36 мл) и MeOH (0,5 мл). Смесь будет перемешана в течение 5 минут для получения прозрачного раствора. Будет добавлено 5% Pd/C (200 мг, 50% влажность), из смеси будет откачан воздух в течение 1 минуты и затем введен H2 с помощью баллона. Реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 3 часов или до момента завершения реакции. Смесь будет добавлена к MTBE (30 мл) в течение 0,5 ч

с верхним перемешиванием. Суспензия будет перемешана в течение дополнительных 0,5 ч и профильтрована через PP фильтр. Фильтровальный осадок будет высушен в вакууме в течение 24 ч для получения продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР и LC/MS.



Этап 5: Конъюгат бортезомиба с [(6-(CDP$_{0.5}$ -карбоксамидогексил)-карбоксиметиламино]-ацетатом: В круглодонную колбу объемом 100 мл будет внесено конъюгат бортезомиба с [(6-(аминогексил)-карбоксиметиламино]-ацетатом (2,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ДМФ (5 мл). Смесь будет перемешана в течение 15 минут для получения прозрачного раствора. Будет добавлено *CDP* (1 г) в ДМФ (20 мл), и смесь будет перемешана в течение 10 минут. К смеси будет добавлено EDC•HCl (2,3 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), DMAP (1,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP) и ТЭА (5,0 ммоль на ожидаемое количество единиц циклодекстрина в полимере CDP), и реакционная смесь будет перемешана при комнатной температуре в течение 6 часов или до момента завершения реакции. Реакционная смесь будет добавлена к ацетону или смеси ацетона и диэтилового эфира или MTBE. Полученный преципитат будет выделен путем фильтрации или декантации супернатанта. Затем преципитат будет растворен в воде и диализирован в течение 3 дней с использованием 25000 Да MWCO. Лиофилизированный раствор будет профильтрован через фильтр 2 мкМ, и фильтрат лиофилизирован с получением указанного продукта. Структура будет подтверждена с использованием 1H-ЯМР, ВЭЖХ и ГПХ. В полимере CDP, используемом в Примерах 1-6, может быть представлен любой описанный здесь полимер CDP, который имеет две функциональные группы, такие как –COOH, которые реагировали бы с аминогруппой. В одном варианте воплощения изобретения полимер CDP

является следующей структурной формулой:



при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20). Конъюгат CDP-ингибитор протеасомы, включающий описанный здесь ингибитор протеасомы, содержащий бороновую кислоту, отличный от бортезомиба, может быть получен такими же самыми способами, описанными в Примерах 1-6, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример 11: Синтез CDP-пеметрексед

Материалы и способы

Общие принципы. Все безводные растворители, растворители класса ВЭЖХ и другие общеиспользуемые органические растворители будут закупаться у коммерческих поставщиков и использоваться без дополнительной очистки. Исходный полимер поли-CD-ПЭГ будет синтезирован в соответствии с представленным ранее описанием (Cheng et al., *Bioconjug Chem* **2003,** *14* (5), 1007-17). Деионизированная вода (18-MΩ-см) будет получена путем пропускания полученной в лаборатории деионизированной воды через систему Milli-Q Biocel Water (Millipore). Спектры ЯМР будут записаны с использованием спектрометра Varian Inova 400 МГц (Palo Alto, CA). Масс-спектрометрический (MS) анализ будет проводиться с использованием масс-спектрометра с электрораспылением Bruker FT-MS 4.7 T. Значения MW образцов полимера будут проанализированы с использованием Agilent 1200 RI, соединенным с системой Viscotek 270 LALS-RALS. Гемцитабин, производные гемцитабина и конъюгаты полимер-гемцитабин будут проанализированы с использованием колонки C-18 с обращенными фазами и системы ВЭЖХ Agilent 1100. Измерение размера частиц будет

проводиться с использованием прибора Zetasizer nano-zs (серийный номер mal1017190 Malvern Instruments, Worcestershire, UK).

Синтез CDP-NH-EG_2-α-O-глутамат-LY231514

CDP (1,0 г, 0,21 ммоль) будет растворен в сухом N,N-диметилформамиде (ДМФ, 10 мл). NH_2-EG_2-α-O-глутамат-LY231514 (240 мг, 0,46 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,080 мл, 0,46 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (120 мг, 0,62 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (52 мг, 0,46 ммоль) будут добавлены к раствору полимера и подвергнуты перемешиванию в течение 4 часов. Полимер будет осажден ацетоном (100 мл). Затем полимер будет промыт ацетоном (50 мл). Преципитат будет растворен в воде (100 мл). Раствор будет очищен ФТП (30000 MWCO) с использованием воды. Раствор будет профильтрован через фильтры 0,2 мкм (Nalgene) и храниться в замороженном виде (**Схема 39**).

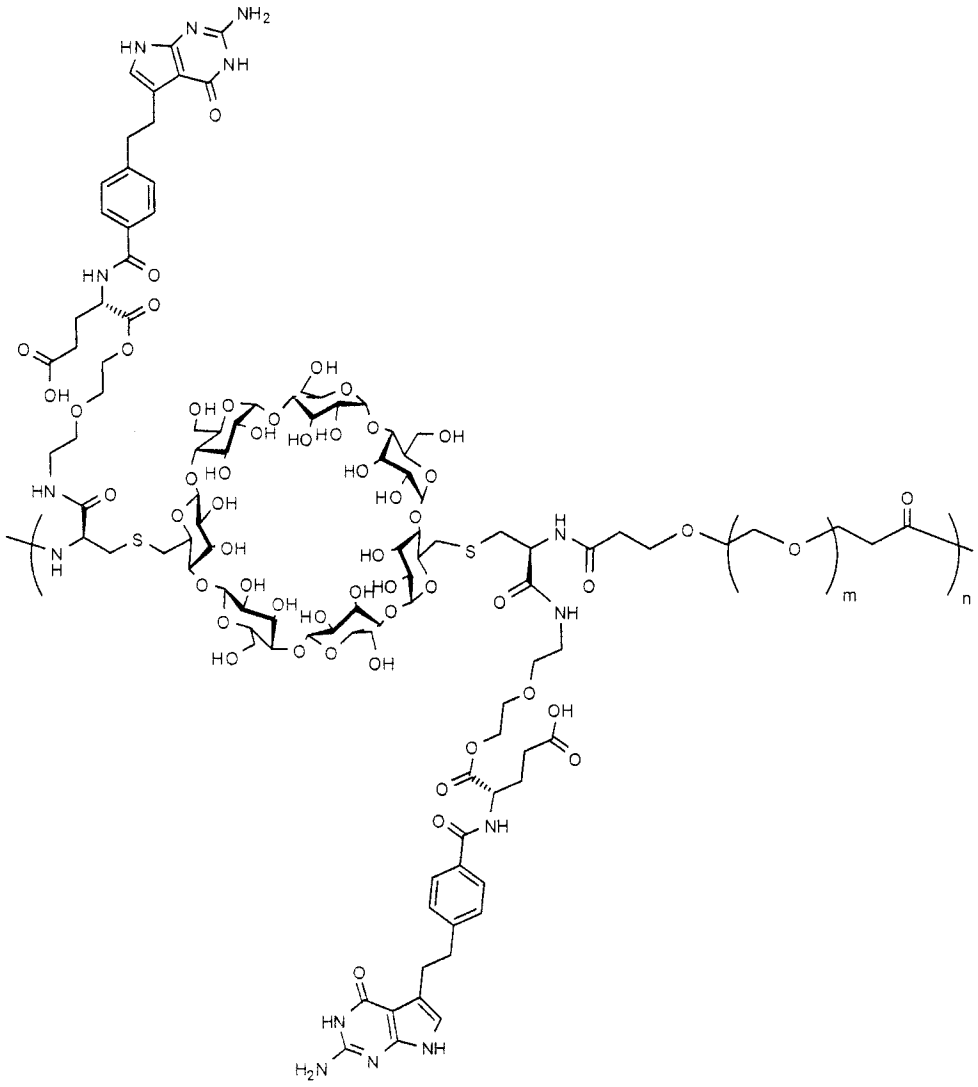


Схема 39

при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

Синтез CDP-NH-EG$_2$-γ-O-глутамат-LY231514

CDP (1,0 г, 0,21 ммоль) будет растворен в сухом N,N-диметилформамиде (ДМФ, 10 мл). NH$_2$-EG$_2$-γ-O-глутамат-LY231514 (240 мг, 0,46 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,080 мл, 0,46 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (120 мг, 0,62 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (52 мг, 0,46 ммоль) будут добавлены к раствору полимера и подвергнуты перемешиванию в течение 4 часов. Полимер будет осажден ацетоном (100 мл).

Затем полимер будет промыт ацетоном (50 мл). Преципитат будет растворен в воде (100 мл). Раствор будет очищен ФТП (30000 MWCO) с использованием воды. Раствор будет профильтрован через фильтры 0,2 мкм (Nalgene) и храниться в замороженном виде (**Схема 40**).

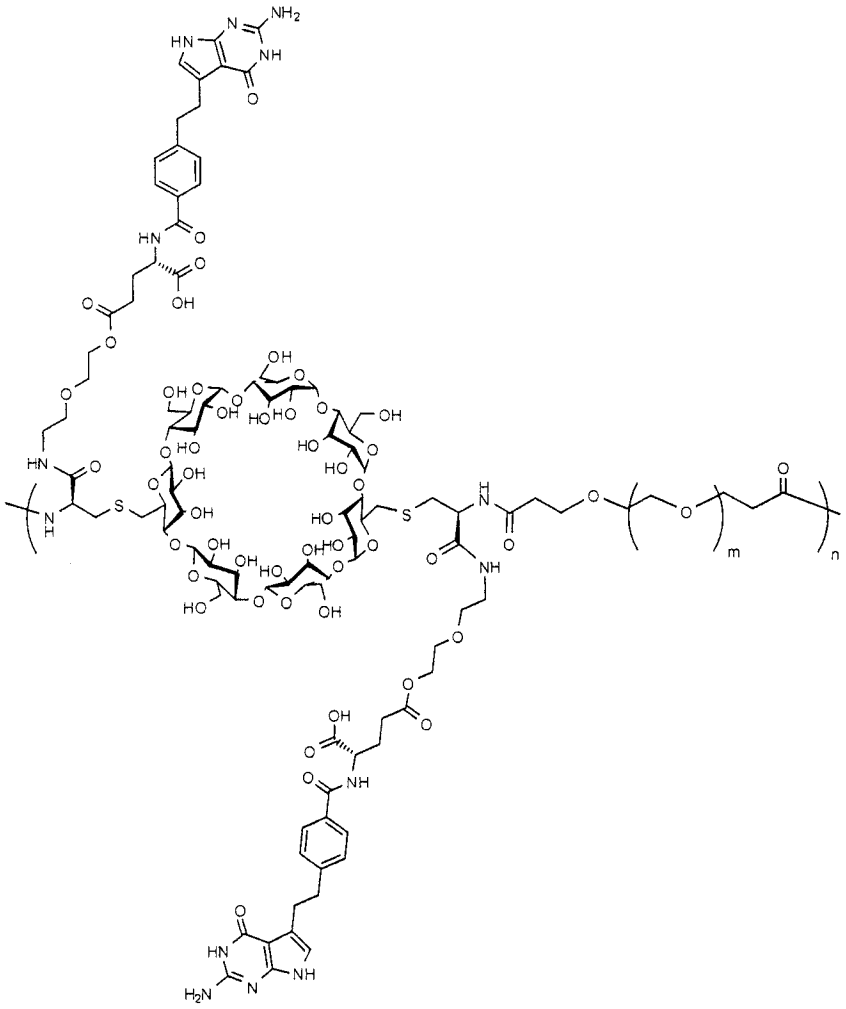


Схема 40

при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

<u>Пример 12: Синтез CDP-гемцитабина CDP-производные гемцитабина</u>

Материалы и способы

Общие принципы. Все безводные растворители, растворители класса ВЭЖХ и другие общеиспользуемые органические растворители будут закупаться у коммерческих поставщиков и использоваться без дополнительной очистки. Исходный полимер поли-CD-ПЭГ будет синтезирован в соответствии с представленным ранее описанием (Cheng et al., *Bioconjug Chem* **2003,** *14* (5), 1007-17). Деионизированная вода (18-MΩ-см) будет получена путем пропускания полученной в лаборатории деионизированной воды через систему Milli-Q Biocel Water (Millipore). Спектры ЯМР будут записаны с использованием спектрометра Varian Inova 400 МГц (Palo Alto, CA). Масс-спектрометрический (MS) анализ будет проводиться с использованием масс-спектрометра с электрораспылением Bruker FT-MS 4.7 T. Значения MW образцов полимера будут проанализированы с использованием Agilent 1200 RI, соединенным с системой Viscotek 270 LALS-RALS. Гемцитабин, производные гемцитабина и конъюгаты полимер-гемцитабин будут проанализированы с использованием колонки C-18 с обращенными фазами и системы ВЭЖХ Agilent 1100. Измерение размера частиц будет проводиться с использованием прибора Zetasizer nano-zs (серийный номер mal1017190 Malvern Instruments, Worcestershire, UK).

Синтез CDP-β-Ала-Гликолят-О-гемцитабина

CDP (1,0 г, 0,21 ммоль) будет растворен в сухом N,N-диметилформамиде (ДМФ, 10 мл). β-Ала-Гликолят-О-Гемцитабин (180 мг, 0,46 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,080 мл, 0,46 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (120 мг, 0,62 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (52 мг, 0,46 ммоль) будут добавлены к раствору полимера и подвергнуты перемешиванию в течение 4 часов. Полимер будет осажден ацетоном (100 мл). Затем полимер будет промыт ацетоном (50 мл). Преципитат будет растворен в воде (100 мл). Раствор будет очищен ФТП (30000 MWCO) с использованием воды. Раствор будет профильтрован через фильтры 0,2 мкм (Nalgene) и храниться в замороженном виде (**Схема 41**).

