(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992447 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.10

(22) Дата подачи заявки
2018.04.27

(51) Int. Cl. ***A61K 47/68*** (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07H 15/203 (2006.01)

(54) КОНЪЮГАТЫ КВАТЕРНИЗИРОВАННОГО ИНГИБИТОРА ПУТИ СПАСЕНИЯ НИКОТИНАМИДАДЕНИНДИНУКЛЕОТИДА

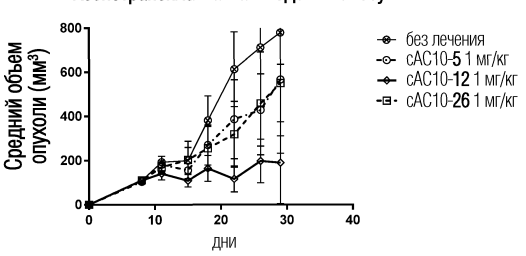
(31) **62/490,733; 62/573,987**
(32) **2017.04.27; 2017.10.18**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/030018**
(87) **WO 2018/201087 2018.11.01**

(71) Заявитель:
СИЭТЛ ДЖЕНЕТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Нойманн Кристофер Скотт, Оливас Кэтлин, Лайон Роберт, Ванг Кунг-Перн (US)

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

(57) Раскрыты соединения и композиции, в которых единица NAMPT лекарственного средства конъюгирована с направляющей лигандной единицей посредством кватернизации линкерной единицей, из которых соединение-ингибитор NAMPT или его производное высвобождается в целевом участке действия. Также раскрыты способы лечения заболеваний, характеризующихся измененными клетками-мишенями, такими как измененные клетки при раке или аутоиммунном заболевании, с применением соединений и композиций согласно изобретению.



201992447 A1

201992447 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–559258EA/032

КОНЪЮГАТЫ КВАТЕРНИЗИРОВАННОГО ИНГИБИТОРА ПУТИ СПАСЕНИЯ НИКОТИНАМИДАДЕНИНДИНУКЛЕОТИДА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет заявок на патент США 62/490,733, поданной 27 апреля 2017 года, и 62/573,987, поданной 18 октября 2017 года, которые полностью включены посредством отсылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Изобретение относится к конъюгатам лиганда–лекарственного средства для адресной доставки соединений, которые ингибируют внутриклеточный синтез никотинамидадениндинуклеотида (НАД) в измененных клетках, которые связаны с данным патологическим состоянием. Измененные клетки, которые, как правило, являются измененными клетками млекопитающих, обладают повышенными потребностями в энергии по сравнению с нормальными клетками, удаленными от участка локализации измененных клеток, из–за их постоянной или усиленной метаболической активности. Уровни АТФ для удовлетворения таких потребностей зависят от соизмеримых уровней $НАД^+$ для переноса электронов в путях окислительного фосфорилирования и гликолитических путях, которые способствуют синтезу АТФ в эукариотических клетках. В дополнение к удовлетворению повышенной потребности в энергии непрерывная продукция $НАД^+$ требуется из–за расходования данного кофактора различными внутриклеточными ферментами, включая поли(АДФ–рибоза)полимеразы (PARP), моно(АДФ–рибоза)трансферазы (ART) и сиртуины. Раковые клетки, которые являются одним из типов измененных клеток, которые, как предполагают, особенно чувствительны к нарушениям поддержания внутриклеточных концентраций $НАД^+$ для поддержки их энергетических потребностей из–за существенно повышенного расхода этого кофактора по сравнению с нормальными клетками, удаленными от участка локализации раковых клеток. Такая повышенная чувствительность также может быть связана с более высокой зависимостью этих измененных клеток от гликолитического пути для синтеза АТФ вместо окислительного фосфорилирования, первый из которых менее эффективен для этой цели, даже когда такие раковые клетки не находятся в гипоксических условиях.

[0003] Внутриклеточные концентрации $НАД^+$ в эукариотических клетках образуются либо по пути de novo из триптофана, либо более эффективно по путям спасения при захвате пиридинсодержащих предшественников, таких как никотиновая кислота, никотинамид и никотинамид–рибоза, из пищи или при реутилизации этих соединений после активности $НАД^+$–расходующих ферментов. Никотинамид реутилизируется преимущественно по сравнению с никотиновой кислотой в клетках млекопитающих для внутриклеточного восполнения $НАД^+$, скорость–лимитирующим ферментом для которого является никотинамидфосфорибозилтрансфераза (NAMPT). NAMPT синтезирует никотинамидмононуклеотид (НМН) из никотинамида и 5–фосфо–α–

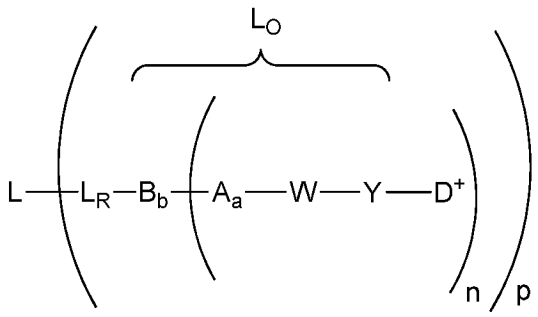
D–рибоза–1–дифосфата (PRPP) с последующим превращением НМН в $НАД^+$ под действием никотинамидмононуклеотид–аденилилтрансферазы. Ингибирование синтеза $НАД^+$ через путь спасения истощает внутриклеточный $НАД^+$ из–за его расходования вышеуказанными ферментами, которые используют его в качестве субстрата. Ингибирование NAMPT в раковых клетках в достаточной степени вызовет снижение внутриклеточной концентрации АТФ до уровней, которые будут недостаточны для поддержки длительной метаболической активности этих измененных клеток, что вызовет их гибель.

[0004] Из–за его основной роли в пути спасения и более высокой чувствительности раковых клеток к нарушениям внутриклеточных концентраций $НАД^+$, что препятствует поддержанию достаточных уровней АТФ для поддержки их повышенной или постоянной метаболической активности, направленное воздействие на NAMPT низкомолекулярных миметиков никотинамида исследовали для лечения рака. Как и в случае раковых клеток, воспалительные клетки, такие как полиморфноядерные клетки (ПМЯК) и нейтрофилы, имеющие постоянную активацию при воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, красная волчанка и воспалительные заболевания кишечника, также демонстрируют повышенные уровни мРНК и/или белка NAMPT для поддержания достаточного уровня НАД, требуемого для сохранения постоянной метаболической активности этих измененных клеток. Таким образом, ингибиторы NAMPT также могут применяться при лечении этих заболеваний. Однако цитотоксичность по отношению к нормальным клеткам, включающая тромбоцитопению, анемию, гипергликемию и нарушение электролитного обмена, приводила к многократным неудачам при разработке ингибиторов NAMPT в качестве терапевтических средств для лечения любого патологического состояния при введении в качестве свободного лекарственного средства.

[0005] Таким образом, в данной области существует давняя неудовлетворенная потребность в улучшении переносимости, которая обычно отражается в повышении терапевтического индекса, соединений ингибиторов NAMPT (NAMPTi) для лечения патологических состояний, связанных с измененными клетками, которые имеют повышенную и/или постоянную потребность в АТФ, который нужно поддерживать соответствующими внутриклеточными концентрациями $НАД^+$. Такие неудовлетворенные потребности удовлетворяют конъюгаты лиганда–лекарственного средства, описанные в настоящем документе, соответствующие соединению NAMPTi или включающие его в качестве кватернизированной лекарственной единицы (D+), и лигандная единица которых направленно взаимодействует с этими измененными клетками или ближайшим окружением таких клеток.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Основными вариантами осуществления изобретения являются композиции Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, представленные Формулой 1:



(Формула 1)

[0007] или его соли, предпочтительно фармацевтически приемлемой соли, где L является Лигандной Единицей; W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и Y является саморасщепляющейся Спейсерной Единицей, состоящей из группы PAB или группы PAB–типа, или W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W'), где W' представляет собой углеводную группу с гликозидным связыванием с Y через необязательно замещенный гетероатом, где Y является таким, как определено ранее; D^+ является кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства, ковалентно присоединенной к остальной части композитной структуры Формулы 1 через кватернизированный скелетный ароматический атом азота необязательно замещенного C_5–C_{24} гетероарила или кватернизированный скелетный неароматический атом азота частично ненасыщенного или частично ароматического необязательно замещенного C_9–C_{24} гетероциклила,

[0008] где неферментативное или ферментативное действие на W/W' фрагмента линкера лекарственного средства соединения Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D+) в виде соединения NAMPTi, состоящего из необязательно замещенного C_5–C_{24} или C_9–C_{24} гетероарила, имеющего скелетный некватернизированный ароматический атом азота, соответствующий ранее кватернизированному скелетному атому азота; и где соединение Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства представлено Формулой 1, в которой подстрочный индекс p заменен индексом p';

[0009] L_R в Конъюгате Лиганда–Лекарственного средства является основным линкером, который соединяет Лигандную Единицу и кватернизированную Единицу Лекарственного средства через L_O, где L_O является необязательным дополнительным линкером, который присутствует; подстрочные индексы a и b независимо являются 0 или 1, указывающими на отсутствие или присутствие, соответственно, фрагмента A или B; подстрочный индекс n равен 1, 2, 3 или 4; A является первым необязательным Удлинителем; B является Разветвляющей Единицей, которая присутствует, когда подстрочный индекс b равен 1, и подстрочный индекс n равен 2, 3 или 4, или B отсутствует, при этом подстрочный индекс b равен 0, когда подстрочный индекс n равен 1, где каждый из A и B является независимо выбранной отдельной единицей или необязательно состоит из двух, трех или четырех независимо выбранных субединиц; и подстрочный индекс p является числом в пределах 1–24, и подстрочный индекс p'

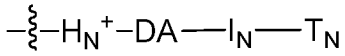
является целым числом в пределах 1–24.

[0010] В некоторых аспектах Лигандная Единица композиции или соединения Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства является единицей антитела, определяющей, таким образом, композицию или соединение Конъюгата антитела–Лекарственного средства (ADC), и фрагмент–мишень, распознаваемый ее направляющей Лигандной Единицей антитела, является антигеном клеточной поверхности измененных клеток, где антиген–мишень, связываемый в результате указанного распознавания, способен к клеточной интернализации соединения Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции, где антиген, как правило, присутствует на измененных клетках в большем количестве копий по сравнению с нормальными клетками, удаленными от участка локализации измененных клеток.

[0011] В других аспектах Лигандная Единица антитела композиции или соединение Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства распознает антиген, присутствующий по близости от измененных клеток, в которых антиген, как правило, присутствует в большем количестве копий по сравнению с нормальными клетками, удаленными от участка локализации измененных клеток, где связывание с антигеном–мишенью приводит к высвобождению кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства в виде соединения NAMPTi вблизи от измененных клеток, что сопровождается проникновением соединения NAMPTi в результате такого высвобождения в измененные клетки.

[0012] В любом из тех аспектов кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства высвобождается из соединения Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции в виде соединения NAMPTi в измененных клетках или высвобождается вблизи от измененных клеток, являющихся мишенью Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, оказывая терапевтическое действие в результате внутриклеточного ингибирования NAMPT в измененных клетках.

[0013] В некоторых аспектах кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства (D^+) представлена общей структурой:



[0014] в форме соли, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли, H_N^+ является кватернизированной Головной Единицей NAMPT в качестве кватернизированного компонента D^+, где необязательно замещенный C_5–C_{24} гетероарил или частично ненасыщенный или частично ароматический необязательно замещенный C_9–C_{24} гетероциклил такого компонента состоит из 5– или 6–членной азотсодержащей частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, скелетный атом азота которой является сайтом кватернизации с L_O, как обозначено волнистой линией с H_N^+;

[0015] DA является Донорно–Акцепторной Единицей, где Донорно–Акцепторная Единица является или состоит из функциональной группы донора или акцептора

водородной связи и связана со скелетным атомом углерода в положении 2 или 3 5–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или кольцевой гетероароматической системы, или в положении 3 или 4 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или кольцевой гетероароматической системы, с необязательной формальной циклизацией DA обратно со смежным скелетным атомом углерода 6–членной азотсодержащей кольцевой системы через введенный необязательно замещенный неароматический атом углерода или необязательно замещенный атом азота, кислорода или серы, с образованием частично ненасыщенной, частично ароматической или полностью ароматической 6,5– или 6,6–конденсированной кольцевой системы,

[0016] где указанное связывание DA происходит относительно скелетного атома азота 5– или 6–членной азотсодержащей кольцевой системы, и где указання формальная циклизация со смежным атомом углерода 6–членной азотсодержащей кольцевой системы по существу сохраняет способность образования водородной связи донорной или акцепторной функциональной группы DA в отсутствие указанной формальной циклизации;

[0017] I_N является Соединительней Единицей NAMPT, где Соединительная Единица NAMPT является или состоит из $–X^1–[C(=O)]_{0,1}–$, $–X^1–S(=O)_{1,2}–$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен$–[C(=O)]_{0,1}–$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен$–[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен–O–, $–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен$–[C(=O)_{0,1}]$, $–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен$–[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, $–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен–O– или $–X^2–C_3–C_{20}$ гетероцикло$–[C(=O)_{0,1}]–$, где арилен, гетероарилен и гетероцикло необязательно замещены; и где X^1 является необязательно замещенным $C_5–C_7$ алкиленом; и X^2 отсутствует или является необязательно замещенным $C_1–C_4$ алкиленом;

[0018] T_N является Хвостовой Единицей NAMPT, где Хвостовая Единица NAMPT является или состоит из необязательно замещенного аминоспиртового остатка или карбоксильно–спиртового остатка, азот аминогруппы или карбонильный углерод которых связан с I_N, или

[0019] T_N является или состоит из необязательно замещенной бензамидной группы, амидный атом азота которой связан с I_N с необязательной циклизацией такого атома обратно с I_N или с остальной частью T_N, или

[0020] T_N является или состоит из необязательно замещенной арильной или биарильной группы, ароматический скелетный атом которой связан с I_N или с остальной частью T_N; и

[0021] где T_N или его остальная часть является связью с I_N, где указанный остаток, если таковой присутствует, является необязательно замещенным $C_2–C_7$ гетероалкиленом или необязательно замещенным $C_5–C_6$ гетероцикло, и

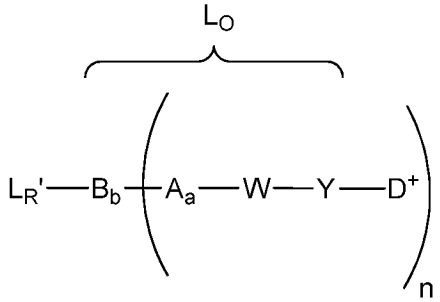
[0022] где ферментативное действие на W/W' фрагмента линкера лекарственного средства соединения Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$, где H_N является Головной Единицей NAMPT, которая является полностью ароматическим, необязательно замещенным $C_5–C_{24}$

или C_9–C_{24} гетероарилом, состоящим из 5– или 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы, с необязательной циклизацией DA со смежным скелетным атомом углерода гетероарила, и другие переменные группы являются такими, как определено ранее; и

[0023] где H_N– или H_N–DA– соединения NAMPTi способны взаимодействовать с ферментативно компетентным NAMPT гомодимером в его никотинамидсвязывающем участке.

[0024] Эти и другие аспекты кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства далее описаны вариантами осуществления изобретения.

[0025] В других основных вариантах осуществления изобретения предусмотрены соединения, обычно называемые соединениями Линкера Лекарственного средства, имеющими структуру Формулы I:



(Формула I)

[0026] или их соль, включая их фармацевтически приемлемые соли, где L_R' является основным линкером соединения Линкера Лекарственного средства, имеющим функциональную группу, способную образовывать ковалентную связь с направляющим фрагментом, который становится Лигандной Единицей соединения Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1, в которой подстрочный индекс p заменен нижним индексом p', где другие переменные группы являются такими, как определено для этой формулы; и где неферментативное или ферментативное действие на W/W' соединения Линкера Лекарственного средства или фрагмента линкера лекарственного средства соединения Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственное средство (D^+) в виде соединения NAMPTi, состоящего из необязательно замещенного C_5–C_{24} или C_9–C_{24} гетероарила, имеющего ранее кватернизированный скелетный атом азота с необязательной циклизацией DA со смежным скелетным атомом углерода гетероарила в тех случаях, в которых высвобождаемое соединение NAMPTi имеет формулу H_N–DA–I_N–T_N, переменные группы для которой определены ранее.

[0027] Кватернизация соединения NAMPTi или его промежуточного соединения, содержащего необязательно замещенный C_5–C_{24} гетероарил, способный к кватернизации для конъюгирования с направляющим средством для получения соединения Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1, устраняет потребность в существующей

точке присоединения на соединении или введении точки присоединения в соединение с этой целью, последняя из которых может отрицательно повлиять на биологическую активность высвобождаемого исходного соединения NAMPT, модифицированного таким способом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0028] На Фигуре 1 показано изменение в динамике (дни) объема ($мм^3$) опухоли в ксенотрансплантатной модели L540cy после имплантации опухоли у не получавших лечения мышей с ТКИД по сравнению с мышами, получавшими 1 мг/кг (в/б) Конъюгатов Антитела–Лекарственного средства (8 кватернизированных Единиц NAMPT Лекарственного средства/Ат), полученных из химерного антитела cAC10, которое направленно взаимодействует с Ag2 (CD30), экспрессируемым клетками имплантированных опухолей ксенотрансплантатной модели, полученных из соединений Линкера Лекарственного средства **5**, **12** и **26**.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0029] Определения

[0030] При использовании в настоящем документе и если не указано иное или иное не следует из контекста, термины, которые используются в настоящем документе, имеют определенные ниже значения. Если иное не является препятствием или не подразумевается, например, включение взаимоисключающих элементов или вариантов в такие определения и по всему тексту настоящего описания, термины "a" и "an" означают один или более, и термин "или" означает "и/или", где это допускает контекст. Таким образом, при использовании в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа "a", "an" и "the" включают множественные ссылки, если из контекста явно не следует иное.

[0031] В различных частях настоящего описания, например в любых раскрытых вариантах осуществления или в формуле изобретения, приводится ссылка на соединения, композиции или способы, которые "включают" один или более указанных компонентов, элементов или этапов. Варианты осуществления изобретения также конкретно включают такие соединения, композиции, композиции или способы, которые являются или состоят из, или которые состоят по существу из указанных компонентов, элементов или этапов. Термин "содержащий" используется попеременно с термином "включающий", которые следует считать эквивалентными терминами. Например, раскрытые композиции, устройства, изделия или способы, которые "включают" компонент или этап, являются открытыми, и они включают или охватывают такие композиции или способы плюс дополнительный компонент(ы) или этап(ы). Однако эти термины не охватывают неуказанные элементы, которые могут нарушать функциональность раскрытых композиций, устройств, изделий или способов по их прямому назначению. Аналогичным образом, раскрытые композиции, устройства, изделия или способы, которые "состоят из" компонента или этапа, являются закрытыми, и они не будут включать или охватывать такие композиции или способы, содержащие существенные количества дополнительного

компонента(ов) или этап(ы). Кроме того, термин "состоящий по существу из" допускает включение неуказанных элементов, которые оказывают незначительное влияние или не оказывают существенного влияния на функциональность раскрытых композиций, устройств, изделий или способов по их прямому назначению, как дополнительно определено в настоящем документе. Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие описанное изобретение. Если не указано иное, используются стандартные методы масс–спектроскопии, ЯМР, ВЭЖХ, химии белков, биохимии, методики рекомбинантной ДНК и фармакологии.

[0032] "Приблизительно" при использовании в настоящем документе, в случае использования в отношении числового значения или диапазона значений, которые представлены для описания конкретного свойства соединения или композиции, указывает, что значение или диапазон значений могут отклоняться до такой степени, которую сочтет разумной средний специалист в данной области при описании конкретного показателя. Разумные отклонения включают такие, которые находятся в пределах погрешности или точности инструмента(ов), используемого при измерении, определении или получении конкретного показателя. В частности, термин "приблизительно" при использовании в данном контексте указывает, что числовое значение или диапазон значений могут изменяться на 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% или 0,01% от указанного значения или диапазона значений, как правило на 10–0,5%, обычно на 5–1%, при описании конкретного показателя.

[0033] При использовании в качестве модификатора для подстрочного индекса p в формулах конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства, определенного в настоящем документе как указывающего среднее число кватернизированных Единиц Лекарственного средства или кватернизированных фрагментов линкера лекарственного средства при распределении соединений Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства в композиции Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, термин "приблизительно" отражает изменения содержания лекарственного средства, обычно ожидаемые в данной области при производстве этих композиций. В одном примере, когда конъюгирование проводят по остаткам цистеина из восстановленных межцепочечных дисульфидных связей антитела, что дает восемь потенциальных сайтов конъюгирования, и требуемое содержание лекарственного средства составляет 4, часто получают композиции, содержащие небольшие количества соединений конъюгатов с более высоким содержанием и более низким содержанием, причем последние иногда содержат неконъюгированное антитело. В этом случае могут быть получены композиции, характеризуемые индексом p в пределах от 3,5 до 4,4 или от 3,6 до 4,3, или от 3,8 до 4,2. В другом примере, когда все восемь остатков цистеина в результате восстановления межцепочеченой дисульфидной связи тербуется конъюгировать с использованием избытка соединения Линкера–Лекарственного средства, то тогда обычно получают композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, которые могут содержать только небольшие количества типов соединений

конъюгата с низким содержанием, в которых присутствует только незначительное количество неконъюгированного антитела. В этом случае могут быть получены композиции Конъюгата, характеризуемые индексом p в пределах от 7,5 до 8, от 7,6 до 8, от 7,7 до 8, от 7,8 до 8 или от 7,9 до 8.

[0034] "По существу сохраняет", "по существу сохраняющий" и подобные термины при использовании в настоящем документе относятся к свойству, особенности, функции или активности соединения или композиции, или их фрагмента, которые заметно не изменились или находятся в пределах экспериментальной ошибки определения такой же активности, особенности или свойства соединения или композиции, или фрагмента родственной структуры.

[0035] "В значительной степени сохраняет", "в значительной степени сохраняющий" и подобные термины при использовании в настоящем документе относятся к измеренному значению физического свойства или особенности соединения или композиции, или их фрагмента, которые могут статистически отличаться от определения того же физического свойства другого соединения или композиции, или фрагмента родственной структуры, но которые не переводят такое различие в статистически значимое или значащее различие в биологической активности или фармакологическом свойстве в подходящей биологической тест–системе для оценки такой активности или свойства (т.е. биологическая активность или свойство по существу сохраняются). Таким образом, фразу "в значительной степени сохраняет" приводят в отношении действия, которое физическое свойство или особенность соединения или композиции оказывают на физиохимическое или фармакологическое свойство или биологическую активность, которая явно связана с таким физическим свойством или особенностью.

[0036] "Незначительно" или "незначительный" при использовании в настоящем документе является количеством примеси ниже уровня количественного определения с помощью ВЭЖХ анализа и, в случае присутствия, представляет собой от приблизительно 0,5% до приблизительно 0,1 в/в% или меньшее количество композиции, которую оно контаминирует. В зависимости от контекста такие термины могут альтернативно означать, что никакие статистически значимые различия не наблюдаются между измеренными значениями или результатами, или они находятся в пределах экспериментальной ошибки оборудования, используемого для получения таких значений. Незначительные различия в значениях параметра, определенного экспериментально, не подразумевают, что примесь, характеризуемая этим параметром, присутствует в незначительном количестве. Аналогичным образом, незначительный результат вследствие присутствия примеси не подразумевает, что примесь присутствует в незначительном количестве.