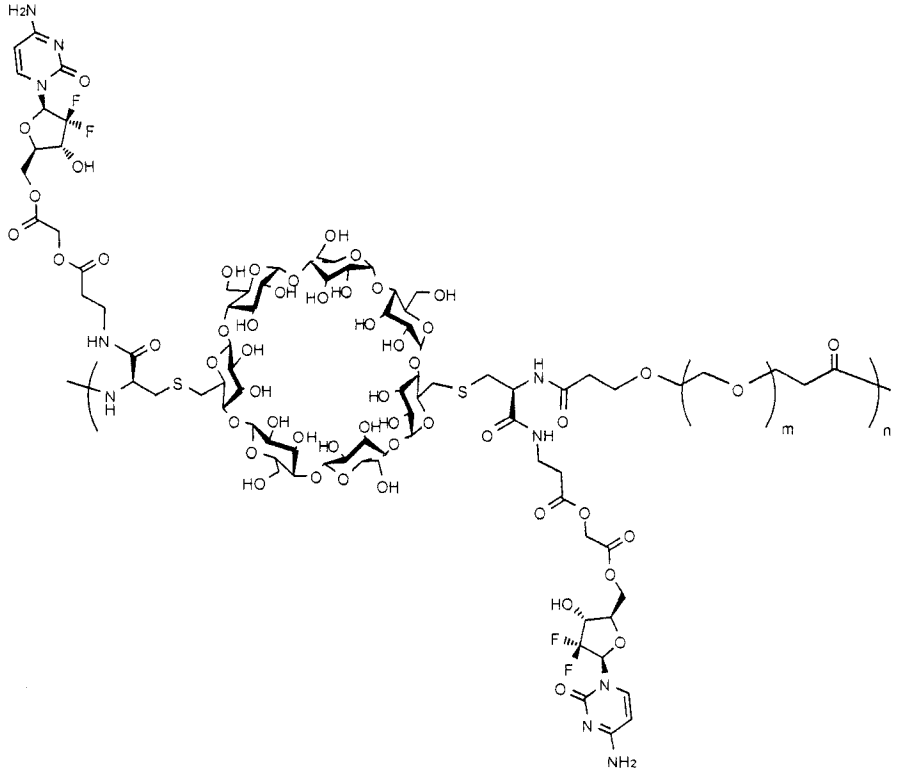


Схема 41

при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

Синтез CDP-β-Ала-Гликолят-NH-гемцитабина

CDP (1,0 г, 0,21 ммоль) будет растворен в сухом N,N-диметилформамиде (ДМФ, 10 мл). β-Ала-Гликолят-NH-Гемцитабин (180 мг, 0,46 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,080 мл, 0,46 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (120 мг, 0,62 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (52 мг, 0,46 ммоль) будут добавлены к раствору полимера и подвергнуты перемешиванию в течение 4 часов. Полимер будет осажден ацетоном (100 мл). Затем полимер будет промыт ацетоном (50 мл). Преципитат будет растворен в воде (100 мл). Раствор будет очищен ФТП (30000 MWCO) с использованием воды. Раствор будет профильтрован через фильтры 0,2 мкм (Nalgene) и храниться в замороженном виде (**Схема 42**).

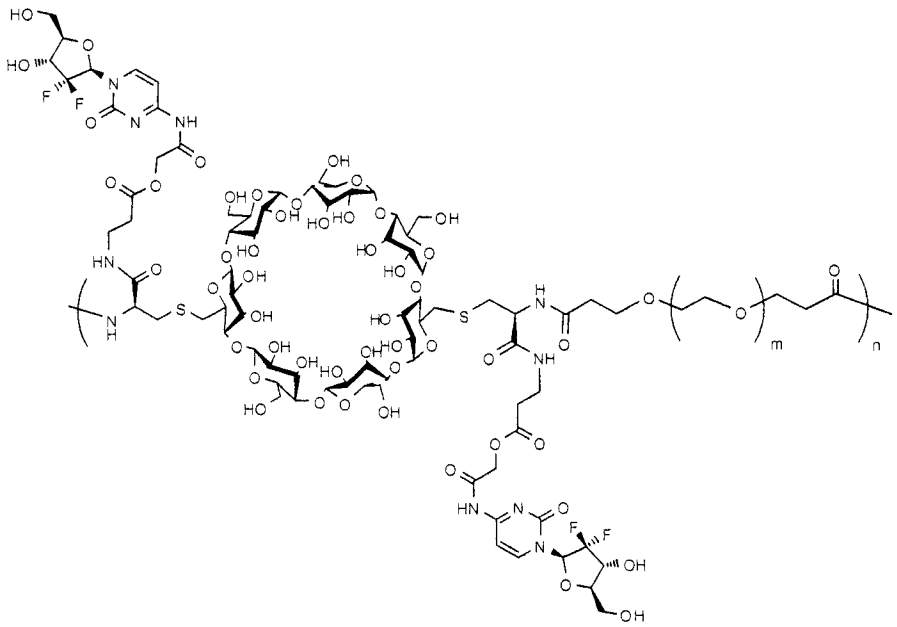


Схема 42

при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

Синтез CDP-β-Ала-Гликолят-Метил-PO_3-O-гемцитабина

CDP (1,0 г, 0,21 ммоль) будет растворен в сухом N,N-диметилформамиде (ДМФ, 10 мл). β-Ала-Гликолят-Метил-PO_3-O-Гемцитабин (230 мг, 0,46 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,080 мл, 0,46 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (120 мг, 0,62 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (52 мг, 0,46 ммоль) будут добавлены к раствору полимера и подвергнуты перемешиванию в течение 4 часов. Полимер будет осажден ацетоном (100 мл). Затем полимер будет промыт ацетоном (50 мл). Преципитат будет растворен в воде (100 мл). Раствор будет очищен ФТП (30000 MWCO) с использованием воды. Раствор будет профильтрован через фильтры 0,2 мкм (Nalgene) и храниться в замороженном виде (**Схема 43**).

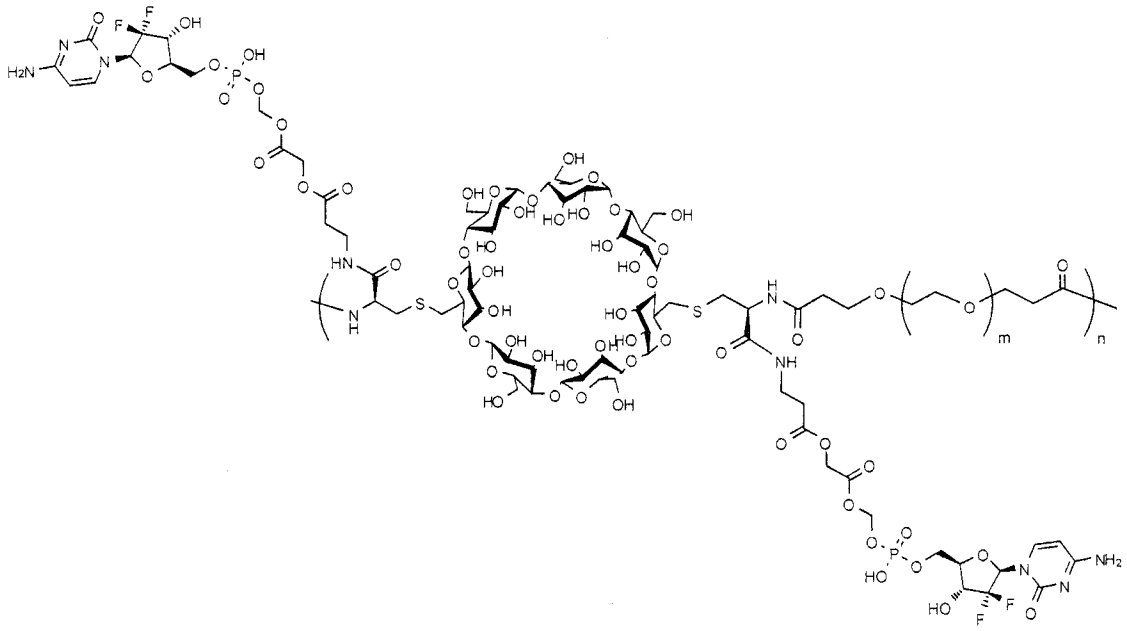


Схема 43

при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

Синтез CDP-β-Ала-Гликолят-NH-гемцитабин-PO_3H

CDP (1,0 г, 0,21 ммоль) будет растворен в сухом N,N-диметилформамиде (ДМФ, 10 мл). β-Ала-Гликолят-NH-Гемцитабин-PO_3H (220 мг, 0,46 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,080 мл, 0,46 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (120 мг, 0,62 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (52 мг, 0,46 ммоль) будут добавлены к раствору полимера и подвергнуты перемешиванию в течение 4 часов. Полимер будет осажден ацетоном (100 мл). Затем полимер будет промыт ацетоном (50 мл). Преципитат будет растворен в воде (100 мл). Раствор будет очищен ФТП (30000 MWCO) с использованием воды. Раствор будет профильтрован через фильтры 0,2 мкм (Nalgene) и храниться в замороженном виде (**Схема 44**).

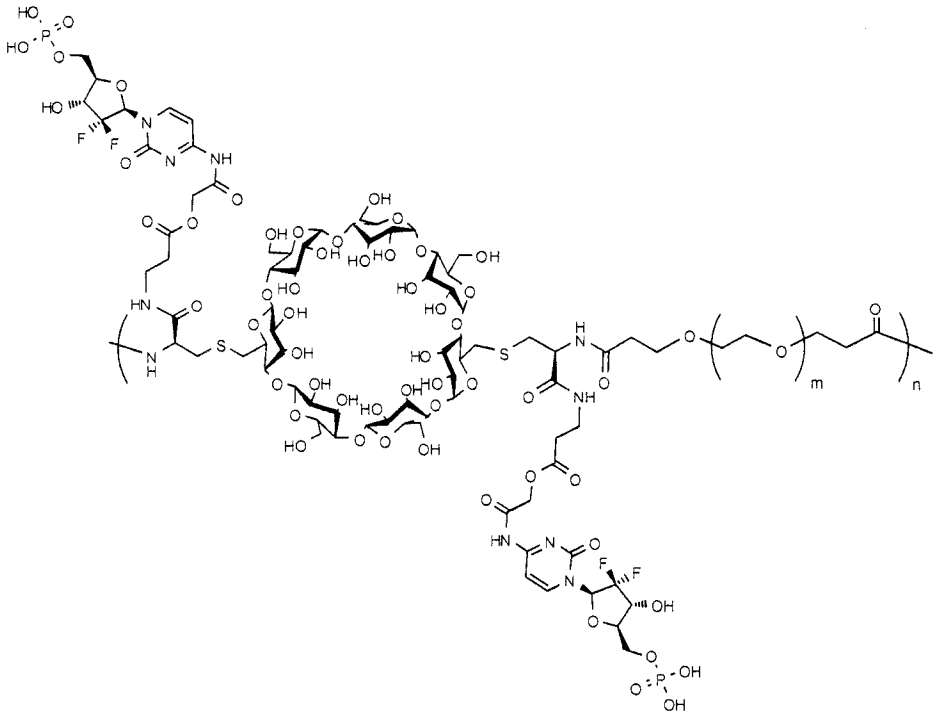


Схема 44

при этом n является целым числом, приводя к образованию ПЭГ со значением MW 3400 или менее; и m составляет от 1 до 100 (например, от 4 до 20).

Другие варианты воплощения изобретения представлены в формуле изобретения.

Формула изобретения:

1. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, включающий введение конъюгата CDP-терапевтический агент субъекту в количестве, эффективном для лечения заболевания.

2. Способ лечения волчанки у субъекта, включающий введение конъюгата CDP-терапевтический агент субъекту в количестве, эффективном для лечения волчанки.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что конъюгат CDP-терапевтический агент является конъюгатом CDP-цитотоксический агент.

4. Способ по п. 3. отличающийся тем, что конъюгат CDP-цитотоксический агент выбирают из группы, включающей конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I, конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы II, конъюгат CDP-антиметаболический агент, конъюгат CDP-антифолат, конъюгат CDP-алкилирующий агент, конъюгат CDP-антрациклин, конъюгат CDP-противоопухолевый антибиотик и конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек является конъюгатом CDP-таксан.

6. Способ по п. 4, отличающийся тем, что конъюгат CDP-ингибитор микротрубочек является конъюгатом CDP-эпотилон.

7. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что конъюгат CDP-терапевтический агент является конъюгатом CDP-иммуномодулятор.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что конъюгат CDP-иммуномодулятор выбирают из группы, включающей конъюгат CDP-кортикостероид и конъюгат CDP-аналог рапамицина.

9. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что конъюгат CDP-терапевтический агент является конъюгатом CDP-ингибитор топоизомеразы I.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I является конъюгатом CDP-камптотецин.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что конъюгат CDP-камптотецин является CRLX101.

12. Способ по п. 9, отличающийся тем, что конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I является конъюгатом CDP-производное камптотецина.

13. Способ по любому из п. 9-12, отличающийся тем, что конъюгат CDP-ингибитор топоизомеразы I вводят субъекту в дозе 30 мг/м^2 в месяц или менее.

14. Способ лечения волчанки у субъекта, включающий введение конъюгата CDP-терапевтический агент субъекту в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что второй терапевтический агент является одним или несколькими следующими агентами: противовоспалительный агент, противомалярийный агент, иммуномодулятор, антикоагулянт и гормон.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что противовоспалительный агент является одним или несколькими следующими агентами: аспирин, ацетаминофен, нестероидный противовоспалительный препарат и кортикостероид.

17. Способ по п. 15, отличающийся тем, что противомалярийный агент является одним или несколькими следующими агентами: гидроксихлорохин и хлорохин.

18. Способ по п. 15, отличающийся тем, что иммуномодулятор является одним или несколькими следующими агентами: иммуномодулятор с интрацеллюлярной мишенью, иммуномодулятор с клеточным рецептором-мишенью, иммуномодулятор с сывороточной мишенью и биологический препарат, воздействующий на функцию клеток иммунной системы.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что иммуномодулятор с интрацеллюлярной мишенью является одним или несколькими следующими агентами: антиметаболит (например, ингибитор синтеза пурина, ингибитор синтеза пиримидина, антифолат), ингибитор ИЛ-2, ингибитор mTor, ингибитор ФНО и макролид.

20. Способ по п. 18, отличающийся тем, что иммуномодулятор с клеточным рецептором-мишенью является одним или несколькими следующими агентами: ингибитор рецептора ИЛ-1 и антитело, ингибирующее функцию клеточного рецептора-мишени.

21. Способ по п. 18, отличающийся тем, что иммуномодулятор с сывороточной мишенью является антителом, ингибирующим функцию сывороточной мишени.

22. Способ по п. 15, отличающийся тем, что антикоагулянт выбирают из группы, включающей аспирин, гепарин и варфарин.

23. Способ по п. 20, отличающийся тем, что антитело, ингибирующее функцию клеточного рецептора-мишени, является одним или несколькими следующими агентами: антитело к CD3, антитело к CD4, антитело к CD5, антитело к CD11a, антитело к BLyS, антитело к CD20, антитело к CD22, антитело к CD23, антитело к CD40, антитело к CD62L, антитело к CD80, антитело к CD147, антитело к CD154, антитело к CAT, антитело к интегрину, антитело к CTLA4, антитело к рецептору ИЛ-6, антитело к LFA1, антитело к ИЛ-2 и антитело к Т-клеткам человека.

24. Способ по п. 21, отличающийся тем, что антитело, ингибирующее функцию сывороточной мишени, выбирают из группы, включающей антитело к BLyS, антитело к ИЛ-5, антитело к ИЛ-6, и антитело к интерферону-альфа, антитело к IgE, антитело к C5a, антитело к ФНО, антитело к ИЛ-10, антитело к ИЛ-12 и антитело к ИЛ-13.

25. Способ по п.24, который отличается тем, что антитело к BlyS является белимумабом.

26. Способ по п.15, отличающийся тем, что гормон является одним или несколькими следующими агентами: андроген и агонист гонадотропин-рилизинг гормона.

27. Способ по п. 15, отличающийся тем, что иммуномодулятор является макролидом.

28. Способ по п. 1, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание отлично от ревматоидного артрита.

29. Способ по п. 1, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом, а конъюгат CDP-терапевтический агент отличен от конъюгата CDP-метилпреднизолон.

30. Способ по п. 1, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание отлично от ревматоидного артрита, и конъюгат CDP-терапевтический агент является конъюгатом CDP-кортикостероид.

31. Способ по п. 1, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом и конъюгат CDP-терапевтический агент является конъюгатом CDP-кортикостероид, при этом кортикостероид является кортикостероидом Группы B, кортикостероидом Группы C или кортикостероидом Группы D.

32. Способ по п. 1, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом и конъюгат CDP-терапевтический агент является конъюгатом CDP-кортикостероид, при этом кортикостероид является гидрокортизоном, гидрокортизона ацетатом, кортизона ацетатом, тиксокортола пивалатом, преднизолоном, метилпреднизолоном или преднизоном.

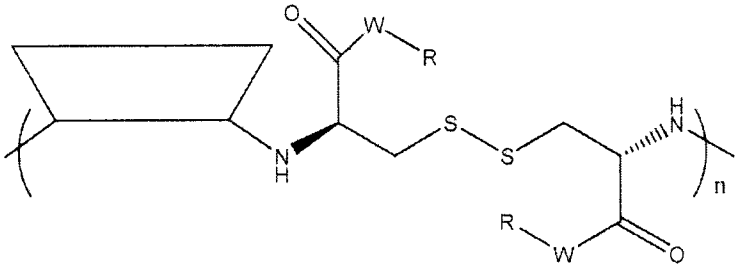
33. Способ по п. 1, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом и конъюгат CDP-терапевтический агент является конъюгатом CDP-кортикостероид, при этом кортикостероид является кортикостероидом Группы B, кортикостероидом Группы C, кортикостероидом Группы D, гидрокортизоном, гидрокортизона ацетатом, кортизона ацетатом, тиксокортола пивалатом, преднизолоном, метилпреднизолоном или преднизоном.

34. Способ по п. 1, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом, и конъюгат CDP-терапевтический агент вводят субъекту в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что второй терапевтический агент является одним или несколькими следующими агентами: противовоспалительный агент, кортикостероид, препарат, модифицирующий течение ревматоидного артрита (DMARD), иммуномодулятор, статин и бифосфонат.

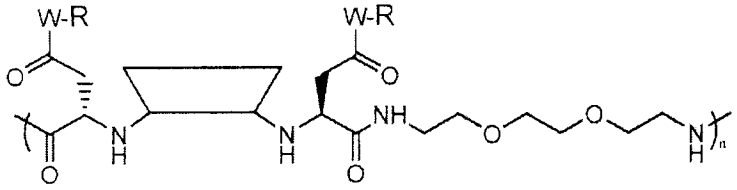
36. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что конъюгат CDP-препарат является в форме наночастицы.

ФИГ. 1



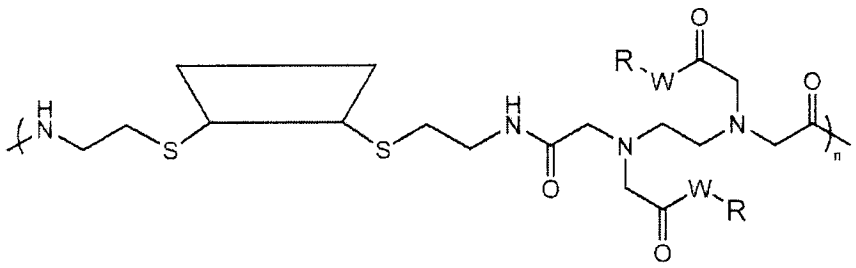
(A)

при этом n = 1 до 1000; R = терапевтический агент или OH; W = присутствующий в некоторых случаях линкер



(B)

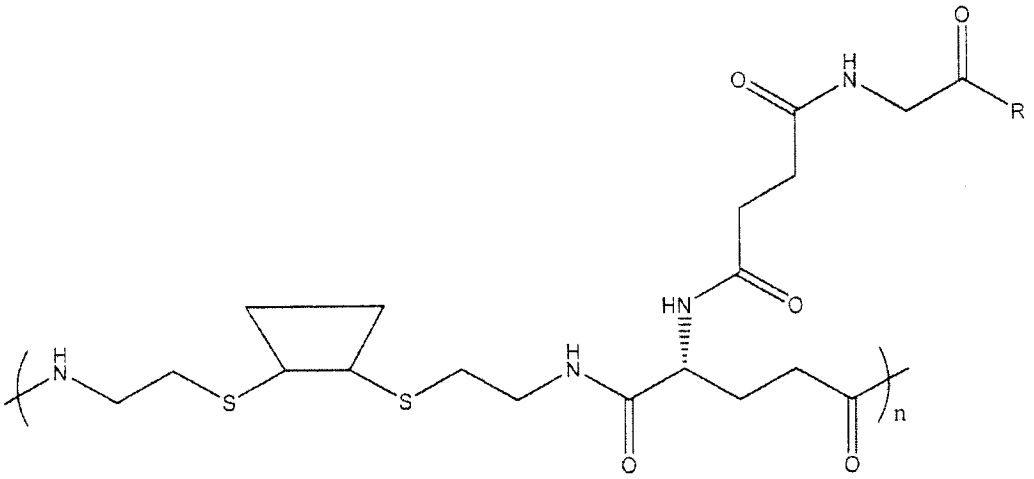
при этом n = 1 до 1000; R = терапевтический агент или OH; W = присутствующий в некоторых случаях линкер



(C)

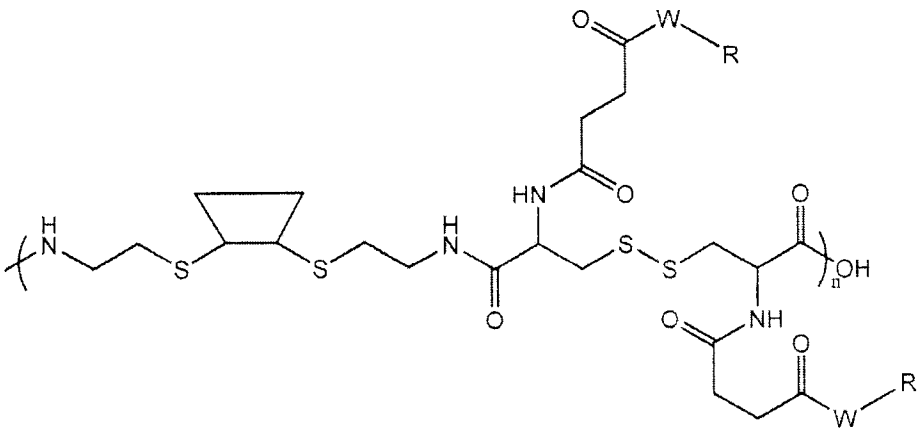
при этом n = 1 до 1000; R = терапевтический агент или OH; W = присутствующий в некоторых случаях линкер

ФИГ. 1 (продолжение)



(D)

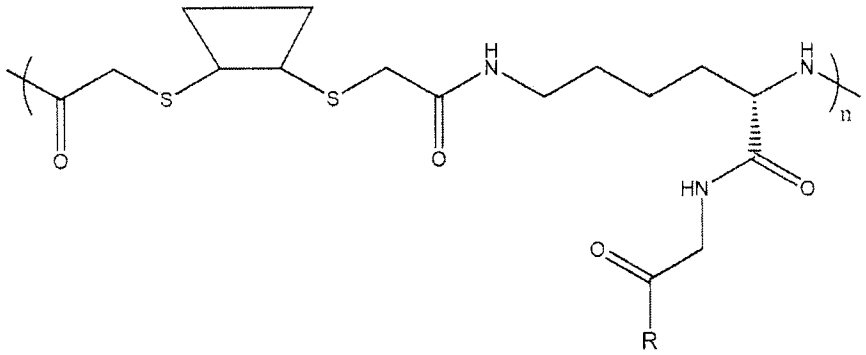
при этом n = 1 до 1000; R = терапевтический агент или OH;



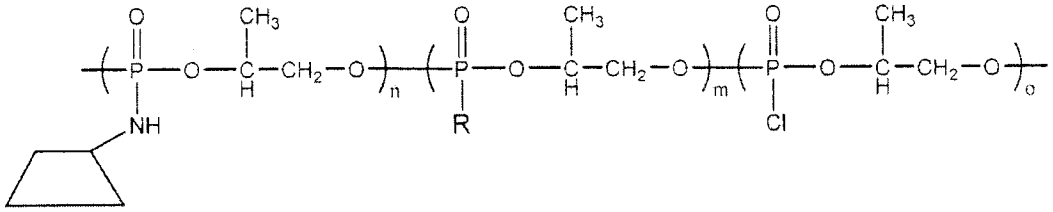
(E)

при этом n = 1 до 1000; R = терапевтический агент или OH; W = присутствующий в некоторых случаях линкер

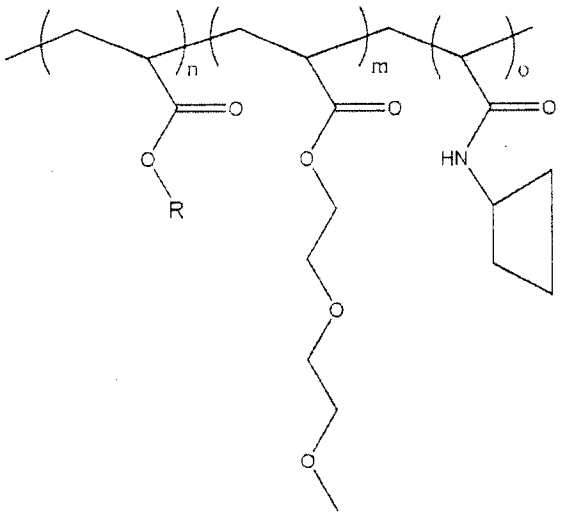
ФИГ. 1 (продолжение)



(F) при этом n = 1 до 1000; R = терапевтический агент или OH

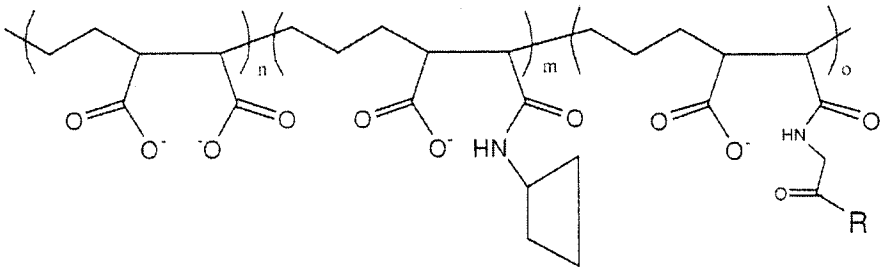


(G) при этом m, n и o представлены независимым образом = 1 до 1000; R = терапевтический агент или OH

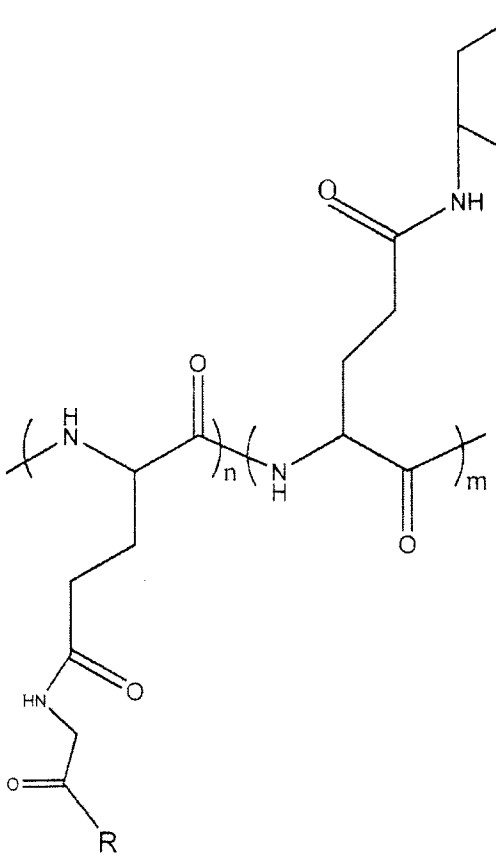


(H) при этом m, n и o представлены независимым образом = 1 до 1000; R = терапевтический агент или OH

ФИГ. 1 (продолжение)