[0037] "Преимущественно содержащий", "преимущественно имеющий" и подобные термины при использовании в настоящем документе относятся к основному компоненту смеси. Когда смесь содержит два компонента, то тогда основной компонент составляет больше 50% по весу смеси. В случае смеси трех или более компонентов

преобладающий компонент является компонентом, который присутствует в смеси в наибольшем количестве и может представлять или может не представлять большую часть массы смеси.

[0038] "Электроноакцепторная группа" в качестве термина, используемого в настоящем документе, относится к функциональной группе или электроотрицательному атому, который оттягивает электронную плотность от атома, с которым она связана, индуктивно и/или посредством резонанса, в зависимости от того, что преобладает (т.е. функциональная группа или атом могут быть донором электрона в результате резонанса, но в целом могут быть электроноакцепторными индуктивно), и имеет тенденцию стабилизировать анионы или богатые электронами группы. Электроноакцепторный эффект, как правило, передается индуктивно, хотя и в ослабленной форме, к другим атомам, присоединенным к связанному атому, который стал электронодефицитным при воздействии электроноакцепторной группы (EWG), с увеличением в результате электрофильности или уменьшением нуклеофильности более удаленного реакционного центра.

[0039] Электроноакцепторная группа, как правило, выбрана из группы, состоящей из $–C(=O)R^{op}$, –CN, $–NO_2$, $–CX_3$, –X, $–C(=O)OR'$, $–C(=O)NH_2$, $–C(=O)N(R')R^{op}$, $–C(=O)R'$, $–C(=O)X$, $–S(=O)_2R^{op}$, $–S(=O)_2OR'$, $–SO_3H_2$, $–S(=O)_2NH_2$, $–S(=O)_2H(R')R^{op}$, $–PO_3H_2$, $–P(=O)(OR')(OR^{op})_2$, –NO, $–NH_2$, $–N(R')(R^{op})$, $–N(R^{op})_3^+$ и их солей, где X является –F, –Br, –Cl или –I, и где R' является водородом или R^{op}, где R^{op} выбран из групп, описанны в другой части в отношении необязательных заместителей, и в некоторых аспектах независимо выбраны из группы, состоящей из $C_1–C_{12}$ алкила, $C_1–C_8$ алкила, $C_1–C_6$, алкила, $C_1–C_4$ алкила, $C_5–C_{24}$ гетероарилов, $C_5–C_{10}$ гетероарилов, $C_5–C_6$ гетероарил, $C_6–C_{24}$ арилов и $C_6–C_{10}$ арилов, и в других аспектах независимо выбраны из группы, состоящей из $C_1–C_6$ алкила и фенила. EWG может также быть арилом (например, фенилом) или гетероарилом в зависимости от его замещения и некоторыми электронодефицитными гетероарильными группами (например, пиридином). Таким образом, в некоторых аспектах "электроноакцепторная группа" также охватывает электронодефицитные $C_5–C_{24}$ гетероарилы и $C_6–C_{24}$ арилы, которые дополнительно замещены электроноакцепторными заместителями. Обычно электроноакцепторная группа выбрана из группы, состоящей из $–C(=O)R^{op}$, –CN, $–NO_2$, $–CX_3$ и –X, где X является галогеном, независимо выбранным, как правило, из группы, состоящей из –F и –Cl, и R^{op} является $C_1–C_6$ алкилом или фенилом. В зависимости от ее заместителей необязательно замещенная алкильная группа также может быть электроноакцепторной группой и, таким образом, в подобных случаях аспекты будут охвачены термином электроноакцепторная группа.

[0040] "Электронодонорная группа" в качестве термина, используемого в настоящем документе, относится к функциональной группе или электроположительному атому, который повышает электронную плотность атома, с которым она связана индуктивно и/или посредством резонанса, в зависимости от того, что преобладает (т.е. функциональная группа или атом могут быть акцептором электрона индуктивно, но в

целом могут быть электронодонорными в результате резонанса), и имеет тенденцию стабилизировать катионы или бедные электронами системы. Электронодонорный эффект, как правило, передается через резонанс к другим атомам, присоединенным к связанному атому, который стал богат электронами благодаря электронодонорной группе (EDG), с повышением, таким образом, нуклеофильности или уменьшением электрофильности более удаленного реакционного центра. Как правило, электронодонорная группа выбрана из группы, состоящей из –OH, –OR', $–NH_2$, –NHR' и $N(R')_2$, где каждый R' является водородом или R^{op}, где R^{op} независимо выбраны из C_1–C_{12} алкила, как правило, C_1–C_6 алкила. В зависимости от своих заместителей C_6–C_{24} арил, C_5–C_{24} гетероарил или ненасыщенная C_3–C_{12} алкильная группа также могут быть электронодонорной группой, и в некоторых аспектах такие группы охвачены термином электронодонорная группа.

[0041] "Фрагмент" при использовании в настоящем документе означает указанный сегмент, фрагмент или функциональную группу молекулы или соединения. Химические группы иногда обозначают как химические единицы, которые включены или присоединены к молекуле, соединению или химической формуле (т.е. являются их заместителем или переменной группой).

[0042] Если не указано иное, для любого заместителя, группы или фрагмента, описанных в настоящем документе определенным диапазоном атомов углерода, указанный диапазон означает, что описано любое отдельное число атомов углерода. Таким образом, ссылка, например, на "необязательно замещенный C_1–C_4 алкил" или "необязательно замещенный C_2–C_6 алкенил", в частности, означает, что присутствует алкильная группа из 1, 2, 3 или 4 углеродов, необязательно замещенная, как определено в настоящем документе, или присутствует алкенильная группа из 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, необязательно замещенная, как определено в настоящем документе. Все такие числовые обозначения специально предназначены для раскрытия всех отдельных групп атомов углерода; и, таким образом, "необязательно замещенный C_1–C_4 алкил" включает метил, этил, алкилы из 3 углеродов и алкилы из 4 углеродов, включая все их позиционные изомеры, как замещенные, так и незамещенные. Таким образом, когда алкильная группа замещена, числовые обозначения относятся к незамещенному основному фрагменту и не предназначены для включения атомов углерода алкила, не связанных непосредственно с основным фрагментом, которые могут присутствовать в заместителях этого основного фрагмента. Для сложных эфиров, карбонатов, карбаматов и мочевин, определенных в настоящем документе, которые идентифицированы заданным диапазоном атомов углерода, указанный диапазон включает карбонильный углерод соответствующей функциональной группы. Таким образом, C_1 сложный эфир относится к сложному эфиру формиату, а C_2 сложный эфир относится к сложному эфиру ацетату.

[0043] Органические заместители, фрагменты и группы, описанные в настоящем документе, и для любых других фрагментов, описанных в данном документе, обычно исключают нестабильные фрагменты, за исключением тех случаев, когда такие нестабильные фрагменты являются переходными формами, которые можно использовать

для получения соединения с достаточной химической стабильностью для одного или более применений, описанных в настоящем документе. Заместители, фрагменты или группы в силу приведенных в настоящем документе определений, приводящие к получению пятивалентного углерода, прямо исключены.

[0044] "Алкил" при использовании в настоящем документе отдельно или в качестве части другого термина, если иное не указано или не следует из контекста, относится к метилу или скоплению смежных атомов углерода, один из которых является одновалентным, где один или больше атомов углерода являются насыщенными (т.е. состоят из одного или более sp^3 углеродов) и ковалентно соединены в нормальной, вторичной, третичной или циклической структурах, т.е. в линейной, разветвленной, циклической структуре или некоторой их комбинации. Когда смежные насыщенные атомы углерода находятся в циклической структуре, такие алкильные группы, в некоторых аспектах, называют карбоциклилами, как далее определено в настоящем документе.

[0045] При упоминании алкильного фрагмента в качестве заместителя структуры Маркуша или другой органической группы, алкил связан одинарной связью со структурой Маркуша или другой органической группой, с которой он связан через sp^3 углерод алкильного заместителя. Поэтому алкильный заместитель, используемый в настоящем документе, содержит по меньшей мере один насыщенный фрагмент и может также содержать один или более ненасыщенных фрагментов или групп. Таким образом, алкильный заместитель может дополнительно содержать одну, две, три или более, обычно 1, 2 или 3, более типично 1 или 2 независимо выбранных двойных и/или тройных связи для определения ненасыщенного алкильного заместителя, и может быть замещен (т.е. необязательно замещен) другими группами, как определено в настоящем документе, для необязательных заместителей за исключением алкила, арилалкила, гетероарилалкила, алкенила и алкинила. Насыщенный, незамещенный алкильный заместитель содержит насыщенные атомы углерода (то есть sp^3 атомы) и не содержит атомы sp^2 или sp. Ненасыщенный алкильный заместитель содержит по меньшей мере один насыщенный sp^3 атом углерода, который является одновалентным по своему положению присоединения к структуре Маркуша или другой органической группе, с которой он связан, и по меньшей мере два атома углерода sp^2 или sp, которые связаны друг с другом.

[0046] Если иное не указано или не следует из контекста, термин "алкил" будет указывать насыщенный, нециклический углеводородный радикал, где углеводородный радикал является метилом или содержит указанное число ковалентно связанных насыщенных атомов углерода, например, "C_1–C_6 алкил" или "C1–C6–алкил" означает насыщенную алкильную группу, содержащую 1 насыщенный атом углерода (т.е. является метилом) или 2, 3, 4, 5 или 6 смежных, нециклических насыщенных атомов углерода, а "C1–C8–алкил" относится к насыщенной алкильной группе, содержащей 1 насыщенный атом углерода или 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 смежных насыщенных нециклических атомов углерода. Число насыщенных атомов углерода в алкильной группе, если не указано иное,

находится в диапазоне от 1 до 50, от 1 до 30, обычно от 1 до 20 или от 1 до 12, и более типично от 1 до 8, от 1 до 6 или 1–4. В некоторых аспектах алкил относится к насыщенному C_1–C_8 алкилу, а в других аспектах является насыщенной C_1–C_6 или насыщенной C_1–C_4 алкильной группой, причем последнюю иногда называют низшим алкилом. Если число атомов углерода не указано, насыщенная алкильная группа или заместитель содержит от 1 до 8 насыщенных атомов углерода, а ненасыщенная алкильная группа или заместитель содержит в общей сложности от 1 до 8 насыщенных и ненасыщенных неароматических атомов углерода, где по меньшей мере один атом углерода является одновалентным sp^3 атомом углерода и в остальном является полностью насыщенным. В некоторых аспектах алкильный фрагмент является незамещенным, а в других аспектах он замещен от 1 до 4, обычно от 1 до 3, или 1 или 2 независимо выбранными группами, как определено в настоящем документе, включая заместители, как определено в настоящем документе для необязательных заместителей, за исключением алкила, арилалкила, гетероарилалкила, алкенила или алкинила. Когда алкильная группа является ненасыщенной, такие группы включают насыщенные алкильные группы кроме метила, как описано в настоящем документе, но содержащие в непрерывной углеродной цепи функциональные группы с двойной и/или тройной связью, обычно одну такую функциональную группу, и обычно они являются ненасыщенными C_3–C_{12} группами, и, более типично, являются ненасыщенными C_3–C_8 группами или ненасыщенными C_3–C_6 алкильными группами и могут быть незамещенными или аналогичным образом замещенными (т.е. необязательно замещенными) по насыщенному и/или ненасыщенному атому(ам) углерода ненасыщенной алкильной группы.

[0047] В некоторых аспектах, когда указан алкильный заместитель, фрагмент или группа, их типы являются такими, которые получены в результате удаления атома водорода от исходного алкана (т.е. он становится одновалентным), и их примерами является метил, этил, 1–пропил (н–пропил), 2–пропил (изопропил, $–CH(CH_3)_2$), 1–бутил (н–бутил), 2–метил–1–пропил (изобутил, $–CH_2CH(CH_3)_2$), 2–бутил (втор–бутил, $–CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2–метил–2–пропил (т–бутил, $–C(CH_3)_3$), амил, изоамил и втор–амил, и в других аспектах алкильный заместитель, фрагмент или группа являются или дополнительно проиллюстрированы другими алкильными группами с линейной и разветвленной цепью.

[0048] "Алкилен", при использовании в настоящем документе отдельно или в качестве части другого термина, если иное не указано или не следует из контекста, относится к насыщенному, разветвленному или нормальному углеводородному дирадикалу, замещенному или незамещенному, где один или более атомов углерода являются насыщенными (т.е. состоит из одного или более sp^3 углеродов), из указанного количества атомов углерода в пределах от 1–50 или 1–30, как правило 1–20 или 1–12 атомов углерода, более типично 1–8, 1 или 6, или 1–4 атома углерода, и имеющему два радикальных центра (т.е. является двухвалентным), полученному при удалении двух атомов водорода от одного или двух насыщенных разных (т.е., sp^3) атомов углерода

исходного алкана. Алкиленовый фрагмент в некоторых аспектах является алкильным радикалом, как описано в настоящем документе, в котором атом водорода был удален от его другого насыщенного углерода или из радикального углерода алкильного радикала с получением дирадикала. В других аспектах алкиленовый фрагмент является или дополнительно охвачен двухвалентным фрагментом, полученным в результате удаления атома водорода от насыщенного атома углерода исходного алкильного фрагмента, и его примерами без ограничения является метилен (–CH_2–), 1,2–этилен (–CH_2CH_2–), 1,3–пропилен (–$CH_2CH_2CH_2$–), 1,4–бутилен (–$CH_2CH_2CH_2CH_2$–) и подобные дирадикалы. Как правило, алкилен является разветвленным или нормальным углеводородом, содержащим только sp^3 углерод (т.е. является полностью насыщенным, несмотря на радикальные атомы углерода), и в некоторых аспектах не замещен. В других аспектах алкилен содержит внутренний сайт(ы) ненасыщенности в форме одной или более функциональных групп с двойной и/или тройной связью, как правило 1 или 2, более типично 1, таких функциональных групп, чтобы концевые углероды ненасыщенной алкиленовой группы были одновалентными sp^3 атомами углерода. В других аспектах алкилен замещен 1–4, как правило, 1–3 или 1, или 2 заместителями, как определено в настоящем документе для необязательных заместителей на насыщенном атоме(ах) углерода насыщенного алкиленового фрагмента или насыщенного и/или ненасыщенного атома(ов) углерода ненасыщенного алкиленового фрагмента. Такой необязательный заместитель исключает арилалкил, гетероарилалкил, алкенил, алкинил и алкил, если только не указано, что такой алкил включает A_O или является компонентом Основной единицы.

[0049] "Карбоциклил", при использовании в настоящем документе самостоятельно или в качестве части другого термина, если иное не указано или не следует из контекста, относится к радикалу моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системы, где каждый из атомов, образующих кольцевую систему (т.е. скелетных атомов) является атомом углерода, и где один или более таких атомов углерода в каждом кольце циклической кольцевой системы являются насыщенными (т.е. состоят из одного или более sp^3 атомов углерода). Таким образом, карбоциклил является циклической структурой из насыщенных атомов углерода, но может также содержать ненасыщенный атом(ы) углерода, и поэтому его карбоциклическое кольцо может быть насыщенным или частично ненасыщенным или может быть конденсировано с ароматической кольцевой системой, где точки слияния с карбоциклическими и ароматическими кольцевыми системами соединены с соседними атомами углерода каждой из этих кольцевых систем.

[0050] Когда карбоциклил используется в качестве группы Маркуша (то есть заместителя), карбоциклил присоединен к формуле Маркуша или другому органическому фрагменту, с которым он связан, через атом углерода, который участвует в карбоциклической кольцевой системе карбоциклильного фрагмента, при условии, что атом углерода не является ароматическим. Этот атом углерода может быть из одновалентного sp^3 атома углерода карбоциклического кольца насыщенного или ненасыщенного карбоциклила или из sp^2 углерода ненасыщенного кольца ненасыщенного

карбоциклила. Когда ненасыщенный углерод алкенового фрагмента, включающей карбоциклильный заместитель, присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, карбоциклил иногда называют циклоалкенильным заместителем. Число атомов углерода в карбоциклильном фрагменте или заместителе определяется общим числом скелетных атомов углерода в его карбоциклической кольцевой системе. Это число, если не указано иное, изменяется в пределах от 3 до 50 или от 3 до 30, обычно от 3 до 20 или от 3 до 12, более типично от 3 до 8 или от 3 до 6 скелетных атомов углерода, например, C_3–C_8 карбоциклил означает карбоциклильный заместитель, фрагмент или группу, содержащую 3, 4, 5, 6, 7 или 8 карбоциклических атомов углерода, и C_3–C_6 карбоциклил означает карбоциклильный заместитель, фрагмент или группу, содержащую 3, 4, 5 или 6 карбоциклических атомов углерода. Карбоциклил в некоторых аспектах является незамещенным, а в других аспектах получен в результате удаления одного атома водорода от скелетного атома кольца исходного циклоалкана или циклоалкена. Типичными C_3–C_8–карбоциклилами являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентадиенил, циклогексил, циклогексенил, 1,3–циклогексадиенил, 1,4–циклогексадиенил, циклогептил, 1,3–циклогептадиенил, 1,3,5–циклогептатриенил, циклооктил и циклооктадиенил.

[0051] Таким образом, карбоциклильные заместители или группы обычно содержат в своей карбоциклической кольцевой системе 3, 4, 5, 6, 7, 8 атомов углерода и могут содержать экзо или эндоциклические двойные связи или эндоциклические тройные связи или комбинацию и тех, и других, где эндоциклические двойные или тройные связи или их комбинация не образуют циклическую сопряженную систему из 4n+2 электронов. Бициклическая кольцевая система может содержать два атома углерода, а трициклическая кольцевая система может содержать 3 или 4 атома углерода. В некоторых аспектах карбоциклил является C_3–C_8 или C_3–C_6 карбоциклилом, который может быть замещен (то есть необязательно замещен) одной или более, или от 1 до 4, обычно от 1 до 3, или 1 или 2 группами, описанными в настоящем документе для алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила и алкиларила, и/или другими группами, включающими заместитель(и), как определено в настоящем документе для необязательных заместителей, и в некоторых аспектах является незамещенным. В других аспектах циклоалкильный фрагмент, группа или заместитель является C_3–C_6 циклоалкилом, выбранным из группы, состоящей из циклопропила, циклопентила и циклогексила, или является C_3–C_8 циклоалкилом, который охватывает эту группу и дополнительно охватывает другие циклические группы, которые содержат не больше 8 атомов углерода в своих циклических кольцевых системах. Если число атомов углерода не указано, карбоциклильный фрагмент, группа или заместитель содержит от 3 до 8 атомов углерода в своей карбоксильной циклической системе и, следовательно, является C_3–C_8 циклоалкилом.

[0052] "Карбоцикло", отдельно или как часть другого термина, если иное не указано или не следует из контекста, относится к необязательно замещенному карбоциклилу, как определено выше, где другой атом водорода его циклоалкильной кольцевой системы удален (то есть он является двухвалентным) и если не указано иное,

является C_3–C_{50} или C_3–C_{30} карбоцикло, обычно C_3–C_{20} или C_3–C_{12} карбоцикло, более типично C_3–C_8 или C_3–C_6 карбоцикло, и в некоторых аспектах является незамещенным. Если число атомов углерода не указано, карбоцикло фрагмент, группа или заместитель содержит от 3 до 8 атомов углерода в своей карбоксильной циклической системе и, следовательно, представляет собой C_3–C_8 карбоцикло. В некоторых аспектах другой атом водорода удален от одновалентного атома углерода циклоалкила с образованием двухвалентного атома углерода. В этих аспектах карбоцикло фрагмент, группа или заместитель представляет собой C_3–C_6 карбоцикло в форме спиро–кольцевой системы и выбран из группы, состоящей из циклопроп–1,1–диила, циклобутил–1,1–диила, циклопент–1,1–диила и циклогекс–1,1–диила или представляет собой C_3–C_8 карбоцикло, охватывающий эту группу и дополнительно охваченный другими двухвалентными циклическими группами, которые содержат не больше 8 атомов углерода в своих циклических кольцевых системах. Карбоцикло может быть насыщенным или ненасыщенным карбоцикло и/или может быть незамещенным или незамещенным таким же, как описано для карбоциклильной группы. В случае если он является ненасыщенным, один или оба одновалентных атома углерода карбоцикло фрагмента могут быть sp^2 атомами углерода из одной или разныз функциональных групп с двойной связью, или оба одновалентных атома углерода могут быть sp^3 атомами углерода.

[0053] "Алкенил" в качестве терминов, используемых в настоящем документе, отдельно или как часть другого термина, если иное не указано или не следует из контекста, относится к органическому фрагменту, заместителю или группе, которая содержит одну или более функциональных групп с двойной связью (например, –CH=CH– фрагменту) или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 или более, обычно 1, 2 или 3 таких функциональных групп, более типично одну такую функциональную группу, и в некоторых аспектах может быть замещена (то есть необязательно замещена) арильной группой, такой как фенил, или может содержать неароматические связанные нормальные, вторичные, третичные или циклические атомы углерода, то есть линейные, разветвленные, циклические или любые их комбинации в качестве части основной группы, за исключением случая, когда алкенильный заместитель, фрагмент или группа является винильной группой (например, –$CH=CH_2$ группой). Алкенильный фрагмент, группа или заместитель, имеющий множество двойных связей, может иметь двойные связи, расположенные непрерывно (т.е. 1,3–бутадиенильный фрагмент) или с интервалом, с одним или более промежуточными насыщенными атомами углерода или их комбинацией, при условии, что циклическое, непрерывное расположение двойных связей не образует циклически сопряженную систему из 4n+2 электронов (т.е. не является ароматической).

[0054] Алкенильный фрагмент, группа или заместитель содержит по меньшей мере один sp^2 атом углерода, где такой атом углерода является двухвалентным и имеет двойную связь с другой органической группой или структурой Маркуша, с которыми он связан, или содержит по меньшей мере два sp^2 атома углерода в сопряжении друг с другом, где один из sp^2 атомов углерода является одновалентным и связан одинарной

связью с другим органическим фрагментом или структурой Маркуша, с которой он связан. Обычно, когда алкенил используется в качестве группы Маркуша (то есть является заместителем), алкенил связан одинарной связью с формулой Маркуша или другим органическим фрагментом, с которой он связан через sp^2 углерод одной из его алкеновых функциональных групп. В некоторых аспектах, если указан алкенильный фрагмент, их типы охватывают такие, которые соответствуют любым из необязательно замещенных алкильных или карбоциклильных групп или заместителей, описанных в настоящем документе, которые имеют одну или несколько двойных эндо–связей, где их sp^2 атом углерода является одновалентным, и одновалентные группы, полученные в результате удаления атома водорода от sp^2 углерода исходного алкенового соединения. Примерами таких одновалентных групп, без ограничения перечисленными, являются винил (–$CH{=}CH_2$), аллил, 1–метилвинил, бутенил, изобутенил, 3–метил–2–бутенил, 1–пентенил, циклопентенил, 1–метилциклопентенил, 1–гексенил, 3–гексенил и циклогексенил. В некоторых аспектах термин алкенил охватывает такие и/или другие линейные, циклические и разветвленные углеродсодержащие группы, содержащие по меньшей мере одну функциональную группу с двойной связью, где один из sp^2 атомов углерода является одновалентным.