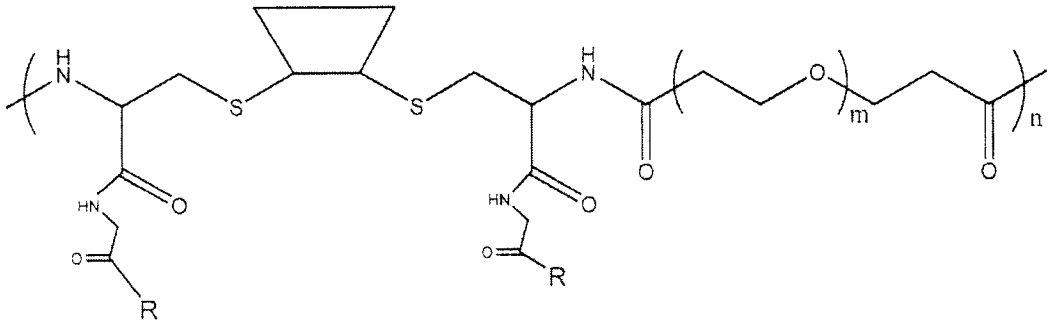


(I) при этом m, n и o представлены независимым образом = 1 до 1000; R = терапевтический агент или OH

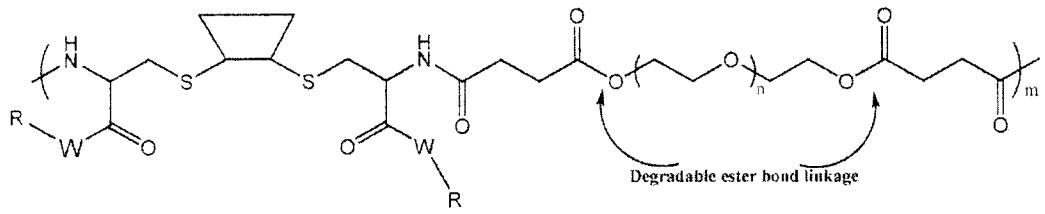


(J) при этом m и n представлены независимым образом = 1 до 1000; R = терапевтический агент или OH

ФИГ. 1 (продолжение)

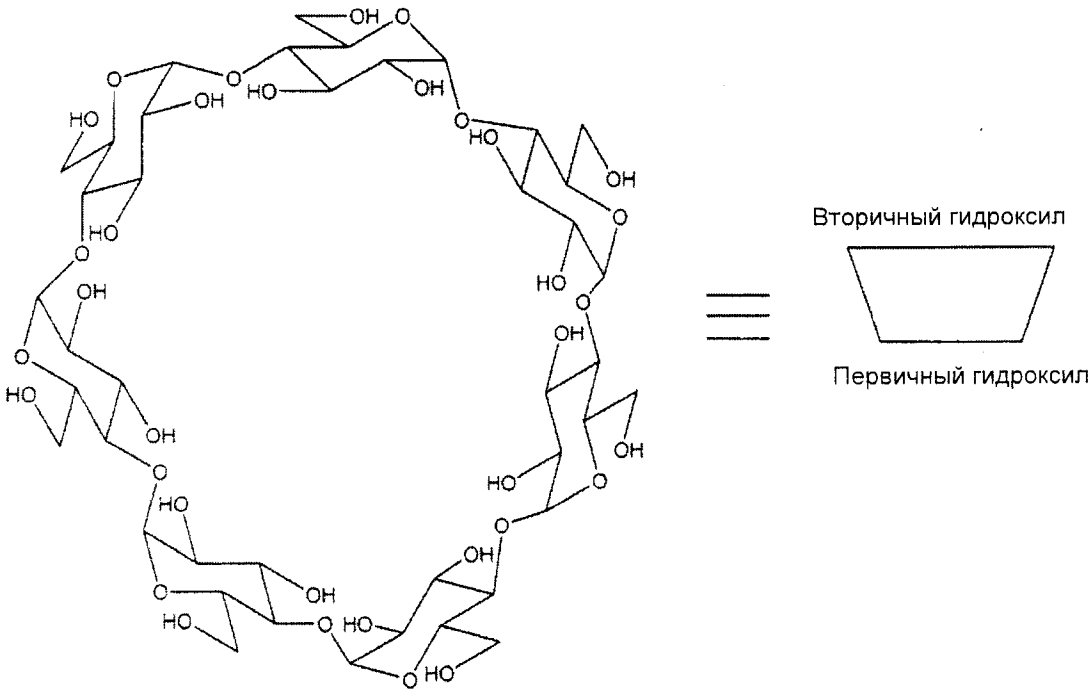


(K) при этом m и n представлены независимым образом = 1 до 1000; R = терапевтический агент или OH

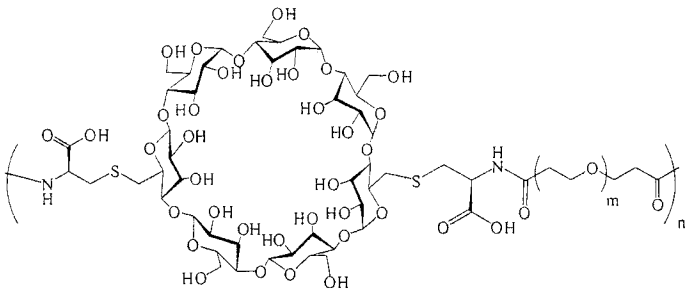


(L) при этом m и n представлены независимым образом = 1 до 1000; R = терапевтический агент или OH; W = присутствующий в некоторых случаях линкер

Фиг. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 3

при этом группа имеет значение молекулярной массы Mw составляет 3400 Да или менее, и n составляет, по меньшей мере, 4.

ФИГ. 4

Пример	A	B	X	Таксан	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с таксаном и линкером	Конечный продукт
1.	-	$-NH(CH_2)_5CO-$	2'-OH	доцетаксел	Нет	Процесс A	2'-доцетаксел, связанный с CDP
2.	-	$-NH(CH_2)_5CO-$	7-OH	доцетаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс C	7-доцетаксел, связанный с CDP
3.	-	$-NH(CH_2)_5CO-$	2'-OH	ларотаксел	Нет	Процесс A	2'-ларотаксел, связанный с CDP
4.	-	$-NH(CH_2)_5CO-$	2'-OH	кабазитаксел	Нет	Процесс A	2'-кабазитаксел, связанный с CDP
5.	-	$-NH(CH_2)_5CO-$	2'-OH	паклитаксел	Нет	Процесс A	2'-паклитаксел, связанный с CDP
6.	-	$-NH(CH_2)_5CO-$	7-OH	паклитаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс C	7-паклитаксел, связанный с CDP
7.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	2'-OH	доцетаксел	Нет	Процесс A	2'-доцетаксел, связанный с CDP
8.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	7-OH	доцетаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс C	7-доцетаксел, связанный с CDP

FIG. 4 (продолжение)

Пример	**A**	**B**	**X**	**Таксан**	**Гидроксильные защитные группы**	**Процесс получения молекул CDP с таксаном и линкером**	**Конечный продукт**
9.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	2'-OH	ларотаксел	Нет	Процесс A	2'-ларотаксел, связанный с CDP
10.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	2'-OH	кабазитаксел	Нет	Процесс A	2'-кабазитаксел, связанный с CDP
11.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	2'-OH	паклитаксел	Нет	Процесс A	2'-паклитаксел, связанный с CDP
12.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	7-OH	паклитаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс C	7-паклитаксел, связанный с CDP
13.	-	$-NHCH_2CH_2COOCH_2CO-$	2'-OH	доцетаксел	Нет	Процесс A	2'-доцетаксел, связанный с CDP
14.	-	$-NHCH_2CH_2COOCH_2CO-$	7-OH	доцетаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс C	7-доцетаксел, связанный с CDP
15.	-	$-NHCH_2CH_2COOCH_2CO-$	2'-OH	ларотаксел	Нет	Процесс A	2'-ларотаксел, связанный с CDP
16.	-	$-NHCH_2CH_2COOCH_2CO-$	2'-OH	кабазитаксел	Нет	Процесс A	2'-кабазитаксел, связанный с CDP

FIG. 4 (продолжение)

Пример	A	B	X	Таксан	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с таксаном и линкером	Конечный продукт
17.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	2'-OH	паклитаксел	Нет	Процесс A	2'-паклитаксел, связанный с CDP
18.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	7-OH	паклитаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс C	7-паклитаксел, связанный с CDP
19.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	2'-OH	доцетаксел	Нет	Процесс A	2'-доцетаксел, связанный с CDP
20.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	7-OH	доцетаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс C	7-доцетаксел, связанный с CDP
21.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	2'-OH	ларотаксел	Нет	Процесс A	2'-ларотаксел, связанный с CDP
22.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	2'-OH	кабазитаксел	Нет	Процесс A	2'-кабазитаксел, связанный с CDP
23.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	2'-OH	паклитаксел	Нет	Процесс A	2'-паклитаксел, связанный с CDP

FIG. 4 (продолжение)

Пример	A	B	X	Таксан	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с таксаном и линкером	Конечный продукт
24.	-	$-NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO-$ Q представлен O или NH	7-OH	паклитаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс C	7-паклитаксел, связанный с CDP
25.	$-NH(CH_2)_2S-$	$-S(CH_2)_2NHCO-$	2'-OH	доцетаксел	Нет	Процесс B	2'-доцетаксел, связанный с CDP
26.	$-NH(CH_2)_2S-$	$-S(CH_2)_2NHCO-$	7-OH	доцетаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс D	7-доцетаксел, связанный с CDP
27.	$-NH(CH_2)_2S-$	$-S(CH_2)_2NHCO-$	2'-OH	ларотаксел	Нет	Процесс B	2'-ларотаксел, связанный с CDP
28.	$-NH(CH_2)_2S-$	$-S(CH_2)_2NHCO-$	2'-OH	кабазитаксел	Нет	Процесс B	2'-кабазитаксел, связанный с CDP
29.	$-NH(CH_2)_2S-$	$-S(CH_2)_2NHCO-$	2'-OH	паклитаксел	Нет	Процесс B	2'-паклитаксел, связанный с CDP
30.	$-NH(CH_2)_2S-$	$-S(CH_2)_2NHCO-$	7-OH	паклитаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс D	7-паклитаксел, связанный с CDP
31.	-	$-NH(CH_2)_2SS(CH_2)_2NHCO-$	2'-OH	доцетаксел	Нет	Процесс A	2'-доцетаксел, связанный с CDP

FIG. 4 (продолжение)

Пример	A	B	X	Таксан	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с таксаном и линкером	Конечный продукт
32.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	7-OH	доцетаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс C	7-доцетаксел, связанный с CDP
33.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	2'-OH	ларотаксел	Нет	Процесс A	2'-ларотаксел, связанный с CDP
34.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	2'-OH	кабазитаксел	Нет	Процесс A	2'-кабазитаксел, связанный с CDP
35.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	2'-OH	паклитаксел	Нет	Процесс A	2'-паклитаксел, связанный с CDP
36.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	7-OH	паклитаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс C	7-паклитаксел, связанный с CDP
37.	-NH(CH_2)$_2$S-	-S(CH_2)$_2$OCO-	2'-OH	доцетаксел	Нет	Процесс B	2'-доцетаксел, связанный с CDP
38.	-NH(CH_2)$_2$S-	-S(CH_2)$_2$OCO-	7-OH	доцетаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс D	7-доцетаксел, связанный с CDP
39.	-NH(CH_2)$_2$S-	-S(CH_2)$_2$OCO-	2'-OH	ларотаксел	Нет	Процесс B	2'-ларотаксел, связанный с CDP

FIG. 4 (продолжение)

Пример	A	B	X	Таксан	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с таксаном и линкером	Конечный продукт
40.	$-NH(CH_2)_2S-$	$-S(CH_2)_2OCO-$	2'-OH	кабазитаксел	Нет	Процесс B	2'-кабазитаксел, связанный с CDP
41.	$-NH(CH_2)_2S-$	$-S(CH_2)_2OCO-$	2'-OH	паклитаксел	Нет	Процесс B	2'-паклитаксел, связанный с CDP
42.	$-NH(CH_2)_2S-$	$-S(CH_2)_2OCO-$	7-OH	паклитаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс D	7-паклитаксел, связанный с CDP
43.	-	$-NH(CH_2)_nCO-$ n представлен 1, 2 или 3	2'-OH	доцетаксел	Нет	Процесс A	2'-доцетаксел, связанный с CDP
44.	-	$-NH(CH_2)_nCO-$ n представлен 1, 2 или 3	7-OH	доцетаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс C	7-доцетаксел, связанный с CDP
45.	-	$-NH(CH_2)_nCO-$ n представлен 1, 2 или 3	2'-OH	ларотаксел	Нет	Процесс A	2'-ларотаксел, связанный с CDP
46.	-	$-NH(CH_2)_nCO-$ n представлен 1, 2 или 3	2'-OH	кабазитаксел	Нет	Процесс A	2'-кабазитаксел, связанный с CDP

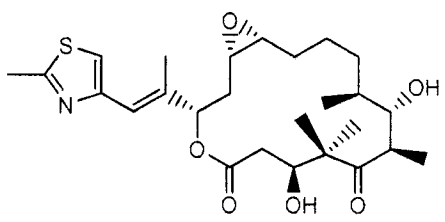
FIG. 4 (продолжение)

Пример	A	B	X	Таксан	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с таксаном и линкером	Конечный продукт
47.	-	-$NH(CH_2)_nCO$- n представлен 1, 2 или 3	2'-OH	паклитаксел	Нет	Процесс A	2'-паклитаксел, связанный с CDP
48.	-	-$NH(CH_2)_nCO$- n представлен 1, 2 или 3	7-OH	паклитаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс C	7-паклитаксел, связанный с CDP
49.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	2'-OH	доцетаксел	Нет	Процесс A	2'-доцетаксел, связанный с CDP
50.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	7-OH	доцетаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс C	7-доцетаксел, связанный с CDP

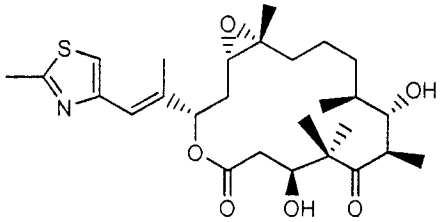
FIG. 4 (продолжение)

Пример	A	B	X	Таксан	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с таксаном и линкером	Конечный продукт
51.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	2'-OH	ларотаксел	Нет	Процесс A	2'-ларотаксел, связанный с CDP
52.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	2'-OH	кабазитаксел	Нет	Процесс A	2'-кабазитаксел, связанный с CDP
53.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	2'-OH	паклитаксел	Нет	Процесс A	2'-паклитаксел, связанный с CDP
54.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	7-OH	паклитаксел	2' TBDMS или TROC	Процесс C	7-паклитаксел, связанный с CDP

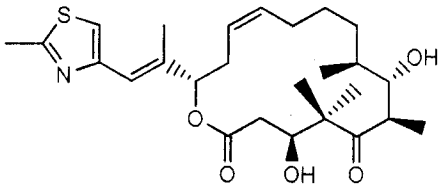
ФИГ. 5


S
N
O
OH
O
OH
O

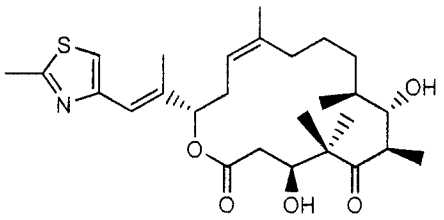
A


S
N
O
OH
O
OH
O

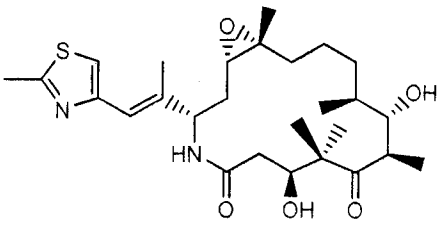
B


S
N
O
OH
O
OH
O

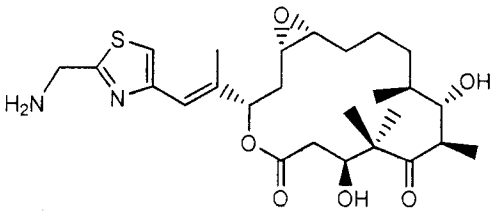
C


S
N
O
OH
O
OH
O

D

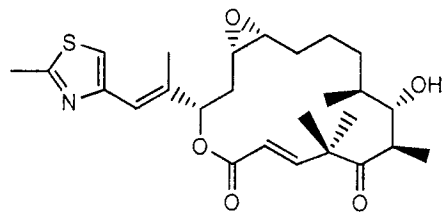

S
N
HN
O
OH
O
OH

E

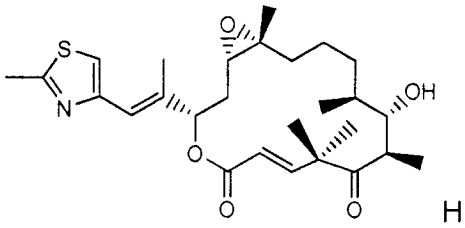

H2N
S
N
O
OH
O
OH
O

F

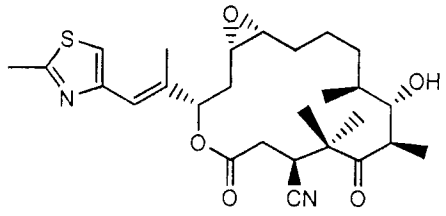
ФИГ. 5 (продолжение)



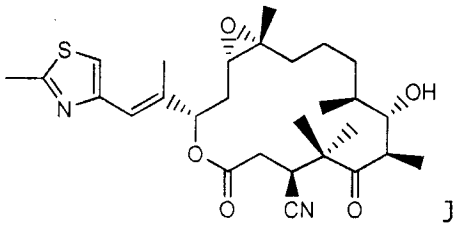
G



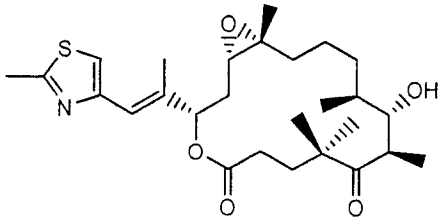
H



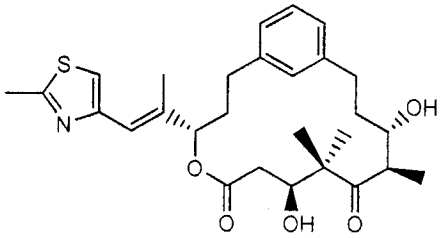
I



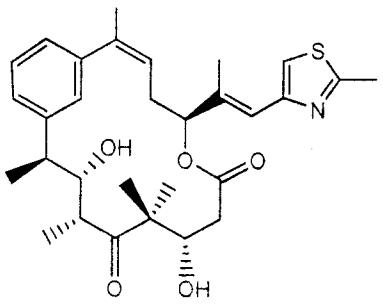
J



K

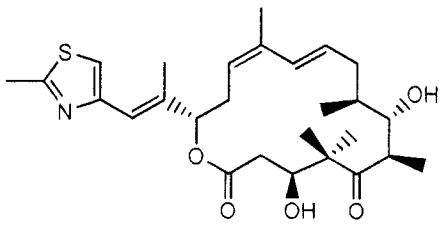


L

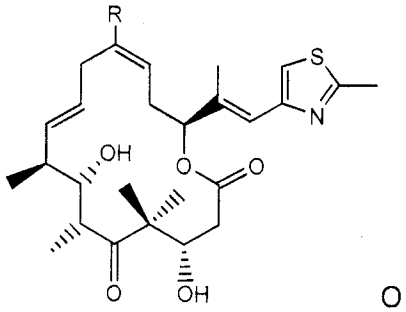


M

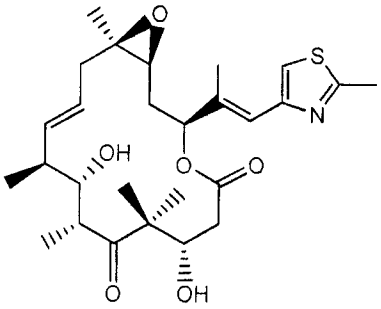
ФИГ. 5 (продолжение)



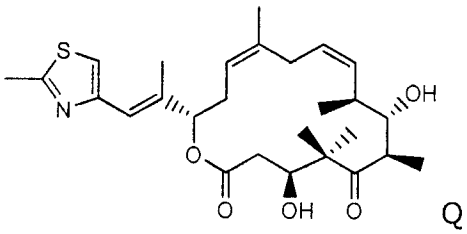
N



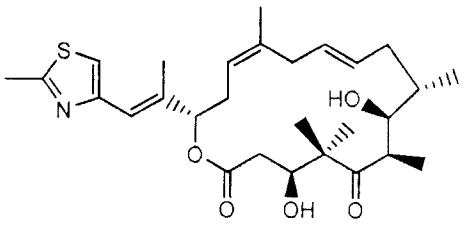
O



P

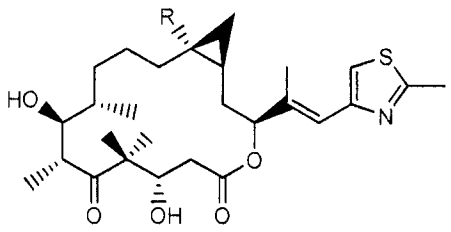


Q

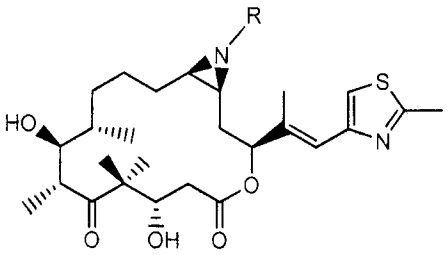


R

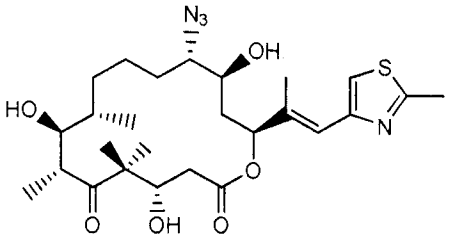
ФИГ. 5 (продолжение)



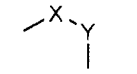
S

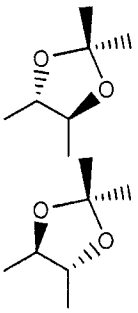


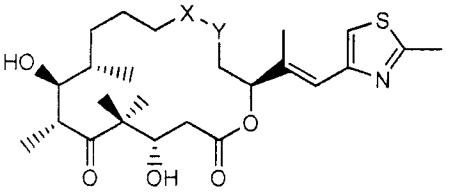
T



U

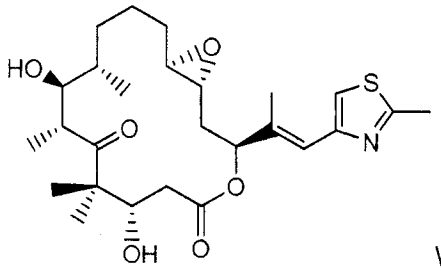




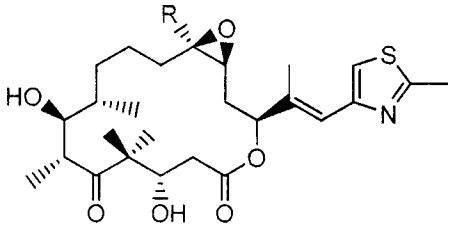


V

ФИГ. 5 (продолжение)

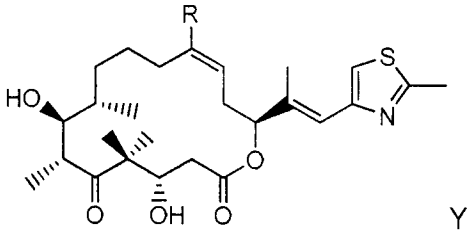


W



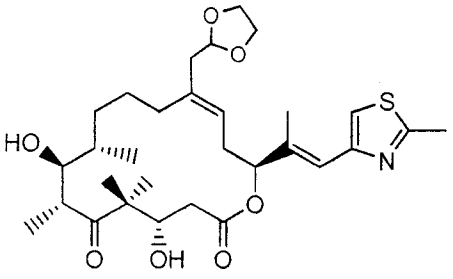
R = CH_2F, CH_2Cl, C_2H_5, n-C_3H_7

X

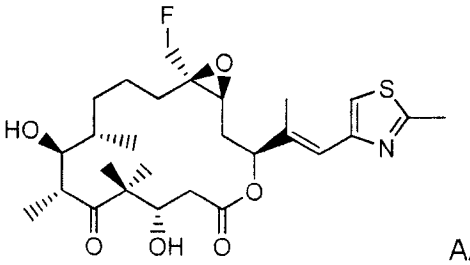


R = CH_2F, CH_2Cl, C_2H_5, n-C_3H_7

Y

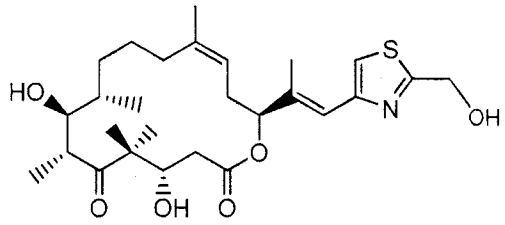


Z

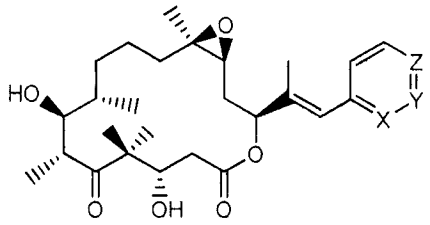


AA

ФИГ. 5 (продолжение)

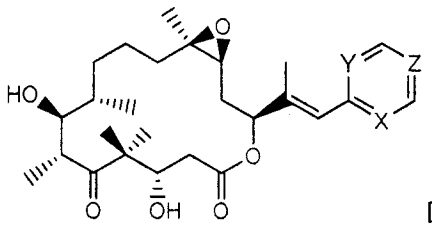


BB



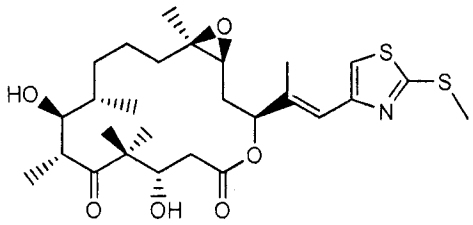
X,Y,Z = N, CH, CH:
X,Y,Z = CH, N, CH:
X,Y,Z = CH, CH, N:

CC

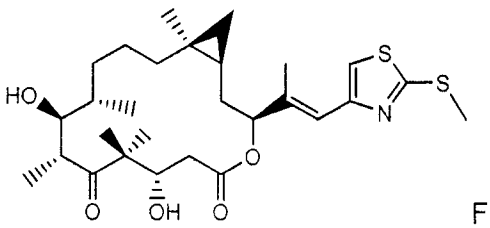


X,Y,Z = N, N, CH:
X,Y,Z = N, CH, N:
X,Y,Z = CH, CH, CH:

DD

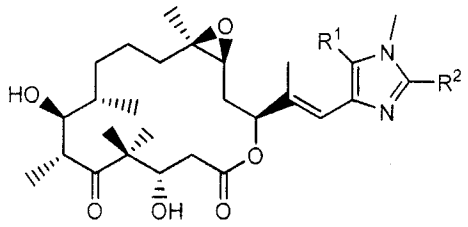


EE



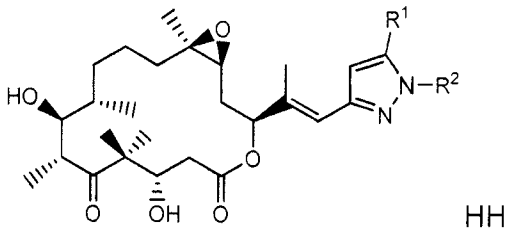
FF

ФИГ. 5 (продолжение)



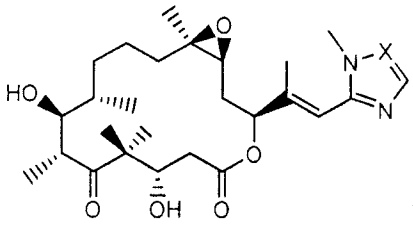
$R^1 = R^2 = H$:
$R^1 = R^2 = SMe$:

GG



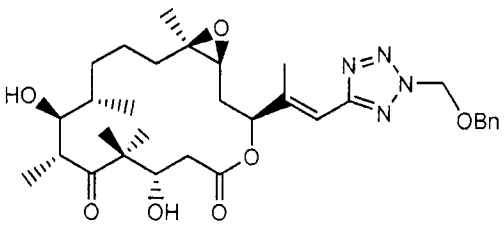
$R^1 = H$, $R^2 = Me$:
$R^1 = H$, $R^2 = Ph$:
$R^1 = SMe$, $R^2 = Me$:

HH

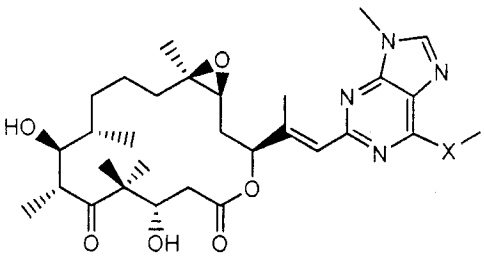


X = CH:
X = N:

II

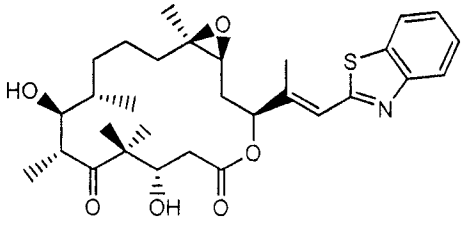


JJ



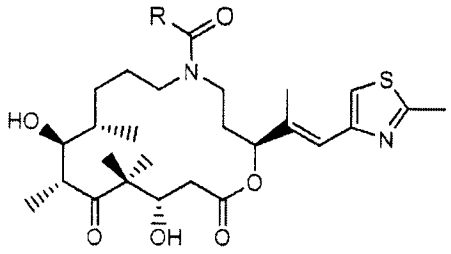
X = S:
X = O:

KK



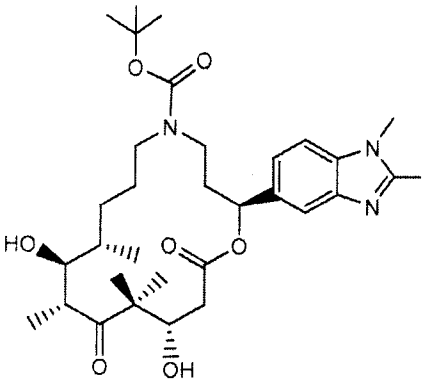
LL

ФИГ. 5 (продолжение)

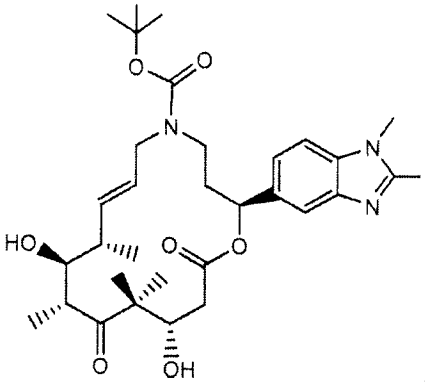


R = O-трет-C_4H_9;
R = OCH_2Ph;
R = OC_2H_5;
R = O-iso-C_3H_7;
R = CH_3;
R = C_2H_5;
R = трет-C_4H_9;
R = C_6H_5;

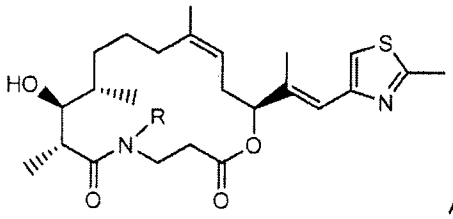
XX



YY



ZZ



AAA

ФИГ. 6

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
1.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
2.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH	иксабепилон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
3.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
4.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	иксабепилон	t-бутилдиметилсилил (TBDMS) или 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (TROC)	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
5.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
6.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
7.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
8.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
9.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH	эпотилон B	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
10.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
11.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
12.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	**A**	**B**	**X**	**Эпотилон**	**Гидроксильные защитные группы**	**Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером**	**Конечный продукт**
13.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
14.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
15.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	дегиделон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
16.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH	дегиделон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
17.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	7-OH	дегиделон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
18.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	**A**	**B**	**X**	**Эпотилон**	**Гидроксильные защитные группы**	**Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером**	**Конечный продукт**
19.	-	$-NH(CH_2)_5CO-$	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
20.	-	$-NH(CH_2)_5CO-$	7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
21.	-	$-NH(CH_2)_5CO-$	3-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
22.	-	$-NH(CH_2)_5CO-$	3-OH, 7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
23.	-	$-NH(CH_2)_5CO-$	3-OH,	эпотилон D	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
24.	-	$-NH(CH_2)_5CO-$	7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
25.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
26.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
27.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
28.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
29.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	сагопилон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
30.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH,	сагопилон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
31.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	7-OH	сагопилон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
32.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
33.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
34.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
35.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
36.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс H	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
37.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH	BMS-310705	Нет	Процесс I	3-эпотилон, связанный с CDP
38.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс J	7-эпотилон, связанный с CDP
39.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс K	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
40.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс L	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
41.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс M	7-эпотилон, связанный с CDP
42.	-	-NH(CH_2)$_5$CO-	3-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс N	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
43.	-	$-NH(CH_2)_5CO-$	-NH2	BMS-310705	Нет	Процесс O	эпотилон, связанный с CDP через аминную связь
44.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	3-OH, 7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
45.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	3-OH	иксабепилон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
46.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
47.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
48.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
49.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
50.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	3-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
51.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
52.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	3-OH	эпотилон B	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
53.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
54.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
55.	-	-NH(CH_2)$_3$OCH_2CO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
56.	-	-NH(CH_2)$_3$OCH_2CO-	7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
57.	-	-NH(CH_2)$_3$OCH_2CO-	3-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
58.	-	-NH(CH_2)$_3$OCH_2CO-	3-OH, 7-OH	дегиделон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
59.	-	-NH(CH_2)$_3$OCH_2CO-	3-OH	дегиделон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
60.	-	-NH(CH_2)$_3$OCH_2CO-	7-OH	дегиделон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
61.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
62.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
63.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
64.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	3-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
65.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
66.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	3-OH	эпотилон D	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
67.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
68.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
69.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
70.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
71.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	3-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
72.	-	-NH(CH$_2$)$_3$OCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	сагопилон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
73.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	3-OH	сагопилон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
74.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	7-OH	сагопилон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
75.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
76.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
77.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
78.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	3-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
79.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	3-OH, 7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс H	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
80.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	3-OH	BMS-310705	Нет	Процесс I	3-эпотилон, связанный с CDP
81.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс J	7-эпотилон, связанный с CDP
82.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс K	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
83.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс L	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
84.	-	$-NH(CH_2)_3OCH_2CO-$	7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс M	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
85.	-	-$NH(CH_2)_3OCH_2CO$-	3-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс N	3-эпотилон, связанный с CDP
86.	-	-$NH(CH_2)_3OCH_2CO$-	-NH2	BMS-310705	Нет	Процесс O	эпотилон, связанный с CDP через аминную связь
87.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH, 7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
88.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH,	иксабепилон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
89.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
90.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	**A**	**B**	**X**	**Эпотилон**	**Гидроксильные защитные группы**	**Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером**	**Конечный продукт**
91.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
92.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
93.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	3-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
94.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
95.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	3-OH,	эпотилон B	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
96.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
97.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
98.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
99.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
100.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
101.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH, 7-OH	дегиделон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
102.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH,	дегиделон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
103.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	7-OH	дегиделон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
104.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
105.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
106.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
107.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	3-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
108.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
109.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH,	эпотилон D	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
110.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
111.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
112.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
113.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
114.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
115.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH, 7-OH	сагопилон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
116.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH,	сагопилон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
117.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	7-OH	сагопилон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
118.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
119.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
120.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
121.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	3-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
122.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс H	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
123.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	3-OH,	BMS-310705	Нет	Процесс I	3-эпотилон, связанный с CDP
124.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс J	7-эпотилон, связанный с CDP
125.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс K	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
126.	-	-NHCH$_2$CH$_2$COOCH$_2$CO-	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс L	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	**A**	**B**	**X**	**Эпотилон**	**Гидроксильные защитные группы**	**Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером**	**Конечный продукт**
127.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс M	7-эпотилон, связанный с CDP
128.	-	-$NHCH_2CH_2COOCH_2CO$-	3-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс N	3-эпотилон, связанный с CDP
129.	-	-$NH(CH_2)_3OCH_2CO$-	-NH2	BMS-310705	Нет	Процесс O	эпотилон, связанный с CDP через аминную связь
130.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
131.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH	иксабепилон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
132.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
133.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
134.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
135.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	7-OH	иксабепилон	TBDMS	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
136.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH	иксабепилон	TBDMS	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
137.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
138.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH	эпотилон B	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
139.	-	-NHCH$_2$CH$_2$SSCH$_2$CH$_2$QCO-Q представлен O или NH	7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
140.	-	-NHCH$_2$CH$_2$SSCH$_2$CH$_2$QCO-Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
141.	-	-NHCH$_2$CH$_2$SSCH$_2$CH$_2$QCO-Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
142.	-	-NHCH$_2$CH$_2$SSCH$_2$CH$_2$QCO-Q представлен O или NH	7-OH	эпотилон B	TBDMS	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
143.	-	-NHCH$_2$CH$_2$SSCH$_2$CH$_2$QCO-Q представлен O или NH	3-OH	эпотилон B	TBDMS	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
144.	-	-NHCH$_2$CH$_2$SSCH$_2$CH$_2$QCO-Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	дегиделон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
145.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$-Q представлен O или NH	3-OH	дегиделон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
146.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$-Q представлен O или NH	7-OH	дегиделон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
147.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$-Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
148.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$-Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
149.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$-Q представлен O или NH	7-OH	дегиделон	TBDMS	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
150.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$-Q представлен O или NH	3-OH	дегиделон	TBDMS	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	**A**	**B**	**X**	**Эпотилон**	**Гидроксильные защитные группы**	**Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером**	**Конечный продукт**
151.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
152.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH	эпотилон D	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
153.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
154.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
155.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
156.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	7-OH	эпотилон D	TBDMS	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
157.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH	эпотилон D	TBDMS	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
158.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	сагопилон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
159.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH	сагопилон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
160.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	7-OH	сагопилон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
161.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
162.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
163.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	7-OH	сагопилон	TBDMS	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
164.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH	сагопилон	TBDMS	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
165.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс H	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
166.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH	BMS-310705	Нет	Процесс I	3-эпотилон, связанный с CDP
167.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс J	7-эпотилон, связанный с CDP
168.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS	Процесс K	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
169.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS	Процесс L	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
170.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	7-OH	BMS-310705	TBDMS	Процесс M	7-эпотилон, связанный с CDP
171.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	3-OH	BMS-310705	TBDMS	Процесс N	3-эпотилон, связанный с CDP
172.	-	-$NHCH_2CH_2SSCH_2CH_2QCO$- Q представлен O или NH	-NH2	BMS-310705	Нет	Процесс O	эпотилон, связанный с CDP через аминную связь
173.	-$NH(CH_2)_2S$-	-$S(CH_2)_2NHCO$-	3-OH, 7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс P	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
174.	-$NH(CH_2)_2S$-	-$S(CH_2)_2NHCO$-	3-OH	иксабепилон	Нет	Процесс Q	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
175.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс R	7-эпотилон, связанный с CDP
176.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс S	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
177.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS	Процесс T	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
178.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс U	7-эпотилон, связанный с CDP
179.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс V	3-эпотилон, связанный с CDP
180.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс P	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
181.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH	эпотилон B	Нет	Процесс Q	3-эпотилон, связанный с CDP
182.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс R	7-эпотилон, связанный с CDP
183.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс S	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
184.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS	Процесс T	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
185.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс U	7-эпотилон, связанный с CDP
186.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс V	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
187.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	дегиделон	Нет	Процесс P	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
188.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH	дегиделон	Нет	Процесс Q	3-эпотилон, связанный с CDP
189.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	7-OH	дегиделон	Нет	Процесс R	7-эпотилон, связанный с CDP
190.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс S	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
191.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS	Процесс T	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
192.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс U	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
193.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс V	3-эпотилон, связанный с CDP
194.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс P	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
195.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH	эпотилон D	Нет	Процесс Q	3-эпотилон, связанный с CDP
196.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс R	7-эпотилон, связанный с CDP
197.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс S	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
198.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS	Процесс T	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
199.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс U	7-эпотилон, связанный с CDP
200.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс V	3-эпотилон, связанный с CDP
201.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	сагопилон	Нет	Процесс P	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
202.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH	сагопилон	Нет	Процесс Q	3-эпотилон, связанный с CDP
203.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	7-OH	сагопилон	Нет	Процесс R	7-эпотилон, связанный с CDP
204.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс S	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
205.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS	Процесс T	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
206.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс U	7-эпотилон, связанный с CDP
207.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс V	3-эпотилон, связанный с CDP
208.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс CC	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
209.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH	BMS-310705	Нет	Процесс DD	3-эпотилон, связанный с CDP
210.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс EE	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
211.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс FF	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
212.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS	Процесс GG	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
213.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс HH	7-эпотилон, связанный с CDP
214.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс II	3-эпотилон, связанный с CDP
215.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$NHCO-	-NH2	BMS-310705	Нет	Процесс X	эпотилон, связанный с CDP через аминную связь
216.	-	-NH(CH$_2$)$_2$SS(CH$_2$)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	**A**	**B**	**X**	**Эпотилон**	**Гидроксильные защитные группы**	**Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером**	**Конечный продукт**
217.	-	$-NH(CH_2)_2SS(CH_2)_2NHCO-$	3-OH	иксабепилон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
218.	-	$-NH(CH_2)_2SS(CH_2)_2NHCO-$	7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
219.	-	$-NH(CH_2)_2SS(CH_2)_2NHCO-$	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
220.	-	$-NH(CH_2)_2SS(CH_2)_2NHCO-$	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
221.	-	$-NH(CH_2)_2SS(CH_2)_2NHCO-$	7-OH	иксабепилон	TBDMS	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
222.	-	$-NH(CH_2)_2SS(CH_2)_2NHCO-$	3-OH	иксабепилон	TBDMS	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
223.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
224.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	3-OH	эпотилон B	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
225.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
226.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
227.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
228.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	7-OH	эпотилон B	TBDMS	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
229.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	3-OH	эпотилон B	TBDMS	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
230.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	дегиделон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
231.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	3-OH	дегиделон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
232.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	7-OH	дегиделон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
233.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
234.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
235.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	7-OH	дегиделон	TBDMS	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
236.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	3-OH	дегиделон	TBDMS	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
237.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
238.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	3-OH	эпотилон D	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
239.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
240.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
241.	-	$-NH(CH_2)_2SS(CH_2)_2NHCO-$	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
242.	-	$-NH(CH_2)_2SS(CH_2)_2NHCO-$	7-OH	эпотилон D	TBDMS	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
243.	-	$-NH(CH_2)_2SS(CH_2)_2NHCO-$	3-OH	эпотилон D	TBDMS	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
244.	-	$-NH(CH_2)_2SS(CH_2)_2NHCO-$	3-OH, 7-OH	сагопилон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
245.	-	$-NH(CH_2)_2SS(CH_2)_2NHCO-$	3-OH	сагопилон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
246.	-	$-NH(CH_2)_2SS(CH_2)_2NHCO-$	7-OH	сагопилон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
247.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
248.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
249.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	7-OH	сагопилон	TBDMS	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
250.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	3-OH	сагопилон	TBDMS	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
251.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс H	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
252.	-	-NH(CH_2)$_2$SS(CH_2)$_2$NHCO-	3-OH	BMS-310705	Нет	Процесс I	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	**A**	**B**	**X**	**Эпотилон**	**Гидроксильные защитные группы**	**Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером**	**Конечный продукт**
253.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс J	7-эпотилон, связанный с CDP
254.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS	Процесс K	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
255.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS	Процесс L	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
256.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	7-OH	BMS-310705	TBDMS	Процесс M	7-эпотилон, связанный с CDP
257.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	3-OH	BMS-310705	TBDMS	Процесс N	3-эпотилон, связанный с CDP
258.	-	-NH$(CH_2)_2SS(CH_2)_2$NHCO-	$-NH_2$	BMS-310705	Нет	Процесс O	эпотилон, связанный с CDP через аминную связь