[0055] Число атомов углерода в алкенильной группе определяется числом sp^2 атомов углерода алкеновой функциональной группы, которая определяет ее как алкенильный заместитель, и общим количеством смежных неароматических атомов углерода, присоединенных к каждому из этих sp^2 атомов углерода, не включая какой–либо атом углерода другого фрагмента или структуры Маркуша, для которого алкенильный фрагмент является вариабельной группой и от любого необязательного заместителя к алкенильной группе. Это число изменяется в пределах от 1 до 50 или от 1 до 30, обычно от 1 до 20 или от 1 до 12, более типично от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода, когда функциональная группа с двойной связью связана двойной связью со структурой Маркуша (например, $=CH_2$) или находится в пределах от 2 до 50, обычно от 2 до 30, от 2 до 20 или от 2 до 12, более типично от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода, когда функциональная группа с двойной связью связана одинарной связью со структурой Маркуша (например, $–CH{=}CH_2$). Например, C_2–C_8 алкенил или C2–C8 алкенил означает алкенильный фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, в которой по меньшей мере два атома углерода являются sp^2 атомами углерода в сопряжении друг с другом, причем один из этих атомов углерода являются одновалентным, и C_2–C_6 алкенил или C2–C6 алкенил означает алкенильный фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, где по меньшей мере два атомов углерода являются sp^2 атомами углерода, которые находятся в сопряжении друг с другом, причем один из этих атомов углерода является одновалентным. В некоторых аспектах алкенильный заместитель или группа является C_2–C_6 или C_2–C_4 алкенильным фрагментом, содержащим два sp^2 углерода, которые находятся в сопряжении друг с другом, причем один из этих атомов углерода является одновалентным, и в других аспектах эта алкенильная группа не замещена или

замещена от 1 до 4 или более, обычно от 1 до 3, более типично 1 или 2, независимо выбранными заместителями, как определено в настоящем документе для необязательных заместителей, за исключением алкила, арилалкила, гетероарилалкила, алкенила и алкинила. Если число атомов углерода не указано, алкенильный фрагмент, группа или заместитель содержит от 2 до 8 атомов углерода.

[0056] "Алкенилен", при использовании в настоящем документе отдельно или как часть другого термина, если иное не указано или не следует из контекста, относится к органическому фрагменту, заместителю или группе, которая содержит один или более фрагментов с двойной связью, как описано ранее для алкенила, из указанного числа атомов углерода и имеет два радикальных центра, полученных при удалении двух атомов водорода от одного или двух разных sp^2 атомов углерода алкеновой функциональной группы или от двух sp^2 атомов углерода из двух разных алкеновых функциональных групп в исходном алкене. В некоторых аспектах алкениленовый остаток является остатком алкенильного радикала, как описано в настоящем документе, в котором атом водорода удален от одного или разных sp^2 атомов углерода в функциональной группе с двойной связью алкенильного радикала или от sp^2 углерода другой функциональной группы с двойной связью с получением дирадикала. Как правило, алкениленовые группы включают дирадикалы, содержащие структуру –C=C– или –C=C–X^1–C=C–, где X^1 отсутствует или является необязательно замещенным насыщенным алкиленом, как определено в настоящем документе, который обычно является C_1–C_6 алкиленом, который, как правило, является незамещенным. Число атомов углерода в алкениленовом фрагменте определяется числом sp^2 атомов углерода его алкеновой функциональной группы (групп), которая определяет его как алкениленовый фрагмент, и общим количеством смежных неароматических атомов углерода, присоединенных к каждому из его sp^2 атомов углерода, не включающих атомы углерода другого фрагмента или структуры Маркуша, в которых алкенильный фрагмент присутствует в качестве вариабельной группы. Это число, если не указано иное, составляет от 2 до 50 или от 2 до 30, обычно от 2 до 20 или от 2 до 12, более типично от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Например, C_2–C_8 алкенилен или C2–C8 алкенилен означает алкениленовый фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, в котором по меньшей мере два представляют собой sp2–атомы углерода, в которых один является двухвалентным или оба являются одновалентными, которые находятся в сопряжении друг с другом, и C_2–C_6 алкенилен или C2–C6 алкенилен означает алкенильный фрагмент, содержащую 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, где по меньшей мере два атома углерода являются sp^2 атомами, где по меньшей мере два являются sp^2 атомами углерода, где один является двухвалентным, или оба являются одновалентными, которые находятся в сопряжении друг с другом. В некоторых аспектах алкениленовый фрагмент является C_2–C_6 или C_2–C_4 алкениленом, содержащим два sp^2 углерода, которые находятся в сопряжении друг с другом, где оба sp^2 атома углерода являются одновалентными и в некоторых аспектах не замещены. Если число атомов углерода не указано, алкениленовый фрагмент содержит от 2 до 8 атомов углерода и не

замещен или замещен таким же образом, как описано для алкенильного фрагмента.

[0057] "Арил", в качестве терминов, используемых в настоящем документе отдельно или как часть другого термина, если иное не указано или не следует из контекста, относится к органическому фрагменту, заместителю или группе, имеющей ароматическую или конденсированную ароматическую кольцевую систему без гетероатомов кольца, включающую или состоящую из 1, 2, 3 или 4–6 ароматических колец, каждое из которых необязательно является необязательно замещенным, обычно состоящую из 1–3 ароматических колец, более типично 1 или 2 ароматических колец, каждое из которых необязательно является необязательно замещенным, причем кольца состоят только из атомов углерода, которые участвуют в циклически сопряженной системе из 4n+2 электронов (правило Хюккеля), обычно 6, 10 или 14 электронов, некоторые из которых могут дополнительно участвовать в экзоциклическом сопряжении с гетероатомом (перекрестно сопряженным, например, хиноном). Арильные заместители, фрагменты или группы обычно образованы шестью, восемью, десятью или более смежными ароматическими атомами углерода до 24, включая C_6–C_{24} арил, и в некоторых аспектах являются C_6–C_{20} или C_6–C_{12} арилом. Арильные заместители, фрагменты или группы являются необязательно замещенными и в некоторых аспектах не замещены или замещены 1, 2, 3 или более, обычно 1 или 2, независимо выбранными заместителями, как определено в настоящем документе для алкильного, алкенильного, алкинильного или другого фрагмента, описанного в данном документе, включая другой арил или гетероарил, с образованием биарила и необязательных заместителей, как определено в настоящем документе. В других аспектах арилы являются C_6–C_{10} арилами, такими как фенил и нафталинил и фенантрил. Поскольку ароматичность в нейтральном арильном фрагменте требует четного числа электронов, следует понимать, что данный диапазон для этого фрагмента не будет охватывать типы с нечетным числом ароматических атомов углерода. Если арил используется в качестве группы Маркуша (то есть заместителя), арил присоединен к формуле Маркуша или другому органическому фрагменту, с которым он связан, через ароматический углерод арильной группы.

[0058] "Гетероциклил", в качестве терминов, используемых в настоящем документе отдельно или как часть другого термина, если иное не указано или не следует из контекста, относится к карбоциклилу, в котором один или более, но не все скелетные атомы углерода с присоединенными атомами водорода в карбоциклической кольцевой системе замещены независимо выбранными гетероатомами или гетероатомными фрагментами, необязательно замещенными, где это возможно, включающими, без ограничения перечисленными, N/NH, O, S, Se, B, Si и P, где два или более гетероатомов или гетероатомных фрагментов, обычно 2, могут быть смежными или могут быть разделены одним или более атомами углерода в одной и той же кольцевой системе, обычно 1–3 атомами углерода. Такие гетероатомы или гетероатомные фрагменты обычно являются N/NH, O и S. Гетероциклил обычно содержит одновалентный скелетный атом углерода или одновалентный гетероатом или гетероатомный фрагмент и содержит в

общей сложности от одного до десяти гетероатомов и/или гетероатомных фрагментов, как правило, в общей сложности от 1 до 5, или более типично в общей сложности от 1 до 3, или 1 или 2, при условии, что не все скелетные атомы в одном из гетероциклических колец в гетероциклиле являются гетероатомами и/или гетероатомными фрагментами (т.е. по меньшей мере, один атом углерода не был заменен в каждом циклическом кольце, и, по меньшей мере, один атом углерода был заменен в одном из циклических колец), где каждый гетероатом или гетероатомный фрагмент в кольце(ах), необязательно замещенный, где это возможно, независимо выбран из группы, состоящей из N/NH, O и S, при условии, что любое кольцо не содержит два смежных атома O или S. Примеры гетероциклилов и гетероарилов совокупно именуются гетероциклами и представлены в Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), в частности, Главы 1, 3, 4, 6, 7 и 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 по настоящее время), в частности номера 13, 14, 16, 19 и 28; и J. Am. Chem. Soc. 1960, 82:5545–5473, в частности 5566–5573).

[0059] Когда гетероциклил используется в качестве группы Маркуша (т.е. в качестве заместителя), насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо гетероциклила присоединено к структуре Маркуша или другому фрагменту, с которым оно связано, через атом углерода или гетероатом этого гетероциклического кольца, где такое присоединение не приводит к нестабильной или невозможной формальной степени окисления этого атома углерода или гетероатома. Гетероциклил в данном контексте является одновалентным фрагментом, в котором гетероциклическое кольцо гетероциклической кольцевой системы, определяющее его как гетероциклил, является неароматическим, но может быть конденсировано с карбоциклическим, арильным или гетероарильным кольцом и включает фенил– (т.е. бензо) конденсированные гетероциклические фрагменты.

[0060] В некоторых аспектах гетероциклил является C_3–C_{50} или C_3–C_{30} карбоциклилом, как правило, C_3–C_{20} или C_3–C_{12} карбоциклилом, более типично C_3–C_8 или C_3–C_6 карбоциклилом, в котором 1, 2 или 3 или более, но не все атомы углерода его циклоалкильной кольцевой системы вместе с его присоединенными водородами, обычно 1, 2, 3 или 4, более типично 1 или 2, заменены гетероатомом или гетероатомным фрагментом, независимо выбранным из группы, состоящей из N/NH, O и S, необязательно замещенными, где это возможно, и, таким образом, является C_3–C_{50} или C_3–C_{30} гетероциклилом, обычно C_3–C_{20} или C_3–C_{12} гетероциклилом, более типично C_3–C_6 или C_5–C_6 гетероциклилом, где подстрочный индекс указывает общее число скелетных атомов (включая его атомы углерода и гетероатомы) гетероциклической кольцевой системы (систем) гетероциклила при условии, что ни одно кольцо не содержит двух соседних атомов O или S. В этих аспектах гетероциклил обычно содержит от 0 до 2 N, от 0 до 2 O или от 0 до 1 S скелетных гетероатомов, необязательно замещенных, или их некоторые комбинации, при условии, что по меньшей мере один из указанных гетероатомов

присутствует в гетероциклической кольцевой системе гетероциклила. Гетероциклил может быть насыщенным или частично ненасыщенным и/или незамещенным или замещенным по скелетному атому углерода оксогруппой (=O), как в пирролидин–2–оне, и/или по скелетному гетероатому, замещенному одной или двумя оксогруппами таким образом, что он содержит окисленный гетероатом, как например, без ограничения перечисленными, в –N(=O), –S(=O)– или –S(=O)2–. Насыщенный или ненасыщенный гетероциклил может быть замещен или дополнительно замещен алкилом, (гетеро)арилалкилом, алкенилом, алкинилом или другим заместителем, как описано в настоящем документе, включая необязательные заместители, как определено в настоящем документе, или комбинацию из 2, 3 или более, обычно 1 или 2, таких заместителей. В некоторых аспектах гетероциклил выбран из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила и пиперазинила.

[0061] "Гетероарил", в качестве термина, используемого в настоящем документе отдельно или как часть другого термина, если иное не указано или не следует из контекста, относится к арильному фрагменту, группе или заместителю, как определено в настоящем документе, в котором один или более, но не все ароматические атомы углерода ароматической кольцевой системы арила замещены гетероатомом. Гетероарил обычно содержит от одного до четырех скелетных гетероатомов в кольце(ах) гетероарильной кольцевой системы, при условии, что не все скелетные атомы какой–либо одной кольцевой системы в гетероариле являются гетероатомами, которые необязательно замещены, где это возможно, и имеют от 0 до 3 N, от 1 до 3 N или от 0 до 3 N скелетных гетероатомов, обычно от 0 до 1 O и/или от 0 до 1 S скелетных гетероатомов, при условии, что присутствует по меньшей мере один скелетный гетероатом. Гетероарил может быть моноциклическим, бициклическим или полициклическим. Полициклический гетероарил обычно является C_5–C_{50} или C_5–C_{30} гетероарилом, более типично C_5–C_{20} или C_5–C_{12} гетероарилом, бициклический гетероарил обычно является C_5–C_{10} гетероарилом, и моноциклический гетероарил обычно является C_5–C_6 гетероарилом, где подстрочный индекс указывает общее число скелетных атомов (включая атомы углерода и гетероатомы) ароматической кольцевой системы (систем) гетероарила. В некоторых аспектах гетероарил является бициклическим арильным фрагментом, в котором один 1, 2, 3, 4 или более, обычно 1, 2 или 3, атомов углерода ароматического кольца (колец) и связанные с ними атомы водорода исходного бициклического арильного фрагмента заменены независимо выбранным гетероатомом или гетероатомным фрагментом, или является моноциклическим арильным фрагментом, в котором один, 2, 3 или более, обычно 1 или 2, атомов углерода ароматического кольца (колец) и связанные с ними атомы водорода исходного моноциклического арильного фрагмента заменены независимо выбранным гетероатомом или гетероатомным фрагментом, где гетероатом или гетероатомный фрагмент необязательно замещен, где это возможно, включая N/NH, O и S, при условии, что не все скелетные атомы какой–либо одной ароматической кольцевой системы в исходном арильном фрагменте заменены гетероатомами, и, как правило,

заменены кислородом (–O–), серой (–S–), азотом (=N–) или –NR– таким образом, что гетероатом азота необязательно замещен, где R представляет собой –H, защитную группу азота или необязательно замещенный C_1–C_{20}–алкил или является необязательно замещенным C_6–C_{24} арилом или C_5–C_{24} гетероарилом с образованием гетеробиарила. В других аспектах 1, 2 или 3 атома углерода ароматического кольца (колец) и связанные с ними атомы водорода исходного арильного фрагмента заменены азотом, который замещен другим органическим фрагментом таким образом, что сохраняется циклическая сопряженная система. В других аспектах ароматический углеродный радикал исходного арильного фрагмента заменен ароматическим азотным радикалом. В любом из этих аспектов гетероатом азота, серы или кислорода участвует в сопряженной системе либо посредством образования пи–связи со смежным атомом в кольцевой системе, либо через неподеленную пару электронов на гетероатоме. В других аспектах гетероарил имеет структуру гетероциклила, как определено в настоящем документе, где гетероциклическая кольцевая система стала ароматической.

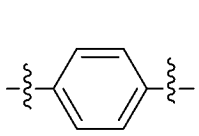
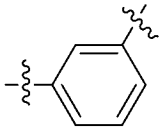
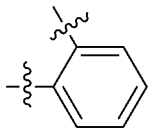
[0062] Как правило, гетероарил является моноциклическим, и в некоторых аспектах представляет собой 5–членную или 6–членную гетероароматическую кольцевую систему. 5–членный гетероарил является моноциклическим C_5–гетероарилом, содержащим от 1 до 4 ароматических атомов углерода и необходимое количество ароматических гетероатомов в своей гетероароматической кольцевой системе. 6–членный гетероарил является моноциклическим C_6 гетероарилом, содержащим от 1 до 5 ароматических атомов углерода и необходимое количество ароматических гетероатомов в своей гетероароматической кольцевой системе. Гетероарилы, которые являются 5–членными, содержат четыре, три, два или один ароматический гетероатом(ы), и гетероарилы, которые являются 6–членными, включают гетероарилы, содержащие пять, четыре, три, два или один ароматический гетероатом(ы). C_5–гетероарилы представляют собой одновалентные фрагменты, полученные в результате удаления атома водорода от скелетного ароматического углерода или электрона от скелетного ароматического гетероатома, где это возможно, из исходного ароматического гетероциклического соединения, которое в некоторых аспектах выбрано из группы, состоящей из пиррола, фурана, тиофена, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, имидазола, пиразола, триазола и тетразола. C_6–гетероарилы, которые являются 6–членными, представляют собой одновалентные фрагменты, полученные в результате удаления атома водорода от ароматического углерода или электрона от ароматического гетероатома, где это возможно, из исходного ароматического гетероциклического соединения, которое в некоторых аспектах выбрано из группы, состоящей из пиридина, пиридазина, пиримидина и триазина. Гетероарил может быть замещен или дополнительно замещен алкилом, (гетеро)арилалкилом, алкенилом или алкинилом, или арилом или другим гетероарилом, с образованием гетеробиарила или другого фрагмента, как описано в настоящем документе, включая необязательные заместители, как определено в настоящем документе, или комбинацию из 2, 3 или более, обычно 1 или 2, таких заместителей.

[0063] "Гетероцикло", в качестве термина, используемого в настоящем документе отдельно или как часть другого термина, если иное не указано или не следует из контекста, относится к гетероциклильному фрагменту, группе или заместителю, как определено выше, где атом водорода или электрон, где это возможно, от другого атома углерода или электрон от атома азота в кольце, который уже не находится в форме радикала, если он присутствует, удален с образованием двухвалентного фрагмента.

[0064] "Арилалкил" или "гетероарилалкил", в качестве терминов, используемых в настоящем документе отдельно или как часть другого термина, относятся к арильному или гетероарильному фрагменту, связанному с алкильным фрагментом, т.е. (арил)–алкилу, где алкильные и арильные группы являются такими, как описано выше. Как правило, арилалкил является (C_6–C_{24} арил)–C_1–C_{20} алкил– фрагментом, группой или заместителем, и гетероарилалкил является (C_5–C_{24} гетероарил)–C_1–C_{20} алкил–фрагментом, группой или заместителем. Если (гетеро)арилалкил используется в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), алкильная группа (гетеро)арилалкила присоединена к формуле Маркуша, с которой она связана через sp^3 углерод ее алкильной группы. В некоторых аспектах арилалкил представляет собой (C_6–C_{24} арил)–C_1–C_{12} алкил– или (C_6–C_{20} арил)–C_1–C_{12} алкил–, как правило (C_6–C_{12} арил)–C_1–C_{12} алкил– или (C_6–C_{10} арил)–C_1–C_{12} алкил–, более типично (C_6–C_{10} арил)–C_1–C_6 алкил–, примерами которых, без ограничения, являются C_6H_5–CH_2–, C_6H_5–$CH(CH_3)CH_2$– и C_6H_5–CH_2–$CH(CH_2CH_2CH_3)$–. (Гетеро)арилалкил может быть не замещен или замещен так же, как описано для (гетеро)арильных и алкильных групп.

[0065] "Арилен" или "гетероарилен", при использовании в настоящем документе отдельно или как часть другого термина, если иное не указано или не следует из контекста, является ароматическим или гетероароматическим дирадикальным фрагментом, который образует две ковалентных связи (т.е. является двухвалентным) в другом органическом фрагменте, в отношении которого данные связи находятся в орто, мета или пара–конфигурации. Арилен и некоторые гетероарилены включают двухвалентные типы в результате удаления атома водорода от исходного арильного или гетероарильного фрагмента, группы или заместителя, как определено в настоящем документе. Другие гетероарилены представляют собой двухвалентные структуры, в которых атомы водорода были удалены от двух разных ароматических атомов углерода исходного ароматического гетероцикла с образованием дирадикальной структуры, или в результате удаления атома водорода от ароматического атома углерода или гетероатома и другого атома водорода или электрона от другого ароматического гетероатома из исходного ароматического гетероцикла, с образованием дирадикальной структуры, в которой ароматический атом углерода и один ароматический гетероатом является одновалентным, или два разных ароматических гетероатома являются одновалентными. Гетероарилен дополнительно включает такие, в которых гетероатом(ы) и/или гетероатомный фрагмент(ы) заменяют один или более, но не все ароматические атомы углерода исходного арилена.

[0066] Неограничивающими примерами ариленов, которые необязательно замещены по остальным положениям, являются фенил–1,2–ен, фенил–1,3–ен и фенил–1,4–ен, как показано в следующих структурах:


, 
, 
.

[0067] "5–членный азотсодержащий гетероарилен" содержит по меньшей мере один ароматический атом азота в своей гетероароматической кольцевой системе и является двухвалентным и близок по структуре 5–членному азотсодержащему гетероарилу, как описано выше. Аналогичным образом, "6–членный азотсодержащий гетероарилен является двухвалентным и близок по структуре 6–членному азотсодержащему гетероарилу, как описано выше.

[0068] "Гетероалкил", при использовании в настоящем документе отдельно или в сочетании с другим термином, если иное не указано или не следует из контекста, относится к необязательно замещенному нормальному или разветвленному углеводороду, полностью насыщенному или содержащему от 1 до 3 степеней ненасыщенности и содержащему 1–12 атомов углерода и 1–6 гетероатомов, как правило, 1–5 гетероатомов, более типично один или два гетероатома или гетероатомных фрагмента, выбранных из группы, состоящей из O, N/NH, Si и S, необязательно замещенных в соответствующих случаях, и включает каждый атом азота и серы, независимо необязательно окисленные до N–оксида, сульфоксида или сульфона, где гетероатом замещен 1 или двумя оксо (=O) заместителями, или один или более атомов азота необязательно кватернизированы. Гетероатом(ы) или гетероатомный фрагмент(ы) O, N/NH, S и/или Si могут быть помещены в любое внутреннее положение гетероалкильной группы или в концевое положение необязательно замещенной алкильной группы гетероалкила. В некоторых аспектах гетероалкил является полностью насыщенным или содержит 1 степень ненасыщенности, и содержит 1–6 атомов углерода и 1–2 гетероатома, а в других аспектах гетероалкил не замещен. Неограничивающими примерами гетероалкилов являются $–CH_2–CH_2–O–CH_3$, $–CH_2–CH_2–NH–CH_3$, $–CH_2–CH_2–N(CH_3)–CH_3$, $–CH_2–S–CH_2–CH_3$, $–CH_2–CH_2–S(O)–CH_3$, $–NH–CH_2–CH_2–NH–C(O)–CH_2–CH_3$, $–CH_2–CH_2–S(O)_2–CH_3$, $–CH=CH–O–CH_3$, $–Si(CH_3)_3$, $–CH_2–CH=N–O–CH_3$ и $–CH=CH–N(CH_3)–CH_3$. До двух гетероатомов могут быть расположены последовательно, как представлено $–CH_2–NH–OCH_3$ и $–CH_2–O–Si(CH_3)_3$.

[0069] Гетероалкил обычно обозначают числом его смежных гетероатомов и неароматических атомов углерода, если иное не указано или не следует из контекста. Таким образом, $–CH_2–CH_2–O–CH_3$ и $–CH_2–CH_2–S(O)–CH_3$ являются C_4–гетероалкилами, а $–CH_2–CH=NO–CH_3$ и $–CH=CH–N(CH_3)–CH_3$ являются C_5 гетероалкилами. Гетероалкил может быть незамещенным или замещенным (то есть необязательно замещенным) по своему гетероатому или гетероатомному компоненту любым из фрагментов, описанных в настоящем документе, включая необязательный заместитель, как определено в настоящем

документе, и/или по своему алкильному компоненту 1–4 или более, как правило, от 1 до 3 или 1 или 2 независимо выбранными фрагментами, как описано в настоящем документе, включая необязательный заместитель(и), как определено в настоящем документе, за исключением алкила, (гетеро)арилалкила, алкенила и алкинила.

[0070] "Гетероалкилен", при использовании в настоящем документе отдельно или в сочетании с другим термином, если иное не указано или не следует из контекста, означает двухвалентную группу, полученную из гетероалкила (как обсуждается выше) в результате удаления атома водорода или электрона гетероатома от исходного гетероалкила с образованием двухвалентного фрагмента, примерами которого, без ограничения перечисленными, являются $–CH_2–CH_2–S–CH_2–CH_2–$ и $–CH_2–S–CH_2–CH_2–NH–CH_2–$. В случае гетероалкилена его гетероатом(ы) может быть внутренним или может занимать один или оба конца его необязательно замещенной алкиленовой цепи, при этом один или оба этих гетероатома являются одновалентными. Если гетероалкилен является компонентом Линкерной единицы, допускаются обе ориентации данного компонента в Линкерной единице, если обратное не указано или не следует из контекста.

[0071] "Аминоалкил", при использовании в настоящем документе отдельно или в сочетании с другим термином, если иное не указано или не следует из контекста, относится к фрагменту, группе или заместителю, основный азот которого связан с одним радикальным концом алкиленовой группы, как определено выше, с получением первичного амина, в котором основный азот больше не замещен, или с получением вторичного или третичного амина, в котором основный амин дополнительно замещен одним или двумя независимо выбранными, необязательно замещенными $C_1–C_{12}$ алкильными фрагментами, соответственно, как описано выше. В некоторых аспектах необязательно замещенный алкил является $C_1–C_8$ алкилом или $C_1–C_6$ алкилом, а в других аспектах данный алкил не замещен. В других аспектах основный азот вместе с его заместителями определяет необязательно замещенный $C_3–C_8$ гетероциклил, содержащий основный азот в качестве скелетного атома, как правило, в форме азотсодержащего $C_3–C_6$ или $C_5–C_6$ гетероциклила, который необязательно замещен.

[0072] При использовании аминоалкила в качестве вариабельной группы для структуры Маркуша, алкиленовый фрагмент аминоалкила присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, через одновалентный sp^3 углерод этого фрагмента, который является другим радикальным концом вышеуказанного алкилена. Аминоалкил, когда он является частью самостабилизирующей Линкерной единицы (L_{SS}) или самостабилизированной Линкерной единицы (L_S), как описано в настоящем документе, является примером ациклической Основной единицы. Аминоалкил обычно обозначают числом смежных атомов углерода в его алкиленовом фрагменте. Таким образом, примерами C_1 аминоалкила без ограничения являются $–CH_2NH_2$, $–CH_2NHCH_3$ и $–CH_2N(CH_3)_2$, и примерами C_2 аминоалкил без ограничения являются $–CH_2CH_2NH_2$, $–CH_2CH_2NHCH_3$ и $–CH_2CH_2N(CH_3)_2$. В тех случаях, когда аминоалкил является заместителем алкиленового фрагмента, атомы углерода этого алкиленового фрагмента и

алкиленового фрагмента аминоалкила учитывают отдельно по отношению к количеству углеродов в каждой из этих алкиленовых групп.

[0073] "Необязательно замещенный алкил", "необязательно замещенный алкенил", "необязательно замещенный алкинил", "необязательно замещенный арилалкил", "необязательно замещенный гетероцикл", "необязательно замещенный арил", "необязательно замещенный гетероарил", "необязательно замещенный гетероарилалкил" и подобные термины относятся к алкильному, алкенил, алкинил, арилалкил гетероцикл, арилу, гетероарилу, гетероарилалкилу или другому заместителю, фрагменту или группе, как определено или раскрыто в настоящем документе, где атом(ы) водорода или электрон(ы) гетероатома такого заместителя, фрагмента или группы были необязательно заменены другим фрагментом(ами) или группой(ами), или где алициклической углеродная цепь, которая включает один из таких заместителей, фрагментов или групп, прерван путем замены атом(ов) углерода этой цепи другим фрагментом(ами) или группой(ами). В некоторых аспектах алкеновая функциональная группа заменяет два смежных sp^3 атома углерода алкильного заместителя, при условии, что радикальный углерод алкильного фрагмента не заменен, при этом необязательно замещенный алкил становится ненасыщенным алкильным заместителем.

[0074] Необязательные заместители, заменяющие водород(ы) или электрон(ы) гетероатома в любом из предыдущих заместителей, фрагментов или групп, независимо выбраны из группы, состоящей из C_6–C_{24} арила, C_5–C_{24} гетероарила, гидроксила, C_1–C_{20} алкокси, C_6–C_{24} арилокси, циано, галогена, нитро, C_1–C_{20} фторалкокси и амино, который охватывает $–NH_2$, а также моно, ди и тризамещенные аминогруппы и их защищенные производные, или выбраны из группы, состоящей из –X, –OR', –SR', $–NH_2$, $–N(R')(R^{op})$, $–N(R^{op})_3$, =NR', $–CX_3$, –CN, $–NO_2$, $–NR'C(=O)H$, $–NR'C(=O)R^{op}$, $–NR'C(=O)R^{op}$, $–C(=O)R'$, $–C(=O)NH_2$, $–C(=O)N(R')R^{op}$, $–S(=O)_2R^{op}$, $–S(=O)_2NH_2$, $–S(=O)_2N(R')R^{op}$, $–S(=O)_2NH_2$, $–S(=O)_2N(R')R^{op}$, $–S(=O)_2OR'$, $–S(=O)R^{op}$, $–OP(=O)(OR')(OR^{op})$, $–OP(OH)_3$, $–P(=O)(OR')(OR^{op})$, $–PO_3H_2$, $–C(=O)R'$, $–C(=S)R^{op}$, $–CO_2R'$, $–C(=S)OR^{op}$, $–C(=O)SR'$, $–C(=S)SR'$, $–C(=S)NH_2$, $–C(=S)N(R')(R^{op})_2$, $–C(=NR')NH_2$, $–C(=NR')N(R')R^{op}$ и их солей, где каждый X независимо выбран из группы, состоящей из галогенов: –F, –Cl, –Br и –I; и где каждый R^{op} независимо выбран из группы, состоящей из C_1–C_{20} алкила, C_2–C_{20} алкенила, C_2–C_{20} алкинила, C_6–C_{24} арила, C_3–C_{24} гетероциклила, C_5–C_{24} гетероарила, защитной группы и фрагмента пролекарства, или два из R^{op} вместе с гетероатомом, к которому они присоединены, определяют C_3–C_{24} гетероциклил; и R' является водородом или R^{op}, где R^{op} в некоторых аспектах выбран из группы, состоящей из C_1–C_{20} алкила, C_6–C_{24} арила, C_3–C_{24} гетероциклила, C_5–C_{24} гетероарила и защитной группы.

[0075] В некоторых аспектах необязательные заместители, которые присутствуют, выбраны из группы, состоящей из –X, –OH, $–OR^{op}$, –SH, $–SR^{op}$, $–NH_2$, $–NH(R^{op})$, $–NR'(R^{op})_2$, $–N(R^{op})_3$, =NH, $=NR^{op}$, $–CX_3$, –CN, $–NO_2$, $–NR'C(=O)H$, $NR'C(=O)R^{op}$, $–CO_2H$, $–C(=O)H$, $–C(=O)R^{op}$, $–C(=O)NH_2$, $–C(=O)NR'R^{op,}$ $–S(=O)_2R^{op}$, $–S(=O)_2NH_2$, $–S(=O)_2N(R')R^{op}$, $–S(=O)_2NH_2$, $–S(=O)_2N(R')(R^{op})$, $–S(=O)_2OR'$, $–S(=O)R^{op}$, $–C(=S)R^{op}$, $–C(=S)NH_2$, –

$C(=S)N(R')R^{op}$, $-C(=NR')N(R^{op})_2$, и их солей, где каждый X независимо выбран из группы, состоящей из –F и –Cl, R^{op}, как правило, выбран из группы, состоящей из C_1–C_6 алкила, C_6–C_{10} арила, C_3–C_{10} гетероциклила, C_5–C_{10} гетероарила и защитной группы; и R' независимо выбран из группы, как правило, состоящей из водорода, C_1–C_6 алкила, C_6–C_{10} арила, C_3–C_{10} гетероциклила, C_5–C_{10} гетероарила и защитной группы, независимо выбранной из R^{op}.

[0076] В других аспектах необязательные заместители, которые присутствуют, выбраны из группы, состоящей из –X, $-R^{op}$, –OH, $-OR^{op}$, $-NH_2$, $-NH(R^{op})$, $-N(R^{op})_2$, $-N(R^{op})_3$, $-CX_3$, $-NO_2$, –NHC(=O)H, $-NHC(=O)R^{op}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{op}$, $-C(=O)N(R^{op})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{op}$, –C(=O)H, $-C(=O)R^{op}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(R^{op})$, $-C(=O)N(R^{op})_2$, $-C(=NR')NH_2$, $-C(=NR')NH(R^{op})$, $-C(=NR')N(R^{op})_2$, защитной группы и их солей, где каждый X является –F; R^{op} независимо выбран из группы, состоящей из C_1–C_6 алкила, C_6–C_{10} арила, C_5–C_{10} гетероарила и защитной группы; и R' выбран из группы, состоящей из водорода, C_1–C_6 алкила и защитной группы, независимо выбранной из R^{op}.

[0077] В некоторых из таких аспектов необязательный алкильный заместитель, который присутствует, выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH(R^{op})$, $-N(R^{op})_2$, $-N(R^{op})_3$, $-C(=NR')NH_2$, $-C(=NR')NH(R^{op})$ и $-C(=NR')N(R^{op})_2$, где R' и R^{op} являются такими, как определено для любой из групп R' или R^{op} выше. В других таких аспектах заместители R' и/или R^{op}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, дают основную функциональную группу Основной единицы (BU), как тогда, когда R^{op} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1–C_6 алкила. Алкиленовые, карбоциклильные, карбоцикло, арильные, ариленовые, гетероалкильные, гетероалкиленовые, гетероциклильные, гетероцикло, гетероарильные и гетероариленовые группы, как описано выше, замещены аналогичным образом или не замещены.

[0078] "Необязательно замещенный гетероатом" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к гетероатому в функциональной группе или другом органическом фрагменте, где гетероатом не замещен больше или замещен любым из вышеуказанных фрагментов, содержащих одновалентный атом углерода, включая, без ограничения перечисленными, алкил, циклоалкил, алкенил, арил, гетероциклил, гетероарил, гетероалкил и (гетеро)арилалкил–, или окислен в результате замещения одним или двумя оксо (=O) заместителями. В некоторых аспектах "необязательно замещенный гетероатом" относится к ароматическому или неароматическому –NH– фрагменту, который не замещен или в котором атом водорода заменен любым из вышеуказанных заместителей. В других аспектах "необязательно замещенный гетероатом" относится к ароматическому скелетному атому азота гетероарила, в котором электрон этого гетероатома заменен любым из вышеуказанных заместителей. Для включения обоих из этих аспектов гетероатом азота иногда указывают как необязательно замещенный N/NH.

[0079] Таким образом, для любого из этих аспектов необязательный заместитель атома азота, который присутствует, выбран из группы, состоящей из необязательно

замещенного C_1–C_{20} алкила, C_2–C_{20} алкенила, C_2–C_{20} алкинила, C_6–C_{24} арила, C_5–C_{24} гетероарила, (C_6–C_{24} арил)–C_1–C_{20} алкила– и (C_5–C_{24} гетероарил)–C_1–C_{20} алкила–, в соответствии с терминами, определенными в настоящем документе. В других аспектах необязательные заместители атома азота, которые присутствуют, независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1–C_{12} алкила, C_2–C_{12} алкенила, C_2–C_{12} алкинила, C_6–C_{24} арила, C_5–C_{24} гетероарила, (C_6–C_{24} арил)–C_1–C_{12} алкила– и (C_5–C_{24} гетероарил)–C_1–C_{12} алкила–, из группы, состоящей из C_1–C_8 алкила, C_2–C_8 алкенила, C_2–C_8 алкинила, C_6–C_{10}, арила C_5–C_{10} гетероарила, (C_6–C_{10} арил)–C_1–C_8 алкила– и (C_5–C_{10} гетероарил)–C_1–C_8 алкила–, или из группы, состоящей из C_1–C_6 алкила, C_2–C_6 алкенила, C_2–C_6 алкинила, C_6–C_{10} арила, C_5–C_{10} гетероарила, (C_6–C_{10} арил)–C_1–C_6 алкила– и (C_5–C_{10} гетероарил)–C_1–C_6 алкила–.

[0080] В некоторых аспектах дополнительный заместитель, который присутствует, заменяет атом углерода и атомы водорода, присоединенные к нему, в ациклической углеродной цепи алкильного или алкиленового фрагмента, группы или заместителя, с образованием C_3–C_{12} гетероалкила или C_3–C_{12} гетероалкилена, и с этой целью, как правило, выбран из группы, состоящей из –O–, –C(=O)–, –C(=O)O–, –S–, –S(=O)–, –$S(=O)_2$–, –NH–, –NHC(=O)–, –C(=O)NH–, $S(=O)_2$NH–, –$NHS(=O)_2$–, –OC(=O)NH– и –NHC(=O)O, где –NH– является гетероатомным фрагментом, необязательно замещенным в результате замены его атома водорода независимо выбранным заместителем из группы, ранее описанной для необязательного заместителя –NH–.

[0081] В других аспектах, когда переменная группа J/J' саморасщепляющейся Спейсерной единицы PAB или PAB–типа в саморасщепляющейся Спейсерной единице, как описано вариантами осуществления изобретения, является необязательно замещенным –NH–, атом азота замещен таким образом путем замены его атома водорода заместителем, который соответственно сохраняет локализацию неподеленной пары электронов его азота при расщеплении W–J связи в Линкерной единице, чтобы обеспечить саморасщепление фрагмента PAB или PAB–типа саморасщепляющейся Спейсерной Единицы, включающей такой необязательно замещенный атом азота. В других аспектах, когда переменная группа E' гликозидной связи между W' и Y Глюкуронидной единицы, как описано вариантами осуществления изобретения, является необязательно замещенным –NH– фрагментом, атом азота, если он замещен, имеет свой присоединенный атом водорода, замещенный заместителем, который соответственно сохраняет локализацию неподеленной пары электронов его азота при его участии в гликозидной связи, обеспечивая саморасщепление фрагмента PAB или PAB–типа саморасщепляющейся Спейсерной Единицы такой Глюкуронидной единицы при расщеплении гликозидной связи, и обеспечивает сайт узнавания для расщепления гликозидазой, чтобы расщепление эффективно конкурировало с спонтанным гидролизом этой связи. В Глюкуронидной единице, J', который является сайтом присоединения к остальной части Линкерной единицы (LU), является –O–, –S– или необязательно замещенным NH, где связь с остальной частью LU не подвергается ферментативному или

неферментативному расщеплению при нормальных физиологических условиях или в или вблизи от измененных клеток–мишеней.

[0082] "O–связанный фрагмент", при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к фрагменту, группе или заместителю, который присоединен к структуре Маркуша или другому органическому фрагменту, с которым он связан непосредственно через атом кислорода O–связанного фрагмента. Одновалентный O–связанный фрагмент, как правило, является –OH, –OC(=O)R^b (ацилокси), где R^b является –H, необязательно замещенным насыщенным C_1–C_{20} алкилом, необязательно замещенным ненасыщенным C_3–C_{20} алкилом, необязательно замещенным C_3–C_{20} циклоалкилом, где циклоалкильный фрагмент является насыщенным или частично ненасыщенным, необязательно замещенным C_3–C_{20} алкенилом, необязательно замещенным C_2–C_{20} алкинилом, необязательно замещенным C_6–C_{24} арилом, необязательно замещенным C_5–C_{24} гетероарилом или необязательно замещенным C_3–C_{24} гетероциклилом, или R^b является необязательно замещенным C_1–C_{12} алкилом, необязательно замещенным C_3–C_{12} циклоалкилом, необязательно замещенным C_2–C_{12} алкенилом, необязательно замещенным C_2–C_{12} алкинилом или необязательно замещенным фенилом, и где одновалентный O–связанный фрагмент дополнительно охватывает эфирные группы, которые являются необязательно замещенным C_1–C_{12} алкилокси (т.е. C_1–C_{12} алифатическим эфиром), где его алкильный фрагмент является насыщенным, или необязательно замещенным C_3–C_{12} алкилокси, где его алкильный фрагмент является ненасыщенным, или C_6–C_{10} арилокси или C_5–C_{10} гетероарилокси, где их арильный или гетероарильный фрагмент необязательно замещен.

[0083] В других аспектах одновалентный O–связанный фрагмент является одновалентным фрагментом, выбранным из группы, состоящей из необязательно замещенного фенокси, необязательно замещенного C_1–C_8 алкилокси (т.е. C_1–C_8 алифатического эфира) и –OC(=O)R^b, где R^b является необязательно замещенным C_1–C_8 алкилом, который, как правило, является насыщенным или ненасыщенным C_3–C_8 алкилом, который необязательно замещен.

[0084] В других аспектах O–связанный фрагмент является одновалентным фрагментом, выбранным из группы, состоящей из –OH и насыщенного C_1–C_6 алкилэфира, ненасыщенного C_3–C_6 алкилэфира необязательно замещенного, и –OC(=O)R^b, где R^b, как правило, является C_1–C_6 насыщенным алкилом, C_3–C_6 ненасыщенным алкилом, C_3–C_6 циклоалкилом, C_2–C_6 алкенилом или фенилом, необязательно замещенным, или выбран из этой группы, за исключением –OH и/или фенила, или R^b является одновалентным фрагментом, выбранным из группы, состоящей из C_1–C_6 насыщенного алкила, C_3–C_6 ненасыщенного алкила и C_2–C_6 алкенила, необязательно замещенного, или незамещенного O–связанного заместителя, выбранного из группы, состоящей из насыщенного C_1–C_6 алкилэфира, ненасыщенного C_3–C_6 алкилэфира и –OC(=O)R^b, где R^b является незамещенным насыщенным C_1–C_6 алкилом или ненасыщенным C_3–C_6 алкилом.

[0085] Другие примеры O–связанных заместителей представлены определениями

карбамата и карбоната, как раскрыто в настоящем документе, в которых одновалентный, связанный одинарной связью атом кислорода карбаматной или карбонатной функциональной группы заместителя связан со структурой Маркуша или другим органическим фрагментом, с которым он связан.

[0086] В других аспектах O–связанный с углеродом фрагмент является двухвалентным и охватывает =O и $–X–(CH_2)_{n'}–Y–$, где X и Y независимо являются S и O, и подстрочный индекс n' равен 2 или 3, с образованием спирокольцевой системы с углеродом, к которому присоединены X и Y.

[0087] "Галоген" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к фтору, хлору, брому или иоду и, как правило, является –F или –Cl.

[0088] "Защитная группа" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к фрагменту, который предотвращает или существенно снижает способность атома или функциональной группы, к которой она присоединена, участвовать в нежелательных реакциях. Типичные защитные группы для атомов или функциональных групп приведены в Greene (1999), "Protective groups in organic synthesis, 3rd ed.", Wiley Interscience. Защитные группы для гетероатомов, таких как кислород, сера и азот, иногда используют для сведения к минимуму или предотвращения их нежелательных реакций с электрофильными соединениями. В других случаях защитная группа используется для уменьшения или устранения нуклеофильности и/или основности незащищенного гетероатома. Неограничивающие примеры защищенного кислорода представлены $–OR^{PR}$, где R^{PR} является защитной группой для гидроксила, где гидроксил, как правило, защищают, как сложный эфир (например, ацетат, пропионат или бензоат). Другие защитные группы для гидроксила устраняют его влияние на нуклеофильность металлоорганических реагентов или других высокоосновных реагентов, для чего гидроксил обычно защищают в виде простого эфира, включая, без ограничения, простые алкильные или гетероциклильные эфиры (например, метиловые или тетрагидропираниловые эфиры), алкоксиметиловые эфиры (например, метоксиметиловые или этоксиметиловые эфиры), необязательно замещенные ариловые эфиры и силиловые эфиры (например, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), трет–бутилдифенилсилил (TBDPS), трет–бутилдиметилсилил (TBS/TBDMS), триизопропилсилил (TIPS) и [2–(триметилсилил)этокси]метилсилил (SEM)). Защитные группы азота включают защитные группы для первичных или вторичных аминов, таких как $–NHR^{PR}$ или $–N(R^{PR})_2$, где по меньшей мере одна из R^{PR} является защитной группой для атома азота, или обе R^{PR} вместе определяют защитную группу для атома азота.

[0089] Защитная группа подходит для защиты, когда она способна предотвращать или по существу предотвращать нежелательные побочные реакции и/или преждевременную потерю защитной группы в условиях реакции, требуемых для осуществления нужного химического превращения(й) в других частях молекулы, а во время очистки полученной молекулы при необходимости может быть удалена в условиях,

которые не оказывают отрицательного воздействия на структуру или стереохимическую целостность полученной молекулы. В некоторых аспектах подходящие защитные группы являются группами, описанными ранее для защиты функциональных групп. В других аспектах подходящая защитная группа является защитной группой, используемой в реакциях пептидного синтеза. Например, подходящая защитная группа для основного атома азота ациклической или циклической Основной единицы представляет собой кислотолабильную карбаматную защитную группу, такую как трет–бутилоксикарбонил (BOC).

[0090] "Сложный эфир", при использовании в настоящем документе, если не указано иное или не следует из контекста, относится к заместителю, фрагменту или группе, имеющей структуру –C(=O)–O– для определения сложноэфирной функциональной группы, в которой карбонильный атом углерода этой структуры не связан непосредственно с другим гетероатомом, но непосредственно связан с водородом или другим атомом углерода органического фрагмента, с которым он связан, и где одновалентный атом кислорода либо соединен с таким же органическим фрагментом у другого атома углерода с получением лактона или с некоторым другим органическим фрагментом. Обычно сложные эфиры в дополнение к сложноэфирной функциональной группе содержат или состоят из органического фрагмента, присоединенного к одному из концов функциональной группы, при этом каждый независимо содержит от 1 до 50 атомов углерода, обычно от 1 до 20 атомов углерода или более типично от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода и от 0 до 10 независимо выбранных гетероатомов (например, O, S, N, P, Si, но обычно O, S и N), обычно от 0 до 2 таких гетероатомов.

[0091] Когда сложный эфир является заместителем или переменной группой структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которым он связан, этот заместитель связан со структурой или другим органическим фрагментом через одновалентный атом кислорода сложноэфирной функциональной группы в качестве примерного одновалентного O–связанного фрагмента, который иногда называют ацилокси. В таких случаях органический фрагмент, присоединенный к карбонильному углероду сложноэфирной функциональной группы, обычно является C_1–C_{20} алкилом, C_2–C_{20} алкенилом, C_2–C_{20} алкинилом, C_6–C_{24} арилом, C_5–C_{24} гетероарилом, C_3–C_{24} гетероциклилом или является замещенным производным любого из них, например, содержащим 1, 2, 3 или 4 заместителя, более типично является C_1–C_{12} алкилом, C_1–C_{12} алкенилом, C_1–C_{12} алкинилом, C_6–C_{10} арилом, C_5–C_{10} гетероарилом, C_3–C_{10} гетероциклилом или замещенным производным любого из них, например, содержащим 1, 2 или 3 заместителя, или является C_1–C_8 алкилом, C_2–C_8 алкенилом, C_2–C_8 алкинилом или фенилом или замещенным производным любого из них, например, содержащим 1 или 2 заместителя, где каждый независимо выбранный заместитель является таким, как определено в настоящем документе для необязательных алкильных заместителей, или является незамещенным C_1–C_6 алкилом или незамещенным C_2–C_6 алкенилом.

[0092] Неограничивающими примерами сложных эфиров являются ацетат,

пропионат, изопропионат, изобутират, бутират, валерат, изовалерат, капроат, изокапроат, гексаноат, гептаноат, октаноат, фенилацетатные сложные эфиры и бензоатные сложные эфиры, или они имеют структуру $–OC(=O)R^b$, где R^b является таким, как определено для ацилокси О–связанных фрагментов и, как правило, выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, 3–метил–проп–1–ила, 2,2–диметил–1–ила, проп–2–ен–1–ила и винила.