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
259.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс P	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
260.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH	иксабепилон	Нет	Процесс Q	3-эпотилон, связанный с CDP
261.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс R	7-эпотилон, связанный с CDP
262.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс S	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
263.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS	Процесс T	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
264.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс U	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	**A**	**B**	**X**	**Эпотилон**	**Гидроксильные защитные группы**	**Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером**	**Конечный продукт**
265.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс V	3-эпотилон, связанный с CDP
266.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс P	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
267.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH	эпотилон B	Нет	Процесс Q	3-эпотилон, связанный с CDP
268.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс R	7-эпотилон, связанный с CDP
269.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс S	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
270.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS	Процесс T	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
271.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс U	7-эпотилон, связанный с CDP
272.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс V	3-эпотилон, связанный с CDP
273.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	дегиделон	Нет	Процесс P	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
274.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH	дегиделон	Нет	Процесс Q	3-эпотилон, связанный с CDP
275.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	7-OH	дегиделон	Нет	Процесс R	7-эпотилон, связанный с CDP
276.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс S	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
277.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	дегидилон	TBDMS	Процесс T	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
278.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	7-OH	дегидилон	TBDMS или TROC	Процесс U	7-эпотилон, связанный с CDP
279.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH	дегидилон	TBDMS или TROC	Процесс V	3-эпотилон, связанный с CDP
280.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс P	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
281.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH	эпотилон D	Нет	Процесс Q	3-эпотилон, связанный с CDP
282.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс R	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
283.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс S	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
284.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS	Процесс T	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
285.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс U	7-эпотилон, связанный с CDP
286.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс V	3-эпотилон, связанный с CDP
287.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	сагопилон	Нет	Процесс P	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
288.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH	сагопилон	Нет	Процесс Q	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
289.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	7-OH	сагопилон	Нет	Процесс R	7-эпотилон, связанный с CDP
290.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс S	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
291.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS	Процесс T	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
292.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс U	7-эпотилон, связанный с CDP
293.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс V	3-эпотилон, связанный с CDP
294.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс CC	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
295.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH	BMS-310705	Нет	Процесс DD	3-эпотилон, связанный с CDP
296.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс EE	7-эпотилон, связанный с CDP
297.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс FF	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
298.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS	Процесс GG	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
299.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс HH	7-эпотилон, связанный с CDP
300.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	3-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс II	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
301.	-NH(CH$_2$)$_2$S-	-S(CH$_2$)$_2$OCO-	-NH$_2$	BMS-310705	Нет	Процесс X	эпотилон, связанный с CDP через аминную связь
302.	-	-NH(CH$_2$)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
303.	-	-NH(CH$_2$)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH	иксабепилон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
304.	-	-NH(CH$_2$)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
305.	-	-NH(CH$_2$)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
306.	-	-NH(CH$_2$)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
307.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
308.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
309.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
310.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH	эпотилон B	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
311.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
312.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
313.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
314.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
315.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
316.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	дегиделон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
317.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH	дегиделон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
318.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	7-OH	дегиделон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
319.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
320.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
321.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
322.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
323.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
324.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH	эпотилон D	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
325.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
326.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
327.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
328.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
329.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
330.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	сагопилон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
331.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH	сагопилон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
332.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	7-OH	сагопилон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
333.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
334.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
335.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
336.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
337.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс H	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
338.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH	BMS-310705	Нет	Процесс I	3-эпотилон, связанный с CDP
339.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс J	7-эпотилон, связанный с CDP
340.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс K	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
341.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс L	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
342.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс M	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
343.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	3-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс N	3-эпотилон, связанный с CDP
344.	-	-NH(CH_2)$_n$CO- n представлен 1, 2 или 3	-NH_2	BMS-310705	Нет	Процесс O	эпотилон, связанный с CDP через аминную связь
345.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
346.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH	иксабепилон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
347.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	7-OH	иксабепилон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
348.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
349.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
350.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	7-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
351.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH	иксабепилон	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
352.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
353.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH	эпотилон B	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
354.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	7-OH	эпотилон B	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
355.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
356.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
357.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	7-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
358.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH	эпотилон B	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
359.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	дегиделон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
360.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH	дегиделон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
361.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	7-OH	дегиделон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	**A**	**B**	**X**	**Эпотилон**	**Гидроксильные защитные группы**	**Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером**	**Конечный продукт**
362.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
363.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
364.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	7-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
365.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH	дегиделон	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
366.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
367.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH	эпотилон D	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	**A**	**B**	**X**	**Эпотилон**	**Гидроксильные защитные группы**	**Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером**	**Конечный продукт**
368.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	7-OH	эпотилон D	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
369.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
370.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
371.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	7-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
372.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH	эпотилон D	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP
373.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	сагопилон	Нет	Процесс A	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
374.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH	сагопилон	Нет	Процесс B	3-эпотилон, связанный с CDP
375.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	7-OH	сагопилон	Нет	Процесс C	7-эпотилон, связанный с CDP
376.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс D	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
377.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс E	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
378.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	7-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс F	7-эпотилон, связанный с CDP
379.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH	сагопилон	TBDMS или TROC	Процесс G	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
380.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс H	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
381.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH	BMS-310705	Нет	Процесс I	3-эпотилон, связанный с CDP
382.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	7-OH	BMS-310705	Нет	Процесс J	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
383.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс K	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
384.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH, 7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс L	Смесь 3, 7-эпотилона, связанного с CDP
385.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	7-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс M	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
386.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	3-OH	BMS-310705	TBDMS или TROC	Процесс N	3-эпотилон, связанный с CDP
387.	-	-NHZCO- Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	$-NH_2$	BMS-310705	Нет	Процесс O	эпотилон, связанный с CDP через аминную связь
388.	-	-	$-NH_2$	BMS-310705	Нет	Процесс W	Эпотилон, связанный непосредственно с CDP через амидную связь
389.	-	-Линкер-	7-OH где 3-O-гексаноил остается функциональным	иксабепилон	3-O-гексаноил	Процесс Y	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
390.	-	-Линкер-	7-OH где 3-O-гексаноил остается функциональным	эпотилон B	3-O-гексаноил	Процесс Y	7-эпотилон, связанный с CDP
391.	-	-Линкер-	7-OH где 3-O-гексаноил остается функциональным	дегиделон	3-O-гексаноил	Процесс Y	7-эпотилон, связанный с CDP
392.	-	-Линкер-	7-OH где 3-O-гексаноил остается функциональным	эпотилон D	3-O-гексаноил	Процесс Y	7-эпотилон, связанный с CDP
393.	-	-Линкер-	7-OH где 3-O-гексаноил остается функциональным	сагопилон	3-O-гексаноил	Процесс Y	7-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	**A**	**B**	**X**	**Эпотилон**	**Гидроксильные защитные группы**	**Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером**	**Конечный продукт**
394.	-	-Линкер-	7-OH где 3-O-гексаноил остается функциональным	BMS-310705	3-O-гексаноил	Процесс AA	7-эпотилон, связанный с CDP
395.	-	-Линкер-	3-OH где 7-O-гексаноил остается функциональным	иксабепилон	7-O-гексаноил	Процесс Z	3-эпотилон, связанный с CDP
396.	-	-Линкер-	3-OH где 7-O-гексаноил остается функциональным	эпотилон B	7-O-гексаноил	Процесс Z	3-эпотилон, связанный с CDP
397.	-	-Линкер-	3-OH где 7-O-гексаноил остается функциональным	дегиделон	7-O-гексаноил	Процесс Z	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 6 (продолжение)

Пример	A	B	X	Эпотилон	Гидроксильные защитные группы	Процесс получения молекул CDP с эпотилоном и линкером	Конечный продукт
398.	-	-Линкер-	3-OH где 7-O-гексаноил остается функциональным	эпотилон D	7-O-гексаноил	Процесс Z	3-эпотилон, связанный с CDP
399.	-	-Линкер-	3-OH где 7-O-гексаноил остается функциональным	сагопилон	7-O-гексаноил	Процесс Z	3-эпотилон, связанный с CDP
400.	-	-Линкер-	3-OH где 7-O-гексаноил остается функциональным	BMS-310705	7-O-гексаноил	Процесс BB	3-эпотилон, связанный с CDP

ФИГ. 7

Пример	L	Боронова я кислота	Процесс получения молекул CDP с боровой кислотой и линкером	Конечный продукт
1.	$-NH(CH_2)_6C(CH_3)(OZ^1)C(CH_3)_2OZ^2$	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
2.	$-NH(CH_2)_4CH(CH_2OZ^1)CH_2OZ^2$	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
3.	$-NH(CH_2)_6C(CH_3)(OZ^1)CH_2NH(CH_3)Z^2$	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
4.	$-NH(CH_2)_6N(CH_2CH_2OZ^1)CH_2CH_2OZ^2$	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
5.	$-NH(CH_2)_6N(CH_2CO_2Z^1)CH_2CO_2Z^2$	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
6.	$-NH(CH_2)_6N((CH_2)_2OZ^1)(CH_2)_2N(CH_3)Z^2$	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
7.	$-NH(CH_2)_6C(CH_3)(OZ^1)C(CH_3)_2OZ^2$	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
8.	$-NH(CH_2)_4CH(CH_2OZ^1)CH_2OZ^2$	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP

ФИГ. 7 (продолжение)

Пример	**L**	**Боронова я кислота**	**Процесс получения молекул CDP с боровой кислотой и линкером**	**Конечный продукт**
9.	$-NH(CH_2)_6C(CH_3)(OZ^1)CH_2NH(CH_3)Z^2$	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
10.	$-NH(CH_2)_6N(CH_2CH_2OZ^1)CH_2CH_2OZ^2$	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
11.	$-NH(CH_2)_6N(CH_2CO_2Z^1)CH_2CO_2Z^2$	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
12.	$-NH(CH_2)_6N((CH_2)_2OZ^1)(CH_2)_2N(CH_3)Z^2$	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
13.	$-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2C(CH_3)(OZ^1)C(CH_3)_2OZ^2$	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
14.	$-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2CH(CH_2OZ^1)CH_2OZ^2$	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
15.	$-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2C(CH_3)(OZ^1)CH_2NH(CH_3)Z^2$	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
16.	$-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2N(CH_2CH_2OZ^1)CH_2CH_2OZ^2$	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP

ФИГ. 7 (продолжение)

Пример	L	Боронова я кислота	Процесс получения молекул CDP с боровой кислотой и линкером	Конечный продукт
17.	-NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_2$N(CH$_2$CO$_2$Z^1)CH$_2$CO$_2$Z^2	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
18.	-NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_2$N((CH$_2$)$_3$OZ^1)(CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)Z^2	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
19.	-NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_2$C(CH$_3$)(OZ^1)C(CH$_3$)$_2$OZ^2	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
20.	-NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_2$CH(CH$_2$OZ^1)CH$_2$OZ^2	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
21.	-NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_2$C(CH$_3$)(OZ^1)CH$_2$NH(CH$_3$)Z^2	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
22.	-NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_2$N(CH$_2$CH$_2$OZ^1)CH$_2$CH$_2$OZ^2	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
23.	-NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_2$N(CH$_2$CO$_2$Z^1)CH$_2$CO$_2$Z^2	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
24.	-NHCH$_2$CH$_2$OCH$_2$CH$_2$N((CH$_2$)$_2$OZ^1)(CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)Z^2	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP

ФИГ. 7 (продолжение)

Пример	L	Боронова я кислота	Процесс получения молекул CDP с боровой кислотой и линкером	Конечный продукт
25.	-NHCH$_2$COOCH$_2$CH$_2$C(CH$_3$)(OZ^1)C(CH$_3$)$_2$OZ^2	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
26.	-NHCH$_2$COOCH$_2$CH$_2$CH(CH$_2$OZ^1)CH$_2$OZ^2	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
27.	-NHCH$_2$COOCH$_2$CH$_2$C(CH$_3$)(OZ^1)CH$_2$NH(CH$_3$)Z^2	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
28.	-NHCH$_2$COOCH$_2$CH$_2$N(CH$_2$CH$_2$OZ^1)CH$_2$CH$_2$OZ^2	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
29.	-NHCH$_2$COOCH$_2$CH$_2$N(CH$_2$CO$_2$Z^1)CH$_2$CO$_2$Z^2	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
30.	-NHCH$_2$COOCH$_2$CH$_2$N((CH$_2$)$_2$OZ^1)(CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)Z^2	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
31.	-NHCH$_2$COOCH$_2$CH$_2$C(CH$_3$)(OZ^1)C(CH$_3$)$_2$OZ^2	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
32.	-NHCH$_2$COOCH$_2$CH$_2$CH(CH$_2$OZ^1)CH$_2$OZ^2	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP

ФИГ. 7 (продолжение)

Пример	L	**Боронова я кислота**	**Процесс получения молекул CDP с боровой кислотой и линкером**	**Конечный продукт**
33.	$-NHCH_2COOCH_2CH_2C(CH_3)(OZ^1)CH_2NH(CH_3)Z^2$	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
34.	$-NHCH_2COOCH_2CH_2N(CH_2CH_2OZ^1)CH_2CH_2OZ^2$	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
35.	$-NHCH_2COOCH_2CH_2N(CH_2CO_2Z^1)CH_2CO_2Z^2$	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
36.	$-NHCH_2COOCH_2CH_2N((CH_2)_2OZ^1)(CH_2)_2N(CH_3)Z^2$	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
37.	$-NHZCONHCH_2CH_2C(CH_3)(OZ^1)C(CH_3)_2OZ^2$ Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
38.	$-NHZCONHCH_2CH_2CH(CH_2OZ^1)CH_2OZ^2$ Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
39.	$-NHZCONHCH_2CH_2C(CH_3)(OZ^1)CH_2NH(CH_3)Z^2$ Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP

ФИГ. 7 (продолжение)

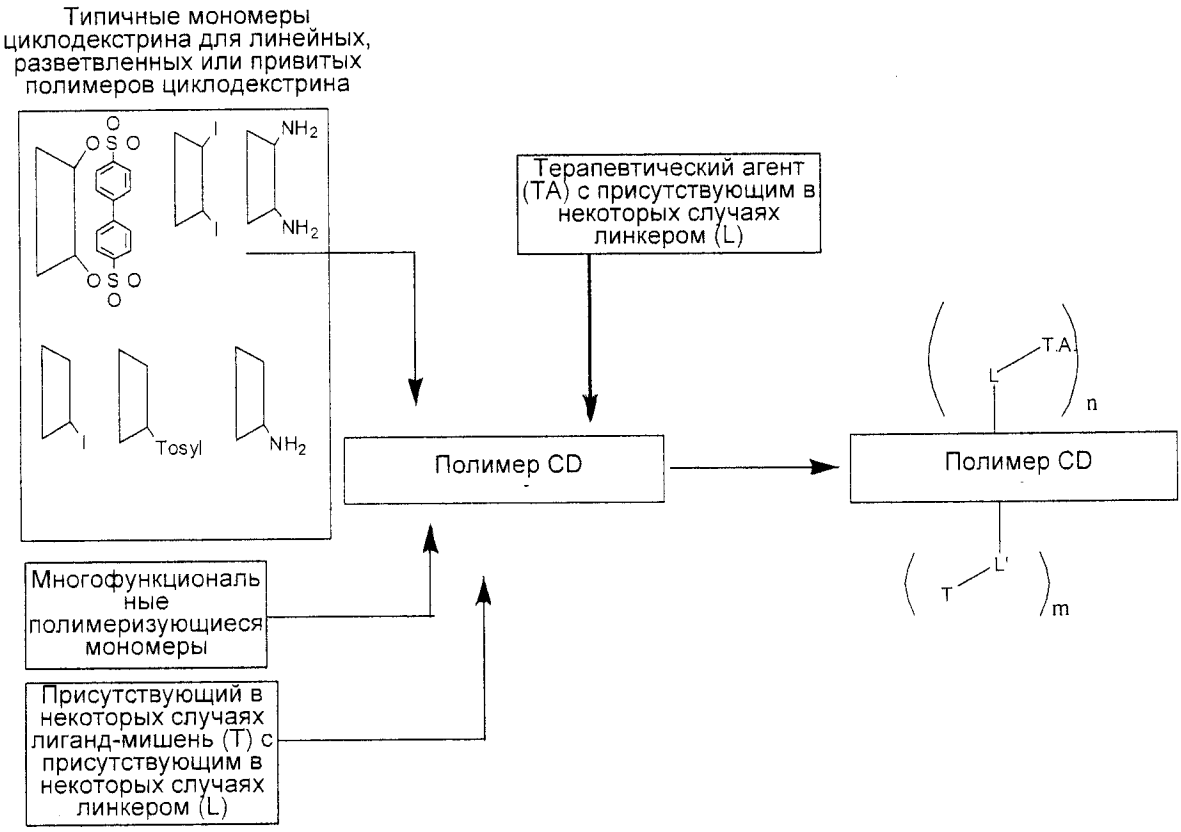
Пример	L	**Боронова я кислота**	**Процесс получения молекул CDP с боровой кислотой и линкером**	**Конечный продукт**
40.	-NHZCONHCH$_2$CH$_2$N(CH$_2$CH$_2$OZ^1)CH$_2$CH$_2$OZ^2 Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
41.	-NHZCONHCH$_2$CH$_2$N(CH$_2$CO$_2$Z^1)CH$_2$CO$_2$Z^2 Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
42.	-NHZCONHCH$_2$CH$_2$N((CH$_2$)$_2$OZ^1)(CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)Z^2 Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	бортезоми б	Процесс A	бортезомиб, связанный с CDP
43.	-NHZCONHCH$_2$CH$_2$C(CH$_3$)(OZ^1)C(CH$_3$)$_2$OZ^2 Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
44.	-NHZCONHCH$_2$CH$_2$CH(CH$_2$OZ^1)CH$_2$OZ^2 Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
45.	-NHZCONHCH$_2$CH$_2$C(CH$_3$)(OZ^1)CH$_2$NH(CH$_3$)Z^2 Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP

ФИГ. 7 (продолжение)

Пример	L	Боронова я кислота	Процесс получения молекул CDP с боровой кислотой и линкером	Конечный продукт
46.	-NHZCONHCH$_2$CH$_2$N(CH$_2$CH$_2$OZ^1)CH$_2$CH$_2$OZ^2 Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
47.	-NHZCONHCH$_2$CH$_2$N(CH$_2$CO$_2$Z^1)CH$_2$CO$_2$Z^2 Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP
48.	-NHZCONHCH$_2$CH$_2$N((CH$_2$)$_2$OZ^1)(CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)Z^2 Z представлен моно, ди или трипептидом или другим пептидом или его производным, NH и CO являются аминными и кислыми концами аминокислоты или пептида	бортезоми б	Процесс B	бортезомиб, связанный с CDP

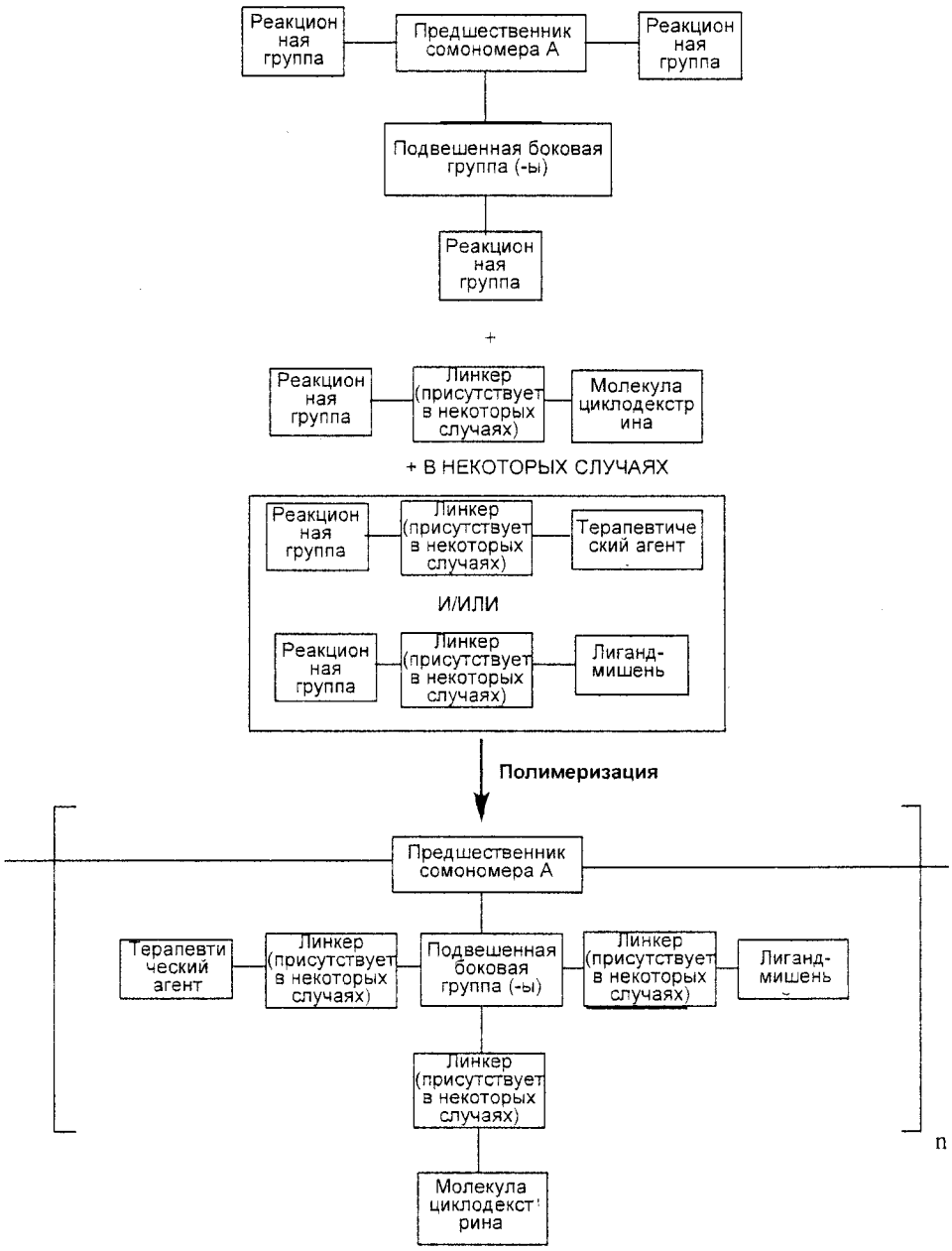
Фиг. 8

Схема II



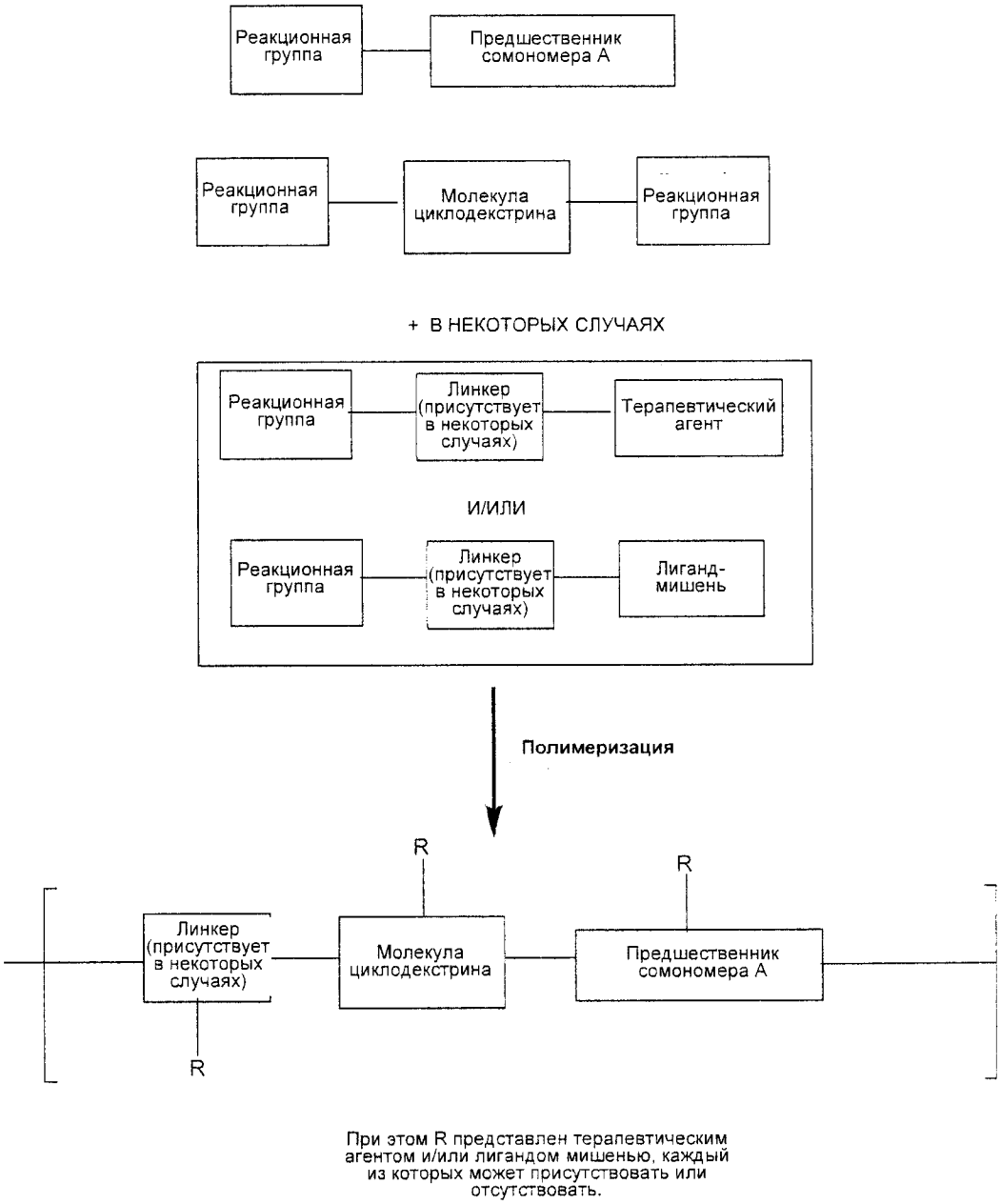
ФИГ. 9

Схема IIa: Общая схема прививания полимеров, содержащих циклодекстрин.



Фиг. 10

Схема IIb: Общая схема получения линейных CDP.



При этом R представлен терапевтическим агентом и/или лигандом мишенью, каждый из которых может присутствовать или отсутствовать.