[0093] "Эфир" при использовании в настоящем документе, если не указано иное или не следует из контекста, относится к органическому фрагменту, группе или заместителю, который включает или содержит 1, 2, 3, 4 или более –О– (т.е. окси) фрагментов, которые не связаны с карбонильным фрагментом(ами), обычно 1 или 2, где два –О–фрагмента не связаны непосредственно (то есть непосредственно присоединены) друг с другом. Как правило, простой эфир содержит формулу –О–органического фрагмента, где органический фрагмент является таким, как описано для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, или является таким, как описано в настоящем документе для необязательно замещенной алкильной или необязательно замещенной алкенильной группы. Когда эфир указан в качестве заместителя или переменной группы структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которым он связан, кислород эфирной функциональной группы присоединен к формуле Маркуша или другому органическому фрагменту, с которым он связан, и иногда обозначается как "алкокси" группа, которая является примерным О–связанным фрагментом. В некоторых аспектах алкоксизаместителем является C_1–C_{20} алкокси или C_1–C_{12} алкокси, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями, обычно 1, 2 или 3, и в других аспектах является C_1–C_8 алкокси или C_1–C_6 алкокси, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбранный заместитель является таким, как определено в настоящем документе для необязательных алкильных заместителей, и в других аспектах эфирный О–связанный заместитель является незамещенным, насыщенным C_1–C_4 алкокси или незамещенным ненасыщенным C_3–C_4 алкокси, таким как, в качестве неограничивающего примера, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и аллилокси (то есть $–OCH_2CH=CH_2$).

[0094] "Амид" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к фрагменту, имеющему необязательно замещенную функциональную группу, имеющую структуру $R–C(=O)N(R^C)–$ или $–C(=O)N(R^C)_2$, с которой никакой другой гетероатом непосредственно не соединен с карбонильным углеродом, и где каждый R^C независимо является водородом, защитной группой или органическим фрагментом, и R является водородом или органическим фрагментом, где органический фрагмент, независимо выбранный, является таким, как описано в настоящем документе для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, или является таким, как описано в настоящем документе для необязательно замещенной алкильной группы или необязательно замещенной алкенильной группы. Когда амид указан в качестве заместителя или

переменной группы структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которым он связан, амидный атом азота или карбонильный атом углерода амидной функциональной группы связан с такой структурой или другим органическим фрагментом. Амид, связанный со структурой Маркуша или другим фрагментом, с которым он связан через свой амидный атом азота, является примером N–связанного фрагмента. Амиды обычно получают путем конденсации галогенангидрида, такого как хлорангидрид, с молекулой, содержащей первичный или вторичный амин. В альтернативе используют реакции сочетания амидов, известные в области пептидного синтеза, которые часто идут через активированный сложный эфир молекулы, содержащей карбоксильную группу. Примеры получения амидных связей с помощью методов пептидного синтеза представлены в Benoiton (2006) "Chemistry of peptide synthesis", CRC Press; Bodansky (1988) "Peptide synthesis: A practical textbook" Springer–Verlag; Frinkin, M. et al. "Peptide Synthesis" Ann. Rev. Biochem. (1974) 43:419–443. Реагенты, используемые при получении активированных карбоновых кислот, представлены в Han, et al. "Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis" Tet. (2004) 60:2447–2476.

[0095] "Карбонат" при использовании в настоящем документе означает заместитель, фрагмент или группу, которая содержит функциональную группу, имеющую структуру –O–C(=O)–O–, которая определяет карбонатную функциональную группу. Как правило, карбонатные группы при использовании в настоящем документе состоят из органического фрагмента, связанного на одном конце структуры –O–C(=O)–O–, где органический фрагмент является таким, как описано в настоящем документе для органического фрагмента, связанной со сложноэфирной функциональной группой, и, таким образом, имеют формулу органического фрагмента –O–C(=O)–O–, в котором кислородный радикал связан с другим независимо выбранным органическим фрагментом. Когда карбонат указан в качестве заместителя или переменной группы структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которым он связан, один из одновалентных, связанных одинарной связью атомов кислорода карбонатной функциональной группы, связан с этой структурой или органическим фрагментом, а другой связан с атомом углерода другого органического фрагмента, как описанно ранее для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, или как описано в настоящем документе для необязательно замещенного алкила или необязательно замещенного алкенила. В таких случаях карбонат является примером O–связанного фрагмента.

[0096] "Карбамат" при использовании в настоящем документе означает заместитель, фрагмент или группу, которая содержит необязательно замещенную карбаматную функциональную группы структуры, представленной –O–C(=O)N(R^C)– или –O–C(=O)N(R^C)$_2$, или –O–C(=O)NH(необязательно замещенный алкил) или –O–C(=O)N(необязательно замещенный алкил)$_2$, где необязательно замещенный алкил(ы) является примером заместителей карбаматной функциональной группы, где каждый R^C и необязательно замещенный алкил независимо выбраны, где независимо выбранный R^C

является водородом, защитной группой или органическим фрагментом, где органический фрагмент является таким, как описано в настоящем документе для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, или как описано в настоящем документе для необязательно замещенного алкила или необязательно замещенного алкенила. Когда карбаматные группы содержат необязательно замещенную карбаматную функциональную группу структуры, представленной –O–C(=O)N(R^C)–, такие карбаматные группы дополнительно состоят из органического фрагмента, независимо выбранной из R^C, где такой другой органический фрагмент является таким, как описано в настоящем документе для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, и связан со структурой –O–C(=O)–N(R^C)–, где получаемая в результате структура имеет формулу органического фрагмента–O–C(=O)–N(R^C)– или –O–C(=O)–N(R^C)–органического фрагмента. Когда карбамат указан в качестве заместителя или переменной группы структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которым он связан, одновалентный, связанный одинарной связью атом кислорода (O–связанный) или одновалентный атом азота (N–связанный) карбаматной функциональной группы связан с формулой Маркуша, с которой он связан. Связь карбаматного заместителя либо конкретно указана (N– или O–связанный) или подразумевается в контексте, к которому относится этот заместитель. O–связанные карбаматы, описанные в настоящем документе, являются примерами одновалентных O–связанных фрагментов, и N–связанные карбаматы, описанные в настоящем документе, являются примерами N–связанных фрагментов.

[0097] "Антитело" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к интактным моноклональным антителам, поликлональным антителам, моноспецифичным антителам, полиспецифичным антителам (например, биспецифичным антителам) и фрагментам антител, обладающим способностью связывать антиген, при условии, что антитело или его фрагмент или множество антител или их фрагментов в коллекции таких видов, которые могут быть дегликозилированными или отличаться друг от друга, по меньшей мере частично, профилями мутаций и/или гликозилирования, имеют необходимое количество сайтов на антителе или его фрагменте для ковалентного присоединения требуемого количества фрагментов кватернизированного лекарственного средства–линкера. Нативная форма интактного антитела представляет собой тетрамер и состоит из двух идентичных пар иммуноглобулиновых цепей, каждая из которых содержит одну легкую цепь и одну тяжелую цепь. В каждой паре вариабельные области легкой и тяжелой цепи (VL и VH) в первую очередь совместно отвечают за связывание с антигеном. Вариабельные домены легкой цепи и тяжелой цепи состоят из каркасной области, прерываемой тремя гипервариабельными областями, также называемыми "определяющими комплементарность областями" или "CDR–областями". Константные области могут распознаваться иммунной системой и взаимодействовать с ней (см., Например, Janeway et al., (2001), "Immunol. Biology, 5th ed. ", Garland Publishing, New York). Антитело может

быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA), класса (например, IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1 и IgA_2) или субкласса, но обычно является интактным IgG_1 или его фрагментом. Антитело может быть получено из любого подходящего биологического вида. В некоторых аспектах антитело имеет человеческое или мышиное происхождение или является человеческим, гуманизированным или химерным антителом. Антитело или фрагмент антитела, способный связываться с антигеном, является примером направляющего средства, которое соответствует или включено в конъюгат лиганда–лекарственного средства согласно настоящему изобретению в качестве Лигандной единицы, которую в таких случаях иногда называют Лигандной единицей антитела. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет реакционноспособную функциональную группу для присоединения к Линкерной единице соединения Лекарственного средства–линкера и в других аспектах модифицировано с включением реакционноспособной функциональной группы для присоединения к такой Линкерной единице. Оба эти аспекта охвачены определением антитела. Примером модификации является восстановление межцепочечных дисульфидных связей в шарнирной области антитела с получением восстановленного антитела, имеющего свободные тиольные функциональные группы цистеина, которые способны реагировать с малеимидной функциональной группой в Линкерной единице соединения Лекарственного средства–линкера.

[0098] В некоторых аспектах антитело селективно и специфично связывается с эпитопом на гиперпролиферирующих или гиперстимулированных клетках млекопитающего, которые являются измененными клетками, где эпитоп избирательно экспонирован на или является более характерным для измененных клеток–мишеней в отличие от нормальных клеток, которые не предназначены для направленного воздействия, или избирательно экспонирован в, и специфичен для окружения измененных клеток, или является более характерным для нормальных клеток–мишеней в окружении измененных клеток в отличие от нормальных клеток, которые не предназначены для направленного воздействия, которые обычно не локализуются в измененных клетках. В этих аспектах клетки млекопитающего обычно являются клетками человека.

[0099] "Моноклональное антитело" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, то есть отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных, встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в малых количествах, или различий в профиле гликозилирования. Моноклональное антитело (мАт) является высокоспецифичным и направлено против одного антигенного сайта. Определение "моноклональное" указывает на характер антитела, как полученного из по существу гомогенной популяции антител, и не должно быть истолковано как требующее получения антитела каким–либо конкретным способом.

[0100] "Фрагмент антитела" при использовании в настоящем документе, если иное

не указано или не следует из контекста, относится к части интактного антитела, которая состоит из антигенсвязывающего участка или вариабельной области интактного антитела и сохраняет способность связываться с когнатным антигеном интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают Fab, Fab', $F(ab')_2$ и Fv фрагменты, диатела, триатела, тетратела, линейные антитела, одноцепочечные молекулы антител, scFv, scFv–ФК, мультиспецифичные фрагменты антител, полученные из фрагмента(ов) антитела, фрагмент(ы), полученные при экспрессии библиотеки Fab, или эпитопсвязывающие фрагменты любого из вышеуказанных, которые иммуноспецифично связываются с антигеном–мишенью (например, антигеном раковой клетки, антигеном иммунной клетки, вирусным антигеном или микробным антигеном).

[0101] "Цитотоксическое средство" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к соединению или метаболиту, полученному из конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, которые снижают выживание гиперпролиферирующих клетки, гиперактивированных иммунных клеток или других измененных клеток. В некоторых аспектах цитотоксическое средство действует непосредственно на такие клетки или косвенно, оказывая воздействие на измененную сосудистую сеть, которая поддерживает выживание и/или рост гиперпролиферирующих или других измененных клеток, или цитотоксическое средство действует в участках инфильтрации гиперактивированных иммунных клеток. Как правило, измененные клетки, на которые действует цитотоксическое средство, являются клетками млекопитающих, более типично клетками человека. Цитотоксическая активность цитотоксического средства может быть выражена значением IC_{50}, которое представляет собой эффективную концентрацию, как правило, молярное количество на единицу объема, при которой половина раковых клеток в системе клеточной модели in vitro переживает контакт с цитотоксическим средством. Таким образом, значение IC50 является модель–зависимым. Как правило, цитотоксическое средство, входящее в Конъюгат Лиганда–Лекарственного средства, будет иметь значение IC50 в клеточной модели in vitro, включающей гиперпролиферирующие клетки, от 100 нМ до 0,1 пМ или, более типично, от приблизительно 10 нМ до 1 пМ. Высокотоксичное цитотоксическое средство, как правило, имеет значение IC_{50} в таких моделях приблизительно 100 пМ или ниже. Хотя соединения, которые устраняют резистентность к цитотоксическим или цитостатическим средствам в измененных клетках, имеющих фенотип MDR, не являются цитотоксическими сами по себе, их иногда включают в качестве цитотоксических средств или цитостатических средств, которые проявляют антипролиферативное действие, которое не зависит от уничтожения клетки, но действие которых остается обусловлено ингибированием клеточного деления гиперпролиферирующих клеток, гиперстимулированных иммунных клеток или других измененных клеток. В качестве неконъюгированных свободных лекарственных средств, соединения NAMPTi, как правило, демонстрируют крутые кривые зависимости доза–эффект, указывающие, что для цитотоксичности требуется пороговый уровень истощения $НАД^+$. Кроме того, для

максимальной цитотоксичности, длительное воздействие соединения NAMPTi может требоваться для итощения внутриклеточной АТФ до количества, при котором неизбежна гибель клеток, которую можно было бы избежать, если бы уровням $НАД^+$ позволили восстановиться.

[0102] "Селективное связывание" и "селективно связывает" в качестве терминов, используемых в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относятся к антителу, его фрагменту или Лигандной единице антитела в качестве направляющего фрагмента в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства, который способен связываться иммунологически селективным и специфичным образом с соответствующим антигеном–мишенью, а не с множеством других антигенов. Как правило, антитело или его фрагмент связывают свой антиген–мишень с аффинностью, по меньшей мере, от приблизительно 1×10^{-7} М и предпочтительно от приблизительно 1×10^{-8} М до 1×10^{-9} М, 1×10^{-10} М или 1×10^{-11} М и связываются с этим заданным антигеном с аффинностью, которая по меньшей мере в два раза превышает его аффинность для связывания с неспецифичным антигеном (например, BSA, казеином), отличающимся от близкородственного антигена, где указанные аффинности по существу сохраняются при включении в конъюгат Лиганда–лекарственного средства в виде лигандной единицы антитела.

[0103] "Конъюгат Лиганда–Лекарственного средства" в качестве термина, используемого в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к соединению или коллекции таких соединений, состоящих из Лигандной (L) единицы, соответствующей или включающей направляющее средство, кватернизированной единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+), которая при высвобождении из соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства дает соединение NAMPTi, где направляющая Лигандная единица конъюгата Лиганда–Лекарственного средства селективно связывается с его когнатным фрагментом–мишенью, и Линкерной единицы (LU), которая соединяет L и D^+. В некоторых случаях коллекция соединений конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства именуется композицией конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, в которой отдельные соединения конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства отличаются, прежде всего, числом кватернизированных единиц NAMPT Лекарственного средства или фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства, связанных с каждой Лигандной единицей и/или участками на Лигандной единице, с которыми связаны кватернизированные единицы NAMPT Лекарственного средства или линкерного фрагмента кватернизированного лекарственного средства. В других случаях термин конъюгат Лиганда–Лекарственного средства относится к отдельному компоненту (т.е. соединению конъюгата Лиганда–Лекарственного средства) композиции. Если конъюгирование выполнено по тиолам цистеинов после полного восстановления межцепочечных дисульфидов антитела при использовании молярного избытка соединения Линкера Лекарственного средства, композиция конъюгата антитела–лекарственного средства,

полученная таким образом, как правило, содержит однородную или почти однородную коллекцию соединений конъюгатов антитела–лекарственного средства, в которой многие соединения конъюгаты имеют нагрузку линкера лекарственного средства 8, и, таким образом, композиция может содержать малые или незначительные количества менее нагруженных соединений.

[0104] "Направляющее средство" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к средству, которое способно селективно связываться с фрагментом–мишенью и которое по существу сохраняет такую способность при его включении в Конъюгат Лиганда–Лекарственного средства в качестве Лигандной единицы, или когда Лигандная единица Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства соответствует по структуре направляющему средству или включает структуру направляющего средства, в результате чего Лигандная единица является направляющим фрагментом Конъюгата. В некоторых аспектах направляющее средство является антителом или его фрагментом, который способен связываться иммунологически селективным и специфичным образом с доступным антигеном, который характерен для измененной клетки или присутствует с более высоким числом копий по сравнению с нормальными клетками, или является доступным антигеном, который является определенным для окружения, в котором присутствуют эти клетки, до степени, которая снижает количество и/или тяжесть нежелательных явлений, как правило, связанных с введением эквимолярного количества свободного лекарственного средства, что, как ожидают, обеспечит требуемый терапевтический индекс. В других аспектах направляющее средство является лигандом рецептора, который селективно связывается с доступным рецептором, характерным для или более представленным на измененных клетках или других нежелательных клетках, или с доступным рецептором, который специфичен для клеток окружения, в котором присутствуют измененные клетки. Как правило, направляющее средство является антителом, как определено в настоящем документе, которое связывается иммунологически селективным и специфичным образом с фрагментом–мишенью измененной клетки млекопитающего, более типично фрагментом–мишенью измененной клетки человека.

[0105] "Фрагмент–мишень", как определено в настоящем документе, является фрагментом, специфично распознаваемым направляющим средством или направляющим фрагментом конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, который является его Лигандной единицей, которая соответствует или включает направляющее средство. В некоторых аспектах фрагмент–мишень присутствует на, в или вблизи измененных клеток и обычно присутствует в большем количестве или количестве копий в этих клетках по сравнению с нормальными клетками, не предназначенными для такого адресного воздействия, или по сравнению с окружением таких клеток, в которых измененные клетки обычно не присутствуют. Такое различие в представленности фрагментов–мишеней должно быть достаточным, чтобы обеспечивать снижение количества или тяжести нежелательных явлений, обычно связанных с введением эквимолярного количества

свободного соединения–ингибитора NAMPT, что, как ожидают, обеспечит требуемый терапевтический индекс.

[0106] В некоторых аспектах фрагмент–мишень является антигеном, доступным для связывания иммунологически селективным и специфичным образом антителом, которое является примерным направляющим средством, которое включено в качестве или соответствует иммуноглобулиновой Лигандной единице в композиции или соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства. В других аспектах направляющий фрагмент является лигандом для доступного внеклеточно рецептора клеточной мембраны, который может быть интернализован при связывании когнатного направляющего фрагмента, представленного Лигандной единицей конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или его соединения, которая включает или соответствует по структуре лиганду рецептора или способна к пассивному или опосредованному транспорту соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства после связывания рецептора на клеточной поверхности. В некоторых аспектах фрагмент–мишень присутствует на измененных клетках млекопитающих или на клетках млекопитающих, характерных для окружения таких измененных клеток. В некоторых аспектах фрагмент–мишень представляет собой антиген измененной клетки млекопитающего, более типично фрагмент–мишень измененной клетки человека.

[0107] "Клетки–мишени", "целевые клетки" или подобные термины при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, являются клетками, с которыми предположительно конъюгат Лиганда–Лекарственного средства должен взаимодействовать, чтобы ингибировать пролиферацию или другую нежелательную активность такой клетки. В некоторых аспектах клетки–мишени являются гиперпролиферирующими клетками или гиперактивированными иммунными клетками, которые являются примерами измененных клеток. Как правило, такие измененные клетки являются клетками млекопитающих и более типично являются клетками человека. В других аспектах клетки–мишени находятся вблизи от измененных клеток, при этом воздействие конъюгата Лиганда–Лекарственного средства на соседние клетки оказывает предполагаемое воздействие на измененные клетки. Например, соседние клетки могут быть эпителиальными клетками, которые характерны для измененной сосудистой сети опухоли. Воздействие на такие клетки сосудов композиции или соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства будет оказывать цитотоксическое или цитостатическое действие на эти клетки, что, как предполагают, приведет к ингибированию доставки питательных веществ в соседние измененные клетки опухоли. Такое ингибирование оказывает непрямое цитотоксическое или цитостатическое действие на измененные клетки и может также оказывать прямое цитотоксическое или цитостатическое действие на соседние измененные клетки в результате высвобождения кватернизированного цитотоксического средства в качестве полезной нагрузки, такого как кватернизированная единица NAMPT Лекарственного средства в качестве соединения NAMPTi, вблизи от этих клеток.

[0108] "Антиген" в качестве термина, используемого в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, является фрагментом, который может быть специфично связан неконъюгированным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом или соединением конъюгата Антитела–Лекарственного средства, которое состоит из иммуноглобулиновой Лигандной единицы, которая включает или соответствует по структуре неконъюгированному антителу. В некоторых аспектах антиген предпочтительно представляет собой доступный внеклеточно белок, гликопротеин или углевод клеточной поверхности, как правило, белок или гликопротеин, экспонированный измененными клетками, по сравнению с нормальными клетками, удаленными от участка локализации измененных клеток. В некоторых случаях измененные клетки, экспонирующие антиген, являются гиперпролиферирующими клетками, которые включают раковые клетки, у млекопитающего. В других случаях измененные клетки, экспонирующие антиген, являются гиперактивированными иммунными клетками у млекопитающего. В других аспектах антиген, специфично связываемый иммуноглобулиновой Лигандной единицей соединения конъюгата Антитела–Лекарственного средства, включающего кватернизированную цитотоксическую или цитостатическую Единицу Лекарственного средства, включающую кватернизированную Единицу NAMPT Лекарственного средства, присутствует в определенном окружении гиперпролиферирующих клеток или гиперактивированных иммунных клеток у млекопитающего в отличие от среды, как правило, характерной для нормальных клеток в отсутствие таких измененных клеток. В других аспектах антиген клеточной поверхности способен к интернализации при селективном связывании соединения Конъюгата композиция конъюгата Антитела–Лекарственного средства, содержащего кватернизированную цитотоксическую или цитостатическую Единицу Лекарственного средства, включающую кватернизированную Единицу NAMPT Лекарственного средства. После интернализации внутриклеточный процессинг Линкерной единицы соединения конъюгата Антитела–Лекарственного средства композиции высвобождает его кватернизированную Единицу Лекарственного средства в виде некватернизированного цитотоксического или цитостатического соединения, что включает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства в виде соединения NAMPTi. Антигены, ассоциированные с гиперпролиферирующими клетками, которые являются доступными на клеточной поверхности для конъюгата Антитела–Лекарственного средства, включают, в качестве неограничивающего примера, CD19, CD70, CD30 и CD33.

[0109] "Конъюгат Антитела–Лекарственного средства" в качестве термина, используемого в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к конъюгату Лиганда–Лекарственного средства, в котором направляющий фрагмент Конъюгата является фрагментом антитела, где антитело присутствует в форме иммуноглобулиновой Лигандной единицы, которая ковалентно связана с кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства (D^+) через

промежуточную Линкерную единицу. В некоторых аспектах термин относится к коллекции (т.е. популяции или множеству) соединений Конъюгатов, имеющих по существу такую же иммуноглобулиновую Лигандную единицу в отношении ее белковой последовательности, но имеющих различную нагрузку, отличающуюся распределением, фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства для каждого из соединений Конъюгатов, и/или различное положение присоединенной кватернизированной единицы Лекарственного средства (как, например, в случае, когда количество кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства в любых двух соединениях конъюгатов Антитела–Лекарственного средства во множестве таких соединений является одинаковым, но положение их присоединения к направляющему средству в форме Лигандной единицы отличается), а в остальном имеют по существу такую же структуру по сравнению с Лигандной единицей, которая допускает изменения в гликозилировании и мутационные различия в пептидных последовательностях направляющего средства, вводимые в иммуноглобулиновую Лигандную единицу в тех случаях, когда направляющим средством является моноклональное антитело, и допускает другие различия в профилях гликозилирования и белковых последовательностях, обычно ожидаемые для поликлонального антитела в качестве направляющего средства. В таких аспектах конъюгат Антитела–Лекарственного средства описан усредненным линкером кватернизированного лекарственного средства или нагрузкой кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства на иммуноглобулиновую Лигандную единицу соединений конъюгатов композиции конъюгата Антитела–Лекарственного средства, в зависимости от присутствия или отсутствия, соответственно, разветвления в Линкерных единицах фрагментов линкера лекарственного средства. Композиция конъюгата Антитела–Лекарственного средства, полученная с применением способов, описанных в настоящем документе, имеет общую формулу $Ab–(L_R–L_O–D^+)_p$, где Ab является иммуноглобулиновой Лигандной единицей, D^+ является кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства, подстрочный индекс p является средним количеством фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства или кватернизированных единиц NAMPT Лекарственного средства, связанных с иммуноглобулиновой Лигандной единицей через ее Линкерную единицу(ы), и $L_R–L_O$ определяет Линкерную единицу(ы), где L_R является основным линкером и называется так, потому что этот компонент должен обязательно присутствовать в Линкерной единице конъюгата Антитела–Лекарственного средства, и где L_O является необязательным дополнительным линкером, который присутствует и чувствителен к ферментативному воздействию (например, протеазы или гликозилазы) или неферментативному воздействию (например, восстановлению в гипоксических условиях или гидролизу при более низком pH) с высвобождением кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства в качестве соединения NAMPTi. В некоторых аспектах такое расщепление усиливается в окружении измененных клеток или происходит после клеточной интернализации соединения конъюгата Антитела–Лекарственного средства композиции при связывании ее

направляющей иммуноглобулиновой Лигандной единицы с ее когнатным антигеном на измененных клетках.

[0110] В некоторых аспектах подстрочный индекс p является числом в пределах от приблизительно 2 до приблизительно 20, или от приблизительно 2 до приблизительно 16 или от приблизительно 2 до приблизительно 12, или от приблизительно 2 до приблизительно 10, и в некоторых аспектах является приблизительно 2, приблизительно 4 или приблизительно 8. Соединение конъюгата Антитела–Лекарственного средства композиции описано такой же общей формулой, в которой подстрочный индекс p заменен p', где p' является целым числом, изменяющимся в пределах 2–20, 2–16, 2–12 или 2–10 и в некоторых аспектах равно 2, 4 или 8. Среднее число кватернизированных единиц NAMPT Лекарственного средства или линкерного фрагмента кватернизированного лекарственного средства на Лигандную единицу в препарате после реакции конъюгирования может быть определено с помощью стандартных способов, таких как масс–спектроскопия, анализ ИФА, HIC и/или ВЭЖХ. В некоторых случаях разделение, очистка и анализ гомогенного конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, где p является некоторым значением (т.е. p по существу становится p') из коллекции соединений конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства в композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства с другими лекарственными нагрузками могут быть выполнены с помощью таких способов, как обращенно–фазовая ВЭЖХ или электрофорез.

[0111] "Лигандная единица" в качестве термина, используемого в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к направляющему фрагменту композиции или соединению конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, которые способны селективно связываться со своим когнатным фрагментом–мишенью, и включает или соответствует структуре направляющего средства. Лигандная единица (L) включает без ограничения такие единицы из лигандов рецепторов, антител к антигенам клеточной поверхности и субстратов–переносчиков. В некоторых аспектах рецептор, антиген или переносчик, который должен быть связан с соединением Конъюгата композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, присутствует с большей представленностью на измененных клетках по сравнению с нормальными клетками, что вызывает уменьшение количества и/или тяжести нежелательных явлений, что, как ожидается, достигнет требуемый терапевтический индекс. В других аспектах рецептор, антиген или переносчик, который должен быть связан соединением конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции, присутствует с большей предствленностью в нормальных клетках вблизи измененных клеток в отличие от нормальных клеток, которые удалены от участка измененных клеток, в результе чего соседние измененные клетки сективно подвергаются воздействию высвобождившегося соединения NAMPTi. Различные аспекты лигандных единиц, включая лигандные единицы антител, дополнительно описаны вариантами осуществления изобретения.

[0112] "Линкерная единица" в качестве термина, используемого в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к органическому

фрагменту в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства, расположенному между и ковалентно связанному с кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства (D^+) и лигандной единицей (L), согласно определению этих терминов в настоящем документе. Линкерная единица (LU) состоит из основного линкера (L_R), который является обязательным компонентом этой Единицы, и необязательного дополнительного линкера (L_O), который присутствует и расположен между L_R и D^+ в линкерном фрагменте кватернизированного лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или между D+ и L_R', который способен превращаться в L_R и поэтому иногда описан как предшественник L_R соединения Линкера Лекарственного средства. В некоторых аспектах L_R состоит из фрагмента сукцинимида (M^2) или амида янтарной кислоты (M^3) и иногда дополнительно состоит из Основной Единицы (ациклического или циклического) в Линкерной Единицы соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства и в других аспектах первичный линкер состоит из малеимидной (M^1) единицы в соединении Линкера Лекарственного средства и иногда представлен как L_R', чтобы указать, что он может быть предшественником L_R в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства, и дополнительно состоит из Основной Единицы (ациклической или циклической) в защищенной или протонированной форме.

[0113] Поскольку соединение Линкера Лекарственного средства, как описано в настоящем документе, иногда состоит из малеимидной (M^1) группы, присоединение направляющего средства, который, таким образом, превращается в Лигандную единицу, проходит с таким соединением Линкера Лекарственного средства через реакционноспособную тиольную функциональную группу направляющего средства путем присоединения по Михаэлю атома серы из этой реакционноспособной тиольной функциональной группы в системе малеимидного кольца M^1. Если направляющее средство представляет собой антитело, реакционноспособный тиол в некоторых аспектах представлен цистеиновым тиолом антитела, образующимся в результате восстановления дисульфидной связи и/или другой химической модификации аминокислотного остатка нативного антитела, и/или путем введения с помощью методов генной инженерии. В результате этого присоединения Линкерная единица соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства содержит сукцинимидный (M^2) фрагмент, имеющий тиозамещенную сукцинимидную кольцевую систему. Последующий гидролиз этой кольцевой системы в контролируемых условиях из–за присутствия ациклической или циклической Основной Единицы в качестве части самостабилизирующегося линкера (L_{SS}), в котором L_R в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства представляет собой L_{SS}, приводит к получению фрагмента амида янтарной кислоты (M^3), который является компонентом самостабилизированного линкера (L_S), как дополнительно описано в настоящем документе. В результате L_{SS} в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства гидролизуется, в результате чего L_{SS} в качестве L_R становится L_S. Этот гидролиз можно контролировать благодаря протонированному состоянию Основной Единицы (BU), как дополнительно описано в настоящем документе, в надлежащей близости от

сукцинимидной кольцевой системы. Если в L_R отсутствует Основная Единица, гидролиз сукцинимидного фрагмента все еще может проходить, но уже неконтролируемым образом.

[0114] "Первичный линкер" в качестве термина, используемого в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к необходимому компоненту Линкерной единицы (LU), и для соединений конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства и соединений Линкера Лекарственного средства настоящего изобретения в некоторых аспектах он является самостабилизирующим (L_{SS}) линкером или для конъюгата Лиганда–Лекарственного средства является самостабилизированным (L_S) линкером, как дополнительно описано в настоящем документе. Первичный линкер L_{SS} в соединении Линкера Лекарственного средства или конъюгате Лиганда–Лекарственного средства характеризуется малеимидной (M^1) или сукцинимидным (M^2) фрагментом, тогда как основной линкер L в композиции или соединении Лиганда–Лекарственного конъюгата характеризуется фрагментом амида янтарной кислота (M^3). Основной линкер L_{SS} или L_S в настоящем изобретении также характеризуется C_1–C_{12} алкиленовым фрагментом, связанным с имидным азотом малеимидной или сукцинимидной кольцевой системы M^1 или M^2, соответственно, или амидным азотом M^3, где алкиленовый фрагмент в некоторых аспектах замещен ациклической Основной Единицей и может быть дополнительно замещен необязательными заместителями, или в других аспектах включает циклическую Основную Единицу и необязательно замещен. Соединения Линкера Лекарственного средства, имеющие основной линкер L_{SS}, обычно представлены в общем виде как L_{SS}–L_O–D^+, тогда как конъюгаты Лиганда–Лекарственного средства, имеющие основной линкер L_{SS}, обычно представлены в общем виде как L–(L_{SS}–L_O–D^+)$_p$, а соединения, имеющие основной линкер L_S, обычно представлены в общем виде как L–(L_S–L_O–D^+)$_p$, где вариабельные группы имеют значения, определенные ранее в настоящем документе.

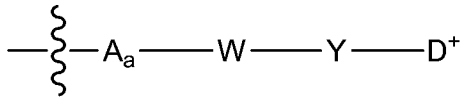
[0115] "Дополнительный линкер" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к органическому фрагменту в Линкерной единице (LU), где дополнительный линкер (L_O) является необязательным компонентом этой Единицы, который присутствует и соединяет кватернизированную цитотоксическую или цитостатическую Единицу Лекарственного средства, такую как кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства, и основной линкер (L_R), который в некоторых аспектах представляет собой самостабилизирующий (L_{SS}) линкер соединения Линкера Лекарственного средства или конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или является самостабилизированным (L_S) линкером конъюгата Лиганда–Лекарственного средства при гидролизе L_{SS}. Как правило, L_R присоединен к L_O через гетероатом или функциональную группу, общую для двух компонентов Линкерной Единицы, где L_O состоит из саморасщепляющейся Спейсерной Единицы (Y), содержащей фрагмент PAB или PAB–типа, и Пептидной Расщепляемой Единицы. В этих аспектах W, Y и D^+ расположены в линейной конфигурации, как представлено –W–Y–D^+, где W являтся Пептидной Расщепляемой Единицей, а Y, связанный с D^+, являтся

саморасщепляющейся Спейсерной Единицей PAB или PAB–типа. В других аспектах L_O состоит из Глюкуронидной Единицы, в которой саморасщепляющаяся Спейсерная Единица, содержащая саморасщепляющийся фрагмент PAB или PAB–типа, присоединен к углеводному фрагменту (Su) через гликозидную связь, где углеводный фрагмент и гликозидный гетероатом (E '), который присоединяет Su к Y, обозначен как W', при этом W', Y и D^+ расположены в ортогональной конфигурации, как представлено –Y(W')–D^+, где Y, связанный с W' и D^+, является саморасщепляющейся Спейсерной Единицей PAB или PAB–типа.

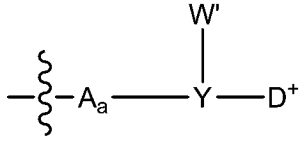
[0116] В любом из этих аспектов дополнительный линкер может также состоять из первой необязательной Удлиняющей Единицы (A) и/или Разветвляющей Единицы (B), когда LU присоединен больше чем к одной единице кватернизированного лекарственного средства. В случае присутствия, первая необязательная Удлиняющая Единица соединяет L_R, которая в некоторых аспектах представляет собой L_{SS} или L_S, необязательно при посредстве B, в зависимости от ее присутствия или отсутствия, с остальной частью дополнительного линкера или, необязательно, через A_O, который является второй необязательной Удлиняющей Единицей, которая является компонентом линкера L_R, через –WY– или –Y(W')– дополнительного линкера, где Y, ковалентно присоединенный к W или W', является саморасщепляющейся Спейсерной Единицей, содержащей фрагмент PAB или PAB–типа.

[0117] Поскольку W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы или W' Глюкуронидной Единицы присоединены к саморасщепляющийся Спейсерной Единице, ферментативное воздействие на W/W' приводит к фрагментации саморасщепляющейся Спейсерной Единицы с высвобождением D^+ в качестве соединения NAMPTi. Такая фрагментация саморасщепляющейся Спейсерной Единицы проходит путем 1,4– или 1,6–элиминирования D^+ от фрагмента PAB или PAB–типа Спейсерной единицы, как описано в настоящем документе.

[0118] Дополнительный линкер (L_O), связанный с D^+ в Линкерной единице, как, например, в случае, когда только одна кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства присоединена к LU, обычно представлена следующей структурой s1 или структурой s2:



(s1)

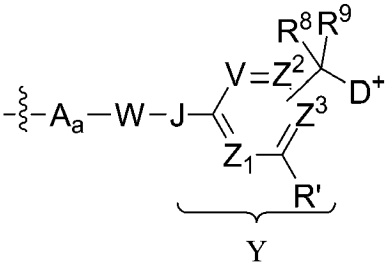


(s2),

[0119] где переменные группы определены в настоящем документе. В структуре s1, Y является саморасщепляющейся Спейсерной Единицей (Y), как описано в настоящем документе, где ее фрагмент PAB или PAB–типа связан с D^+, и W является Пептидной Расщепляемой Единицей. В структуре s2, Y является саморасщепляющейся Спейсерной

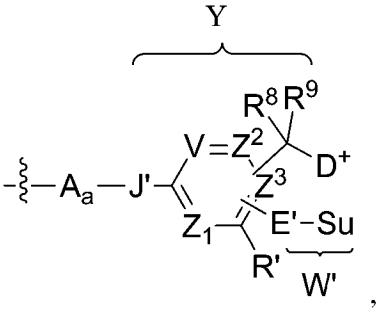
Единицей (Y), как описано в настоящем документе, где ее фрагмент PAB или PAB–типа заменен W' Глюкуронидной Единицей и D^+, и в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства дополнительно замещен $–L_R–A_a–$ с L_R, связанным с Лигандной Единицей (L), или в соединении Линкера Лекарственного средства дополнительно замещен с $L_R'–A_a–$.

[0120] Как правило, дополнительные линкеры со структурой s1, в который подстрочные индексы являются 0 или 1, представлены следующим:



[0121] ,

[0122] и дополнительные линкеры со структурой s2, в которых подстрочные индексы являются 0 или 1, представлены следующим:



[0123] ,

[0124] где J/J', V, Z^1, Z^2, Z^3, R', R^8 и R^9 являются такими, как определено в вариантах осуществления для саморасщепляющейся Спейсерной Единицы PAB или PAB–типа, и E' и Su являются такими, как определено в вариантах осуществления для Глюкуронидных Единиц формулы –Y(W')–, где заместители A_a–W–J'– и $–C(R^8)(R^9)–D^+$ на центральном (гетеро)арилене в дополнительном линкере структуры s1 расположены в орто или параположении относительно друг друга, или заместители –E'–Su (т.е. W') и $–C(R^8)(R^9)–D^+$ на центральном (гетеро)арилене во дополнительном линкере структуры s2 расположены в орто или параположении относительно друг друга.

[0125] "Малеимидный фрагмент" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к компоненту основного линкера соединения Линкера Лекарственного средства, иногда представленного как L_R', и в некоторых аспектах является самостабилизирующимся линкером, иногда представленным как L_{SS}', чтобы указать, что он может быть предшественником L_R/L_{SS} конъюгата Лиганда–Лекарственного средства. Малеимидный фрагмент (M^1) способен участвовать в присоединении Михаэля (т.е. 1,4–присоединении конъюгата) по атому серы реакционноспособной тиольной функциональной группы направляющего средства, с получением тиозамещенного сукцинимидного (M^2) фрагмента, где тиозаместитель является Лигандной единицей, которая включает или соответствует структуре направляющего средства, как описано в настоящем документе, в композиции конъюгата

Лиганда–Лекарственного средства или его соединении. Фрагмент M^1 композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства присоединен к остальной части основного линкера через его имидный азот. В других положениях кроме имидного азота, фрагмент M1, как правило, незамещен, но может быть асимметрично замещен по циклической двойной связи его малеимидной кольцевой системы. Такое замещение может привести к региохимическому предпочтительному присоединению конъюгата по атому серы реакционноспособной тиольной функциональной группы направляющего средства с менее затрудненным или более электронодефицитным, связанным двойной связью атомом углерода (в зависимости от преобладающего вклада) малеимидной кольцевой системы. Такое присоединение конъюгата приводит к сукцинимидному (M^2) фрагменту, который тиозамещен Лигандной единицей через атом серы тиольной функциональной группы, предоставленной направляющим средством. Компонентом линкера L_R в соединении Линкера Лекарственного средства, который является заместителем имидного азота в M^1 и который присоединяет L_R к остальной части Линкерной Единицы, является A_R, который является необходимой Удлиняющей Единицей, как дополнительно описано в настоящем документе.

[0126] "Сукцинимидный фрагмент" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к компоненту одного типа основного линкера, который, в свою очередь, является компонентом Линкерной Единицы конъюгата Лиганда–Лекарственного средства и получен в результате присоединения Михаэля по атому серы реакционноспособной тиольной функциональной группы направляющего средства к малеимидной кольцевой системе малеимидного фрагмента (M1) в соединении линкера Лекарственного средства. Таким образом, сукцинимидный (M^2) фрагмент состоит из тиозамещенной сукцинимидной кольцевой системы, в которой ее имидный атом азота замещен остатком основного линкера через его необязательно замещенный C_1–C_{12} алкиленовый фрагмент. Если основной линкер является самостабилизирующимся линкером, этот фрагмент включает циклическую Основную Единицу или замещен ациклической Основной Единицей, как описано в других частях, и необязательно замещен заместителем(ями) по его сукцинимидной кольцевой системе, которые могут присутствовать на предшественнике M^1. В некоторых аспектах эти необязательные заместители в сукцинимидной кольцевой системе отсутствуют, а в других аспектах C_1–C_{12} алкиленовый фрагмент замещен A_O, который является второй необязательной Удлиняющей Единицей и, в случае присутствия, является компонентом основного линкера, в положении, удаленном от его сайта присоединения к имидному атому азота. В свою очередь, C_1–C_{12} алкиленовый фрагмент либо ковалентно присоединен непосредственно к дополнительному линкеру, либо опосредованно через A_O.

[0127] В случае присутствия в самостабилизирующемся линкере (L_{SS}) в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, гидролиз сукцинимидной кольцевой системы тиозамещенного сукцинимидного (M^2) фрагмента, который является pH–регулируемым благодаря близкому присутствию ациклической или циклической

Основной Единицы, может давать региохимические изомеры фрагментов амида янтарной кислоты (M^3) в самостабилизированном линкере (L_S) благодаря его асимметричному замещению тиозаместителем. Относительные количества этих изомеров будут обусловлены, по меньшей мере частично, различиями в реакционной способности двух карбонильных атомов углерода в M^2, которые могут быть частично отнесены к какому–либо заместителю(ям), который присутствовал в предшественнике M^1. Ожидается, что гидролиз также в некоторой степени будет проходить, когда L_R содержит фрагмент M^2, который не содержит Основную Единицу, но сильно варьирует по сравнению с контролируемым гидролизом, который обеспечивает Основная Единица.

[0128] "Фрагмент амида янтарной кислоты" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к компоненту самостабилизированного линкера (L_S) Линкерной единицы в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства и имеет структуру полуамида янтарной кислоты, которую иногда называют амидом янтарной кислоты, с замещением ее амидного азота другим компонентом L_S, где этот компонент представляет собой необязательно замещенный C_1–C_{12} алкиленовый фрагмент, который в некоторых аспектах включает циклическую Основную Единицу и/или необязательно замещен A_O или, в других аспектах, замещен ациклической Основной Единицей, и/или необязательно замещен A_O, и где фрагмент амида янтарной кислоты (M^3) дополнительно замещен L–S–, где L является Лигандной Единицей, включающей направляющее средство, и S является атомом серы из этого направляющего фрагмента. Фрагмент амида янтарной кислоты (M^3) образуется из тиозамещенной сукцинимидной кольцевой системы сукцинимидного (M^2) фрагмента в самостабилизирующемся основном линкере, подвергшемся разрыву одной из его карбонил–азотных связей в результате гидролиза, которому способствует Основная Единица. Таким образом, фрагмент амида янтарной кислоты имеет свободную карбоксильную функциональную группу и амидную функциональную группу, гетероатом азота которой присоединен к остатку основного линкера, и замещен L–S– по атому углерода, который находится в альфа–положении по отношению к этой карбоксильной или амидной функциональнй группе в зависимости от участка гидролиза ее предшественника M^2. Без ограничения какой–либо теорией, предполагают, что вышеуказанный гидролиз, приводящий к образованию фрагмента амида янтарной кислоты (M^3), обеспечивает Линкерную единицу в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства, который с меньшей вероятностью будет подвергаться преждевременной нежелательной потере из Конъюгата его направляющей Лигандной единицы в результате элиминирования тиозаместителя.

[0129] "Самостабилизирующийся линкер" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к M^2–содержащему компоненту в основном линкере Линкерной единицы в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства или к M^1–содержащему компоненту Линкерной единицы в соединении Линкера Лекарственного средства, где этот компонент может быть обозначен

как L_{SS}', чтобы показать, что он является предшественником M^2–содержащего компонента L_{SS} в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства, и который впоследствии подвергается превращению в условиях контролируемого гидролиза в соответствующий самостабилизирующийся линкер (L_S). Этому гидролизу способствует компонент Основной Единицы L_{SS}, при этом конъюгат Лиганда–Лекарственного средства, первоначально состоящий из L_{SS}, становится более устойчивым к преждевременной потере своей Лигандной единицы благодаря тому, что его Линкерная единица (LU) теперь состоит из L_S. Фрагмент L_{SS}, в дополнение к ее фрагменту M^1 или M^2, состоит из A_R, который является необходимой Удлиняющей единицей, как дополнительно описано в настоящем документе.

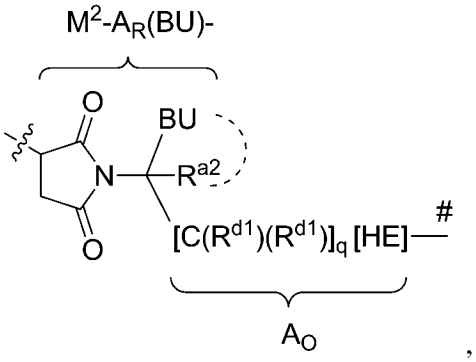
[0130] В рамках настоящего изобретения, L_{SS} соединения Линкера Лекарственного средства, иногда обозначаемый как L_{SS}', чтобы показать, что он может быть предшественником L_{SS} в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства, содержит требуемую Удлиняющую единицу A_R и малеимидный (M^1) фрагмент, через который должно присоединяться направляющее средство в качестве Лигандной единицы. В некоторых аспектах C_1–C_{12} алкиленовый фрагмент A_R присоединен к имидному азоту малеимидной кольцевой системы M^1 в соединении Линкера Лекарственного средства и к остальной части Линкерной единицы, последняя из которых необязательно присутствует через A_O L_{SS}, где A_O является необязательным заместителем C_1–C_{12} алкиленового фрагмента. В некоторых из этих аспектов A_O содержит или состоит из необязательно замещенного электроноакцепторного гетероатома или функциональной группы, указанной в настоящем документе как Усиливающая Гидролиз Единица (HE), которая в некоторых аспектах, в дополнение к BU, может повышать скорость гидролиза фрагмента M^2 в соответствующем фрагменте L_{SS} до самостабилизированного (L_S) фрагмента, как дополнительно описано в настоящем документе, соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства. После включения соединения Линкера Лекарственного средства в соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, L_{SS} содержит сукцинимидный (M^2) фрагмент, который является тиозамещенной Лигандной единицей (то есть присоединение Лигандной единицы осуществляется через присоединения Михаэля по атому серы реакционноспособной тиольной функциональной группа направляющего средства к малеимидной кольцевой системе M^1).

[0131] В некоторых аспектах циклизированная Основная Единица (cBU) соответствует по структуре ациклической Основной Единице посредством формальной циклизации с основным азотом этой Единицы, в результате чего структура циклической Основной Единицы включается в A_R в качестве необязательно замещенного спиро C_4–C_{12} гетероцикло. В таких конструкциях спироуглерод присоединен к имидному азоту малеимида M^1 и, следовательно, к этому азоту в M^2, и, кроме того, присоединяется к остальной части Линкерной единицы, необязательно через A_O, который в некоторых аспектах является или состоит из Усиливающей гидролиз (HE) единицы. В этом аспекте циклическая BU способствует гидролизу сукцинимидного фрагмента M^2 до его

соответствующей формы (форм) с раскрытым циклом, представленной M^3, качественно аналогичной такой форме ациклической Основного Единицы, который также может быть усилен НЕ.

[0132] В некоторых аспектах фрагмент L_{SS} в соединении Линкера Лекарственного средства, иногда обозначаемый как L_{SS}', чтобы показать, что он может быть предшественником L_{SS}, конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, согласно настоящему изобретению, представлен общей формулой M^1–A_R(BU)–A_O– или –M^2–A_R(BU)–A_O–, соответственно, где A_R(BU) является необходимой Удлиняющей Единицей (AR), включающей циклическую Основную Единицу или замещенную ациклической Основной Единицей, M^1 и M^2 являются малеимидным и сукцинимидным фрагментами, соответственно, и A_O является второй необязательной Удлиняющей Единицей, которая в некоторых аспектах включает или состоит из НЕ.

[0133] Примерные, но неограничивающие структуры L_{SS} для некоторых соединений конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства представлены следующим:

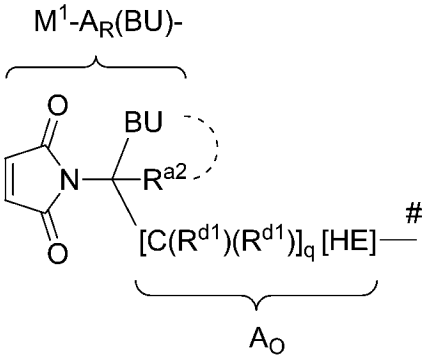


,

[0134] где волнистая линия указывает положение ковалентного присоединения к Лигандной Единице, знак решетки (#) указывает положение ковалентного присоединения к L_O, пунктирная кривая линия указывает необязательную циклизацию, при этом, в случае присутствия, BU является циклической Основной Единицей, или, в случае отсутствия, BU является ациклической Основной Единицей, фрагмент $[C(R^{d1})R^{d1})]_q$–[НЕ] является A_O в L_{SS}, в котором присутствует A_O, где НЕ является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей, подстрочный индекс q является 0 или целым числом в пределах 1–6; каждый R^{d1} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, или два из R^{d1}, атом(ы) углерода, к которому они присоединены, и любые атомы углерода между ними определяют необязательно замещенный C_3–C_8 карбоцикло, и остальные R^{d1}, если таковые присутствуют, независимо являются водородом или необязательно замещенным C_1–C_6; и R^{a2} является необязательно замещенным C_1–C_{12} алкилом, который в циклической Основной Единице вместе с атомом углерода, к которому присоединены BU и R^{a2}, определяет необязательно замещенный спиро C_4–C_{12} гетероцикло, имеющий скелетный вторичный или третичный основный атом азота, при этом циклическая Основная единица способна повышать скорость гидролиза показанного сукцинимидного (M^2) фрагмента с получением фрагмента амида янтарной кислоты (M^3) при подходящем pH по сравнению с соответствующим Конъюгатом, в котором R^{a2}

является водородом, и BU заменен водородом, и/или по существу сохраняет увеличение скорости гидролиза соответствующего Конъюгата, в котором R^{a2} является водородом, и BU является ациклическим BU,по сравнению с вышеуказанным Конъюгатом, в котором R^{a2} является водородом, и BU заменен водородом.

[0135] Другие примеры структур L_{SS}', которые присутствуют в соединениях Линкера Лекарственного средства, как правило, используемых в качестве промежуточных соединений при получении композиций конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, представлены следующим:



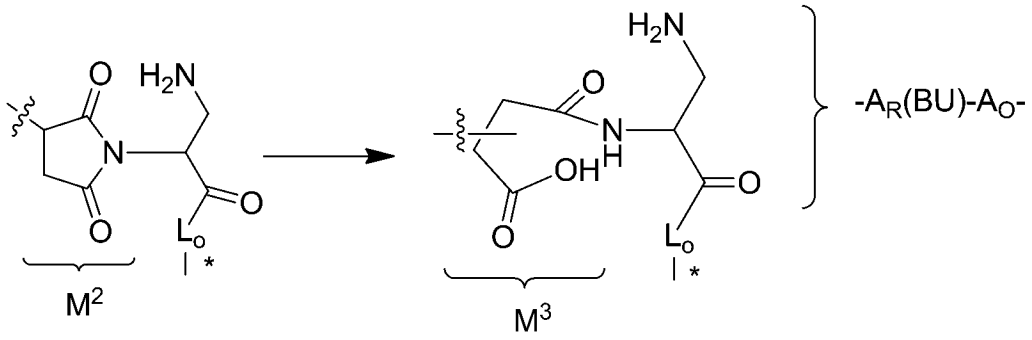
[0136] где BU и другие переменные группы являются такими, как определено выше для структур L_{SS} в конъюгатах Лиганда–Лекарственного средства и в вариантах осуществления этой и других примерных структур L_{SS}. Когда соединение Линкера Лекарственного средства, содержащее предшественник самостабилизирующегося линкера (L_{SS}'), который состоит из малеимидного фрагмента, используется при получении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, такой фрагмент L_{SS}' превращается во фрагмент L_{SS}, содержащий сукцинимидный фрагмент.

[0137] "Самостабилизированный линкер" является органической фрагментом, полученным из M^2–содержащего фрагмента самостабилизирующегося линкера (L_{SS}) в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства, который подвергся гидролизу в контролируемых условиях, с получением соответствующего M^3–фрагмента самостабилизированного линкера (L_S), где такой компонент LU с меньшей вероятностью будет вызывать обратную реакцию конденсации направляющего фрагмента с M^1–содержащим фрагментом, которая давала исходный M^2–содержащий фрагмент L_{SS}. В дополнение к фрагменту M^3 самостабилизированный линкер (L_S) состоит из A_R, включающего циклическую Основную Единицу или замещенный ациклической Основной Единицей, где A_R ковалентно присоединен к M^3 и остальной части Линкерной Единицы, компонентом которой является L_S. Фрагмент M^3 образуется в результате превращения сукцинимидного фрагмента (M^2) L_{SS} в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства, где фрагмент M^2 имеет тиозамещенную кольцевую сукцинимидную систему, полученную в результате присоединения Михаэля по атому серы реакционноспособной тиольной функциональной группы направляющего фрагмента к малеимидной кольцевой системе M^1 фрагмента L_{SS} в соединении Линкера Лекарственного средства, где M^2–производный фрагмент обладает сниженной реакционноспособностью для элиминирования его

тиозаместителя по сравнению с соответствующим заместителем в M^2. В таких аспектах M^2–производный фрагмент содержит структуру фрагмента амида янтарной кислоты (M^3), соответствующего M^2, где M^2 подвергся гидролизу одной из его карбонил–азотных связей в его сукцинимидной кольцевой системе, которому способствует основная функциональная группа BU из–за ее надлежащей близости в результате такого присоединения. Таким образом, продукт этого гидролиза содержит карбоксильную функциональную группу и амидную функциональную группу, которая замещена по ее амидному азоту, который соответствует имидному азоту в M^2–содержащем предшественнике L_{SS} до L_S, с остальной часть от LU. В некоторых аспектах основная функциональная группа представляет собой первичный, вторичный или третичный амин ациклической Основной Единицы или вторичный или третичный амин циклической Основной Единицы. В других аспектах основный азот BU является гетероатом необязательно замещенной основной функциональной группы, как в гуанидино фрагменте. В любом аспекте реакционноспособность основной функциональной группы BU для катализируемого основанием гидролиза регулируется pH путем уменьшения протонированного состояния основного азота, который увеличивает эту реакционноспособность.

[0138] Таким образом, самостабилизированный линкер (L_S), как правило, имеет структуру фрагмента M^3, ковалентно связанного с A_R, включающим циклическую Основную Единицу, или замещенного ациклической Основной Единицей, где A_R в свою очередь ковалентно связан, необязательно через A_O, с дополнительным линкером L_O. L_S с его компонентами M^3, A_R, A_O и BU, и L_O, расположенный таким образом, как указано, представлен формулой M^3–A_R(BU)–A_O–L_O– или M^3–A_R(BU)–A_O–L_O–, где BU представляет один из типов Основной Единицы (циклический или ациклический).

[0139] Примерные неограничивающие структуры фрагментов L_{SS} и LS с M^2 или M^3; и A_R(BU), AO и L_O, расположенные, как указано выше, где BU является ациклическим, показаны в качестве примера, но не ограничения:

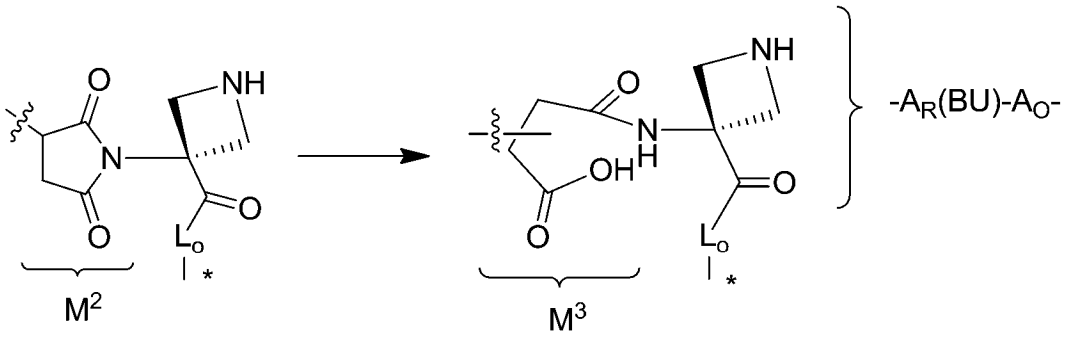


,

[0140] где указанный фрагмент –CH(CH_2NH_2)C(=O)– представляет собой –A_R(BU)–A_O–, где BU является ациклической Основной Единицей, в которой A_R ковалентно связан с имидным или амидным азотом M^2 или M^3, соответственно, и замещен ациклической Основной Единицей, –CH_2NH_2, и где A_O состоит из [HE], который связан с L_O, где [HE] представляет собой –C(=O)–. Такие примерные структуры содержат сукцинимидный

фрагмент (M^2) или фрагмент амида янтарной кислоты (M^3) в результате гидролиза сукцинимидного кольца M^2 при превращении L_{SS} в L_S.

[0141] Примерные структуры фрагментов L_{SS} и L_S с M^2 или M^3 и компонентами $A_R(BU)$ и A_O, связанными с L_O таким способом, как указано выше, где BU включен в A_R в качестве циклической Основной Единицы, показаны в качестве примера, но не ограничения:



,

[0142] где в этих фрагментах $A_R(BU)–A_O$, BU является гетероцикло циклической Основной Единицей, структура которой соответствует аминоалкилу ациклической Основной Единицы во фрагменте $A_R(BU)$, в котором основный азот ациклической Основной Единицы был вормально циклизирован, по меньшей мере частично, обратно через R^{a2} к атому углерода, который находится в альфа–положении по отношению к сукцинимидному азоту в M^2, к которому присоединена ациклическая Основная Единица. Волнистая линия в каждой из приведенных выше структур L_{SS} и L_S обозначает положение ковалентного присоединения атома серы Лигандной единицы, полученной из реакционноспособной тиольной функциональной группы направляющего средства после присоединения Михаэля по этому атому серы к малеимидной кольцевой системе фрагмента M^1 в соответствующем соединении Линкера Лекарственного средства. Звездочка (*) в каждой из вышеуказанных структур обозначает положение ковалентного присоединения Единицы Лекарственного средства к структурам $–L_{SS}–L_O–$ и $–LS–L_O–$ формулы $–M^2/M^3–A_R(BU)–A_O–L_O–$, в которой BU является циклическим или ациклическим. Так как сукцинимидная кольцевая система M^2 асимметрично замещена из–за ее тиозаместителя, региохимические изомеры фрагмента амида янтарной кислоты (M^3), как определено в настоящем документе, отличающиеся по положению относительно освобожденной карбоксильной группы, могут приводить к гидролизу M^2. В вышеуказанных структурах карбонильная функциональная группа, присоединенная к L_O, представляет собой пример усилителя гидролиза [HE], как определено в настоящем документе, где [HE] является указанным компонентом A_O в L_{SS} или L_S, который ковалентно присоединен к $–A_R(BU)$ и L_O.

[0143] Фрагменты $–M^3–A_R(BU)–$, в которых BU является ациклической или циклической Основной Единицей, представляют собой примерные структуры самостабилизированных линкерных (L_S) фрагментов, называемых так потому, что эти структуры с меньшей вероятностью будут приводить к элиминированию тиозаместителя

Лигандной единицы, и, таким образом, вызывать преждевременную потерю этого направляющего фрагмента по сравнению с соответствующими фрагментми L_{SS} в формуле $M^2–A_R(BU)$. Без ограничения теорией, считается, что повышенная стабильность обусловлена большей конформационной гибкостью в M^3 по сравнению с M^2 с устранением ограничений тиозаместителя в структуре, способствующей E2 элиминированию.

[0144] "Основная Единица" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к органическому фрагменту в самостабилизирующемся линкерном (L_{SS}) фрагменте, как описано в настоящем документе, который переходит в соответствующий фрагмент L_S при участии BU в катализируемом основанием гидролизе сукцинимидной кольцевой системы во фрагменте M^2, включающем L_{SS} (т.е. она катализирует добавление молекулы воды к одной из сукцинимидных карбонил–азотных связей). В некоторых аспектах катализируемый основанием гидролиз начинается в контролируемых условиях, которые выдерживает направляющая Лигандная Единица, присоединенная к L_{SS}. В других аспектах катализируемый основанием гидролиз начинается при контакте соединения Линкера Лекарственного средства, состоящего из L_{SS}, с направляющим средством, где присоединение Михаэля по атому серы реакционноспособной тиольной функциональной группы направляющего средства эффективно конкурирует с гидролизом фрагмента M^1 L_{SS} соединения Линкера Лекарственного средства. Без ограничения теорией, в следующих аспектах описаны различные соображения по поводу структуры подходящей Основной Единицы. В одном таком аспекте основная функциональная группа ациклической Основной Единицы и ее относительное положение в L_{SS} по отношению к ее компоненту M^2 выбраны по способности BU образовывать водородную связь с карбонильной группой M^2, что эффективно повышает ее электрофильность и, следовательно, ее восприимчивость к воздействию воды. В другом таком аспекте сделан такой выбор, чтобы молекула воды, нуклеофильность которой увеличена в результате образования водородной связи с основной функциональной группой BU, была направлена к карбонильной группе M^2. В третьем аспекте выбор сделан так, чтобы основный азот при протонировании не повышал электрофильность сукцинимидных карбонилов в результате индуктивного отрыва электрона в такой степени, которая вызывала бы преждевременный гидролиз, требующий компенсацию от нежелательного избытка соединения Линкера Лекарственного средства. В последнем таком аспекте некоторая комбинация этих механистических эффектов способствует катализу контролируемого гидролиза L_{SS} до L_S.

[0145] Как правило, ациклическая Основная Единица, которая может действовать посредством любого из вышеуказанных механистических аспектов, состоит из 1 атома углерода или 2–6 смежных атомов углерода, более типично из 1 атома углерода или 2 или 3 смежных атомов углерода, где атом(ы) углерода соединяет основную аминофункциональную группу ациклической основной единицы с остальной частью фрагмента L_{SS}, к которому она присоединена. Для того чтобы этот основной азот

аминогруппы находился в требуемой близости, чтобы способствовать гидролизу сукцинимидной (M^2) группы до ее соответствующего фрагмента амида янтарной кислоты (M^3) с раскрытым циклом, аминсодержащая углеродная цепь ациклической Основной Единицы обычно присоединена к A_R в L_{SS} по альфа–углероду этого фрагмента относительно положения присоединения A_R к сукцинимидному азоту M^2 (и, следовательно, к малеимидному азоту его соответствующей структуры M^1–A_R). Как правило, этот альфа–углерод в ациклической Основной Единице имеет (S)–стереохимическую конфигурацию или конфигурацию, соответствующую альфа–углероду L–аминокислот.

[0146] Как описано ранее, BU в ациклической форме или BU в циклизированной форме обычно связаны с M^1 или M^2 в L_{SS} или M^3 в L_S через необязательно замещенный C_1–C_{12} алкиленовый фрагмент, где этот фрагмент включает циклизированную Основную Единицу или замещен ациклической Основной Единицей и связан с малеимидным или сукцинимидным азотом M^1 или M^2 соответственно или с амидным азотом M^3. В некоторых аспектах C_1–C_{12} алкиленовая группа, включающая циклическую Основную Единицу, ковалентно связана с L_O и обычно присутствует при посредстве эфирной, сложноэфирной, карбонатной, карбамидной, дисульфидной, амидной, карбаматной или другой функциональной группы, как правило, эфирной, амидной или карбаматной функциональной группы A_O. Аналогичным образом, BU в ациклической форме обычно соединена с M^1 или M^2 L_{SS} или M^3 L_S через необязательно замещенный C_1–C_{12} алкиленовый фрагмент, включающий необязательное замещение A_O, где алкиленовый остаток замещен ациклической Основной Единицей на том же углероде C_1–C_{12} алкиленового фрагмента, который присоединяется к иминному атому азота малеимидной или сукцинимидной кольцевой системы M^1 или M^2 или амидному азоту M^3 после гидролиза сукцинимидной кольцевой системы M^2.

[0147] В некоторых аспектах циклическая Основная Единица включает структуру ациклической BU в результате формальной циклизации ациклической Основной Единицы с необязательно замещенным C_1–C_{12} алкилом (R^{a2}) и связана с тем же альфа–углеродом, что и ациклическая Основная Единица, с образованием спироциклической кольцевой системы, при этом циклическая Основная Единица включена в структуру A_R, а не является заместителем A_R, как если бы BU была ациклической. В этих аспектах формальная циклизация проходит по основному аминному азоту ациклической Основной Единицы с получением в результате циклической Основной Единицы в качестве необязательно замещенного симметричного или асимметричного спиро C_4–C_{12} гетероцикло, в зависимости от относительной длины углеродной цепи в двух альфа–углеродных заместителях и положениях формальной циклизации в ней, где основной азот становится основным скелетным гетероатомом. Для того чтобы такая циклизация в значительной степени сохраняла основные свойства ациклической Основной Единицы в циклической Основной Единице, основный атом азота ациклической Основной Единицы должен быть атомом азота первичного или вторичного амина, а не третичного амина,

поскольку это может привести к кватернизированному скелетному азоту в гетероцикле циклической Основной Единицы. В этом аспекте формальная циклизация ациклической Основной Единицы в циклическую Основную Единицу для существенного сохранения способности основного азота содействовать гидролизу M^2 до M^3 при превращении L_{SS} в L_S, получающаяся структура циклической Основной Единица в этих основных линкерах обычно содержит основный азот, расположенный так, чтобы между основным атомом азота и спиро альфа–углеродом компонента A_R находилось не больше трех, а обычно один или два промежуточных атома углерода. Циклические Основные Единицы, включенные в A_R, и фрагменты L_{SS} и L_S, содержащие их в качестве компонентов, дополнительно описаны вариантами осуществления изобретения.

[0148] "Усиливающая Гидролиз Единица" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к электроноакцепторной группе или фрагменту, который является необязательным заместителем фрагмента L_{SS} и продукта его гидролиза, L_S. Усиливающая Гидролиз Единица [HE] является второй необязательной Удлиняющей Единицей (A_O) или ее субъединицей, которая в случае своего присутствия является заместителем в A_R и, таким образом, другим компонентом L_{SS}, где A_R связан с имидным азотом фрагмента M^2, в результате чего эффект отрыва электрона от HE может повышать электрофильность сукцинимидных карбонильных групп в этом фрагменте для его превращения во фрагмент M^3 L_S. С A_R, включающим или замещенным циклической Основной Единицей или ациклической Основной Единицей, соответственно, потенциальное воздействие HE на карбонильные группы M_2 для увеличения скорости гидролиза до M^3 при индукции и вышеуказанном воздействии(ях) одного из типов BU, регулируется так, чтобы преждевременный гидролиз M^1 не происходил в значимой степени во время получения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства из соединения Линкера Лекарственного средства, входящего в структуру M^1–A_R(BU)–[HE]–. Вместо этого совместное воздействие BU и [HE], вызывающих гидролиз (т.е. превращение фрагмента –M2–A_R(BU)–[HE]– соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства в его соответствующий фрагмент –M^3–A_R(BU)–[HE]–) в контролируемых условиях (как в случае, когда pH намеренно повышен с целью уменьшить протонирование Основной Единицы), является таким, что ненужный молярный избыток соединения Линкера Лекарственного средства для компенсации гидролиза его фрагмента M^1 не требуется. Поэтому присоединение Михаэля по атому серы реакционноспособной тиольной функциональной группы направляющего средства с малеимидной кольцевой системой M^1, которое обеспечивает присоединение направляющей Лигандной Единицы к сукцинимидной кольцевой системе M^2, как правило, проходит со скоростью, которая эффективно конкурирует с гидролизом M^1. Без ограничения теорией, считается, что при низком pH, как, например, в случае, когда основный амин BU в форме соли ТФУ, преждевременный гидролиз M^1 в продукте Линкера Лекарственного средства намного медленнее, чем тогда, когда pH повышен до значения, подходящего для основного катализа с использованием подходящего буферного

вещества, и что приемлемый молярный избыток соединения Линкера Лекарственного средства может адекватно компенсировать любую потерю из–за преждевременного гидролиза M^1, который действительно происходит в момент полного или почти полного завершения присоединения Михаэля по атому серы реакционноспособной тиольной функциональной группы направляющего средства к фрагменту M^1 соединения Линкера Лекарственного средства.

[0149] Как обсуждалось ранее, усиление гидролиза карбонила одним из типов Основной Единицы зависит от основности ее функциональной группы и расстояния этой основной функциональной группы по отношению к карбонильным группам M^1/M^2. Как правило, НЕ Единица представляет собой карбонильный фрагмент (то есть кетон или –C(=O)–) или другую карбонилсодержащую функциональную группу, расположенную удаленно от конца A_R, который связан с M^2, или полученным из него M^3, и который также обеспечивает ковалентное присоединение L_{SS} или L_S к дополнительному линкеру (L_O). Карбонилсодержащие функциональные группы, отличные от кетона, включают сложные эфиры, карбаматы, карбонаты и мочевины. Если НЕ является карбонилсодержащей функциональной группой, отличной от кетона, карбонильный фрагмент этой функциональной группы, из которой состоит A_O или которая является общей с L_O, как правило, связан с A_R. В некоторых аспектах Единица НЕ может быть достаточно удалена в A_R от имидного азота, с которым также ковалентно связан A_R, в результате чего не наблюдается заметного или значительного влияния на гидролитическую чувствительность сукцинимидных карбонил–азотных связей M^2–содержащего фрагмента, но вместо этого управляется в основном BU.

[0150] "Удлиняющая Единица" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к органическому фрагменту в основном или дополнительном линкере Линкерной Единицы, которая физически разделяет направляющую Лигандную Единицу от других промежуточных компонентов Линкерной Единицы, которые расположены ближе к Единице Лекарственного средства. Удлиняющая Единица A_R является необходимым компонентом в основном линкере L_{SS} или L_S, так как она обеспечивает Основную единицу, хотя соответствующие структуры, к которым не присоединена или которые не содержат BU,, иногда указаны как A_R. Присутствие первой необязательной Удлиняющей Единицы (A) L_O и/или второй необязательной Удлиняющей Единицы (A_O) в L_{SS}/L_S может потребоваться, когда присутствует недостаточное стерическое облегчение от Лигандной Единицы, обеспечиваемое основным линкером L_{SS}, не имеющим одной или обеих таких необязательных Удлиняющих Единиц, чтобы позволить эффективный процессинг Линкерной Единицы в линкерном фрагменте кватернизированного лекарственного средства конъюгата Лиганда–Лекарственного средства для высвобождения его кватернизированной цитотоксической или цитостатической Единицы Лекарственного средства, такого как высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства в виде соединения NAMPTi. В альтернативе или в дополнение к

стерическому облегчению, такие необязательные компоненты могут быть включены для удобства синтеза при получении соединения Линкера Лекарственного средства. Первая или вторая необязательная Удлиняющая Единица (A или A_O) могут быть независимо разными единицами или могут содержать множество субъединиц. Как правило, A или A_O является одной отдельной единицей или содержит 2–4 отдельных субъединицы. В некоторых аспектах A или A_O или субъединица одной из них имеет формулу $–L^P(ПЭГ)–$, переменные группы которой определены в других частях настоящего описания.

[0151] В некоторых аспектах, в дополнение к ковалентному присоединению к M^1 соединения Линкера Лекарственного средства или M^2/M^3 соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, A_R связана с дополнительным линкером, необязательно через A_O, где A_O, в качестве заместителя A_R и, таким образом, компонента L_{SS}/L_S состоит из или содержит карбонилсодержащую функциональную группу, которая может служить в качестве Усливающей Гидролиз Единицы (HE) для повышения скорости превращения L_{SS} в L_S, которое катализирует циклическая Основная Единица, включенная в A_R, или ациклическая Основная единица в качестве заместителя A_R. В некоторых из этих аспектов A_R, в которой отсутствует A_O, или $A_R–A_O$, в которой присутствует A_O, связана с дополнительным линкером (L_O) через Разветвляющую Единицу L_O, если в Формуле 1, Формуле 1a, Формуле 1b, Формуле I, Формуле Ia или Формуле Ib подстрочный индекс n равен 2 или более, что требует, чтобы подстрочный индекс b был равен 1. В других аспектах, если подстрочный индекс n равен 1, что требует, чтобы подстрочный индекс b был равен 0, то тогда A_R связана с дополнительным линкером (L_O), необязательно через вторую необязательную Удлиняющую Единицу (A_O) в L_{SS} или L_S, или A_R или A_O связаны с L_O через первую необязательную Удлиняющую Единицу (A) в L_O, когда подстрочный индекс a равен 1, или через W, когда подстрочный индекс a равен 0, и компоненты W, Y и D^+ расположены линейно (т.е. расположены как $–W–Y–D^+$), где W является Пептидной Расщепляемой Единицей. В других аспектах A_R, в которой отсутствует A_O, или $A_R–A_O$, в которой присутствует A_O, в L_{SS} или L_S связаны с Y в Глюкуронидной Единице формулы $–Y(W')–$, при этом W, Y и D^+ расположены ортогонально (т.е. расположены как $–Y(W')–D^+$), когда индекс a равен 0, или связаны с A в L_O, когда индекс a равен 1.

[0152] Некоторые Линкерные Единицы в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства или соединении Линкера Лекарственного средства содержат формулу $–L^P(ПЭГ)–W–Y–$, в которой подстрочный индекс a является 1 и A, или ее субъединица, в Формуле 1, Формуле 1a, Формуле 1b, Формуле I, Формуле Ia или Формуле Ib представляет собой $–L^P(ПЭГ)–$, и где W представляет собой Пептидную Расщепляемую Единицу, или содержит формулу $–L^P(ПЭГ)–Y(W')–$, в которой подстрочный индекс a является 1 и A, или его субъединица в Формуле 1, Формуле 1a, Формуле 1b, Формуле I, Формуле Ia или Формуле Ib представляет собой $–L^P(ПЭГ)–$, где $–Y(W')–$ является Глюкуронидной единицей, в которой L_P представляет собой Параллельную Соединительную Единицу, а ПЭГ является ПЭГ Единицей.

[0153] Как правило, когда подстрочный индекс равен 1, первая необязательная

Удлиняющая Единица (A) присутствует и содержит один атом углерода или два–шесть смежных атомов углерода, которые соединяются с A_R или со второй необязательной Удлиняющей Единицей (A_O), в зависимости от отсутствия или присутствия A_O, соответственно, в основном линкере, когда подстрочный индекс b равен 0, или с B, когда подстрочный индекс b равен 1, через одну функциональную группу и соединяет A с W, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, или с Y Глюкуронидной Единицы, в дополнительном линкере через другую функциональную группу. В некоторых аспектах Формулы 1, Формулы 1a, Формулы 1b, Формулы I, Формулы Ia или Формулы Ib, подстрочный индекс a равен 0, в результате чего первая Удлиняющая Единица отсутствует, или подстрочный индекс a равен 1, где A является α–амино кислотой, β–аминокислотой или другим аминосодержащим кислотным остатком, при этом A связана с A_R, в которой A_O отсутствует, или A_O–A_R, в которой A_O присутствует, или с B, и с W или Y в –Y(W')– через амидные функциональные группы. В других аспектах A связана с A_O в A_R, когда A_O присутствует, и состоит из или включает Усиливающую Гидролиз Единицу (HE).

[0154] "Разветвляющая Единица" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к трифункциональному или мультифункциональному органическому фрагменту, который является необязательным компонентом Линкерной единицы (LU). Разветвляющая Единица (B) может быть одной отдельной единицей или может состоять из множества субъединиц, обеспечивающих необходимые сайты ковалентного присоединения, когда больше одной кватернизированной цитотоксической или цитостатической Единицы Лекарственного средства, включая кватернизированные Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+), как правило 2, 3 или 4, присоединены к Линкерной единице (LU) линкерного фрагмента кватернизированного лекарственного средства в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или соединении Линкера Лекарственного средства. В конъюгате Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1, Формулы 1a, Формулы 1b или в соединении Линкера Лекарственного средства Формулы I, Формулы Ia или Формулы Ib, присутствие Разветвляющей Единицы указано, когда подстрочный индекс b в B_b равен 1, что имеет место, когда подстрочный индекс n больше 1 в любой из этих структурных формул. Разветвляющая Единица является, по меньшей мере, трифункциональной, чтобы она могла быть включена в дополнительную линкерную единицу (L_O), к которой присоединены 2 кватернизированных Единицы Лекарственного средства. В аспектах, где n равно 1, Разветвляющая Единица отсутствует, что указано, когда подстрочный индекс b равен 0. Линкер лекарственного средства или соединения конъюгатов Лиганда–Лекарственное средство с Разветвляющей Единицей из–за множества единиц D^+ на LU содержат Линкерные Единицы, имеющие формулу –B–A_a–W–Y–, где подстрочный индекс a равен 0 или 1, и W является Пептидной Расщепляемой Единицей, или содержат Линкерные Единицы, имеющие формулу –B–A_a–Y(W')–, где подстрочный индекс a равен 0 или 1, где –Y(W') в этой формуле является Глюкуронидной Единицей. Поскольку A

может содержать формулу $–L^P(ПЭГ)–$, в таких случаях Линкерные Единицы могут иметь формулу $–L^P(ПЭГ)–W–Y–$ или $–L^P(ПЭГ)–Y(W')–$, когда подстрочный индекс b равен 0, или формулу $–B–L^P(ПЭГ)–W–Y–$или $–B–L^P(ПЭГ)–Y(W')–$, когда подстрочный индекс b равен 1.

[0155] В некоторых аспектах природная или неприродная аминокислота или другое аминсодержащее кислотное соединение, имеющее функционализированную боковую цепь, служит в качестве Разветвляющей Единицы или ее субъединицы. В некоторых аспектах B является фрагментом лизина, глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислоты в L– или D–конфигурации, в которой функциональная эпсилон–амино, гамма–карбоксильная или бета–карбоксильная группа соответственно, вместе с их N– и C–концами, соединяет B в остальной части LU и с двумя из D+.

[0156] "Расщепляемая Единица" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к органическому фрагменту, который обеспечивает реакционноспособный сайт в Линкерной Единице, где реакционноспособность в отношении этого участка выше внутри или в окружении измененной клетки, такой как гиперпролиферирующая клетка или гиперстимулированная иммунная клетка, что в некоторых аспектах обусловлено более высоким уровнем ферментативной или неферментативной активности в этих областях, достаточным для того, чтобы привести к снижению количества и/или тяжести побочных действий, обычно связанных с введением эквимолярного количества свободного лекарственного средства, что, как ожидается, обеспечит требуемый терапевтический индекс, по сравнению с нормальными клетками, которые обычно не присутствуют в данном участке или находятся на удалении от участка локализации измененных клеток, при этом воздействие на реакционноспособный сайт линкерной единицы приводит к преимущественному воздействию на измененные клетки цитотоксического или цитостатического соединения, такого как соединение NAMPTi, высвобождаемое из соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, содержащего такую Линкерную единицу. Экспозиция в результате высвобождения соединения NAMPTi инициируется ферментативным или неферментативным воздействием на Линкерную единицу, содержащую эту Расщепляемую единицу. В некоторых аспектах изобретения Расщепляемая единица содержит реакционноспособный сайт, расщепляемый ферментом, активность или представленность которого больше внутри или в окружении гиперпролиферирующих, иммуностимулирующих или других измененных клеток по сравнению с нормальными клетками, или вблизи от нормальных клеток, которые удалены от области локализации измененных клеток, что приводит к снижению числа и/или тяжести побочных действий, обычно связанных с введением эквимолярного количества свободного лекарственного средства. В некоторых из таких аспектов изобретения Расщепляемая Единица является субстратом протеазы, при этом W в Формуле 1, Формуле 1a, Формуле 1b, Формуле I, Формуле Ia или Формуле Ib является Пептидной Расщепляемой Единицей, которая в некоторых аспектах является субстратом регуляторной протеазы. В других аспектах

Расщепляемая Единица является Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, заменяющей W в Формуле 1, Формуле 1a, Формуле 1b, Формуле I, Формуле Ia или Формуле Ib, где Глюкуронидная Единица является субстратом гликозидазы. В любом из этих аспектов протеаза или гликозидаза иногда локализуются внутриклеточно в клетках–мишенях (то есть реакционноспособный сайт Расщепляемой Единицы представляет собой пептидную связь или гликозидную связь, соответственно, расщепляемую протеазой или гликозидазой), или пептидная или гликозидная связь Расщепляемой Единицы может селективно расщепляться внутриклеточной регуляторной протеазой, гидролазой или гликозидазой. В некоторых из этих аспектов реакционноспособный сайт более вероятно подвергается ферментативному воздействию после клеточной интернализации соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства в целевую измененную клетку по сравнению с ферментативным действием сериновых протеаз, гидролаз или гликозидаз.

[0157] Функциональные группы, которые дают расщепляемые связи, включают, в качестве неограничивающего примера, карбоксильные группы или аминогруппы, которые образуют амидную связь, как в пептидных связях, которые чувствительны к ферментативному расщеплению протеазами, продуцируемыми или выделяемыми преимущественно измененными клетками, по сравнению с нормальными клетками, удаленными от области локализации измененных клеток, или регуляторной протеазой в клетке–мишени. Другие функциональные группы, которые дают расщепляемые связи, содержаться в сахарах или углеводах, имеющих гликозидную связь, которые являются субстратами для гликозидаз, которые иногда могут преимущественно продуцироваться измененными клетками по сравнению с нормальными клетками. В альтернативе такой фермент, как протеаза или гликозидаза, требуемый для процессинга Линкерной единицы для высвобождения кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства в виде соединения NAMPTi, не обязательно должны преимущественно продуцировать измененные клетки по сравнению с нормальными клетками, при условии, что процессирующий фермент нормальные клетки не секретируют в такой степени, которая может вызывать нежелательные побочные действия в результате преждевременного высвобождения D^+ в виде соединения NAMPTi. В других случаях требуемая протеаза или гликозидаза могут секретироваться, но с целью предотвращения нежелательного преждевременного высвобождения лекарственного средства некоторые аспекты изобретения обычно требуют, чтобы процессирующий фермент выделялся вблизи измененных клеток и оставался локализованным в этом окружении, независимо от того, продуцируют ли его измененные клетки или соседние нормальные клетки в ответ на измененное окружение, вызванной измененными клетками. В этом отношении W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы или W' Глюкуронидной Единицы выбирают так, чтобы на нее преимущественно воздействовала протеаза или гликозидаза, соответственно, в измененных клетках или в их окружении, в отличие от свободно циркулирующих ферментов. В этих случаях соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства с меньшей вероятностью будет высвобождать D^+ в виде

соединения NAMPTi вблизи нецелевых нормальных клеток, и при этом оно не будет интернализироваться в какой–либо заметной степени в нормальные клетки, которые продуцируют внутриклеточно, но не выделяют предполагаемый фермент, который должен воздействовать на интернализованное соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, так как такие клетки с меньшей вероятностью будут экспонировать молекулу–мишень, необходимую для проникновения этого соединения, или содержать достаточное количество копий этой молекулы–мишени.

[0158] В некоторых аспектах Пептидная Расщепляемая Единица (W) Формулы 1, Формулы 1a, Формулы 1b, Формулы I, Формулы Ia или Формулы Ib состоит из аминокислоты или включает, или состоит из одной или более непоследовательных последовательностей аминокислот, которые обеспечивают субстрат для протеазы, присутствующей в измененных клетках, или протеазы, локализованной в окружении этих измененных клеток. Таким образом, W может включать или состоять из дипептида, трипептида, тетрапептида, пентапептида, гексапептида, гептапептида, октапептида, нонапептида, декапептида, ундекапептида или додекапептида, входящих в Линкерную Единицу посредством амидной связи с фрагментом PAB или PAB–типа саморасщепляющейся Спейсерной Единицы (Y), где пептидный фрагмент обеспечивает последовательность распознавания для этой протеазы. В других аспектах, W в Формуле 1, Формуле 1a, Формуле 1b, Формуле I, Формуле Ia или Формуле Ib заменен на –Y(W')–, иногда называемый Глюкуронидной Единицей, где W' является углеводным фрагментом (Su), присоединенным к фрагменту PAB или PAB–типа саморасщепляющейся Спейсерной Единицы (Y) Глюкуронидной Единицы гликозидной связью через необязательно замещенный гетероатом (E'), которая расщепляется гликозидазой, продуцируемой преимущественно измененными клетками или присутствующей в таких клетках, в которые соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, содержащее такую Спейсерную Единицу и углеводный фрагмент, может селективно проникать благодаря присутствию молекулы–мишени на измененных клетках.

[0159] "Спейсерная Единица" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к компоненту в дополнительном линкере (L_O) в Линкерной Единице конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или соединения Линкера Лекарственного средства, который ковалентно связан с кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства (D^+), а в некоторых аспектах также ковалентно связан с первой необязательной Удлиняющей Единицей (A), если подстрочный индекс b равен 0 в Формуле 1, Формуле 1a, Формуле 1b, Формуле I, Формуле Ia или Формуле Ib, или с Разветвляющей Единицей (B), если индекс b равен 1 в любой из этих формул, или второй необязательной Удлиняющей Единицей (A_O), если A и B отсутствуют (т.е. оба индекса a и b равны 0), или с A_R, если ни один из этих других компонентов Линкерной Единицы не присутствует. В некоторых аспектах Y ковалентно связан с W и D^+, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, а Y способен к саморасщеплению, таким образом, Y является саморасщепляющейся Спейсерной

Единицей. В других аспектах Y является компонентом Глюкуронидной Единицы формулы –Y(W'), в которой Y, связанный с W', является саморасщепляющейся Спейсерной Единицей для высвобождения D^+ в виде соединения NAMPTi после расщепления гликозидной связи между W'и Y.

[0160] Как правило, в одной конфигурации W, Y и D^+ расположены линейно, причем D+ связана с Y в Формуле 1, Формуле 1a, Формуле 1b, Формуле I, Формуле Ia или Формуле Ib, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, таким образом, воздействие протеазы на W инициирует высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi. Как правило, в другой конфигурации, в которой конъюгат Лиганда–Лекарственного средства содержит Глюкуронидную Единицу формулы –Y(W')–, где W в дополнительном линкере (L_O) в Формуле 1, Формуле 1a, Формуле 1b, Формуле I, Формуле Ia или Формуле Ib заменен этой Единицей, где W' Глюкуронидной Единицы и D^+ ковалентно связаны с Y, где Y является саморасщепляющейся Спейсерной Единицей, а Y, в свою очередь, также связан с A, B, A_O или L_R, в зависимости от присутствия или отсутствия A, B и/или A_O, таким образом, W' ортогональна остальной части L_O. Как и ранее, воздействие гликозидазы сопровождается саморасщеплением Y с высвобождением D^+ в виде свободного цитотоксического или цитостатического лекарственного средства, такого как соединение NAMPTi, состоящее из азотсодержащего гетероарила, в котором скелетный азот уже не кватернизирован. В любой конфигурации Y также может служить для отделения сайта расщепления Пептидной Расщепляемой Единицы или Глюкуронида от D^+, чтобы избежать стерических взаимодействий с этой единицей, которые будут препятствовать расщеплению W/W'.

[0161] Как правило, саморасщепляющаяся спейсерная единица включает или состоит из фрагмента PAB или PAB–типа, связанного с Единицей NAMPT лекарственного средства (D^+), как определено в настоящем документе, таким образом, ферментативный процессинг Пептидной Расщепляемой Единицы или Глюкуронида активирует саморасщепление саморасщепляющегося фрагмента PAB или PAB–типа, инициируя, таким образом, высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства в виде соединения NAMPTi. В некоторых аспектах фрагмент PAB или PAB–типа саморасщепляющейся Спейсерной Единицы ковалентно связан с D^+ и W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы через амидную (или анилидную) функциональную группу, расщепляемую протеазой, тогда как в других аспектах фрагмент PAB или PAB–типа ковалентно связан с D^+ и с W' Глюкуронидной Единицы через гликозидную связь, расщепляемую гликозидазой.

[0162] В любом из этих аспектов кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства непосредственно присоединена к компоненту PAB или PAB–типа саморасщепляющейся Спейсерной Единицы через кватернизированный скелетный атом азота азотсодержащего частично ненасыщенного гетероциклического или гетероароматического компонента этой Единицы, где этот компонент соответствует или является биоизостером пиридинильной группы никотинамида и сохраняет способность

взаимодействовать с энзиматически компетентным гомодимером NAMPT на своем сайте связывания никотинамида при высвобождении кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства из соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции в виде соединения–ингибитора NAMPT (NAMPTi). Как правило, азотсодержащий частично ненасыщенный гетероциклический или гетероароматический компонент, атом азота которого кватернизирован, является компонентом Головной NAMPT Единицы (H_N), которая способна взаимодействовать с ферментативно компетентным гомодимером NAMPT на сайте связывания, занятом пиридиновым гетероциклом никотинамида при высвобождении кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства из соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства в виде соединения NAMPTi. В некоторых из этих аспектов кватернизированный азот представляет собой азот 5– или 6–членной частично ненасыщенной гетероциклической или гетероароматической кольцевой системы, которая содержит H_N в соединении NAMPTi общей структуры H_N–DA–I_N–T_N.

[0163] В любом из вышеуказанных аспектов, в которых W является Пептидной Расщепляемой Единицей, фрагмент PAB или PAB–типа саморасщепляющейся Спейсерной Единицы (Y) присоединен к кватернизированной Единице NAMPT Лекарственного средства (D^+) и к W амидной или анилидной функциональной группой, при этом ферментативное воздействие на эту функциональную группу приводит к высвобождению D^+ из–за непосредственного саморасщепления фрагмента PAB или PAB–типа в Y с получением соединения NAMPTi, которое в некоторых случаях имеет формулу H_N–DA–I_N–T_N, где T_N, I_N, DA и H_N определены в настоящем документе для соединений NAMPTi или кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства. В других аспектах фрагмент PAB или PAB–типа саморасщепляющейся Спейсерной единицы (Y) присоединен к кватернизированной Единице NAMPT Лекарственного средства (D^+) и W' Глюкуронидной Единицы через гликозидную связь, при этом ферментативное расщепление этой связи инициирует высвобождение D^+ из–за непосредственного саморасщепления фрагмента PAB или PAB–типа в Y с получением соединения NAMPTi, которое в некоторых случаях имеет формулу H_N–DA–I_N–T_N, где H_N, DA, I_N и T_N определены в настоящем документе. В тех случаях, в которых сайтом кватернизации является скелетный атом азота 5– или 6–членной частично ненасыщенной гетероциклической кольцевой системы, высвобождение D^+ приводит к ароматизации такой кольцевой системы, в результате чего соединение NAMPTi при таком высвобождении имеет Головную Единицу NAMPTi, содержащую 5– или 6–членную ароматическую кольцевую систему, скелетный атом азота которой уже не кватернизирован.

[0164] "Саморасщепляющийся фрагмент" при использовании в настоящем документе относится к бифункциональному фрагменту в Спейсерной единице (Y), где саморасщепляемый фрагмент ковалентно присоединен к D^+ через кватернизированный скелетный азот частично ненасыщенного азотсодержащего гетероциклического или

гетероароматического компонента этой кватернизированной Единицы Лекарственного средства, где этот компонент соответствует пиридинильной группе никотинамида и способен взаимодействовать с ферментативно компетентным гомодимером NAMPT на своем сайте связывания никотинамида при высвобождении кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства из соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции в качестве соединения–ингибитора NAMPT (NAMPTi), а также ковалентно присоединен к аминокислотному остатку W, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, через необязательно замещенный гетероатом (J) или необязательно замещенный гликозидный гетероатом (E'), связанный с углеводным фрагментом (Su) W' Глюкуронидной Единицы формулы –Y(W')–, таким образом, саморасщепляемый фрагмент включает эти линкерные компоненты кватернизированного лекарственного средства в обычно стабильной тройной молекуле, если она не активирована, где такое замещение J или E' является допустимым при условии, что такое замещение согласуется с электронодонорными свойствами, требуемыми для саморасщепления, как описано в настоящем документе, при активации.

[0165] При активации ковалентная связь с W, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, или гликозидная связь W' в Глюкуронидной Единице формулы –Y(W')–, заменяющей W, расщепляется таким образом, что D^+ спонтанно отделяется от тройной молекулы в результате саморасщепления фрагмента PAB или PAB–типа саморасщепляющейся Спейсерной Единицы, что приводит к высвобождению соединения NAMPTi, которое уже не содержит кватернизированный азот. В любом из этих аспектов саморасщепление Y происходит в некоторых случаях после клеточной интернализации соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, состоящего из кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) и Линкерной Единицы, содержащей саморасщепляющуюся Спейсерную Единицу, в которой ее фрагмент PAB или PAB–типа связан с D^+.

[0166] В некоторых аспектах компонент фрагмента PAB или PAB–типа саморасщепляющейся Спейсерной Единицы, расположенной между D^+ и необязательно замещенным гетероатомом J в Y, где J связан с W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы, имеет формулу $–C_6–C_{24}$ арилен–$C(R^8)(R^9)$–, $–C_5–C_{24}$ гетероарилен–$C(R^8)(R^9)$–, $C_6–C_{24}$ арилен–$C(R^8)=C(R^9)$– или $–C_5–C_{24}$ гетероарилен–$C(R^8)=C(R^9)$–, где (гетеро)арилен необязательно замещен, где R^8 и R^9 являются такими, как описано в вариантах осуществления изобретения и, как правило, представляет собой $C_6–C_{10}$ арилен–CH_2– или $C_5–C_{10}$ гетероарилен–CH_2–, в которых (гетеро)арилен необязательно замещен электронодонорной группой.

[0167] В других аспектах компонент фрагмента PAB или PAB–типа саморасщепляющейся Спейсерной Единицы (Y) в Глюкуронидной Единице формулы –Y(W')–, заменяющей W и расположенной между D^+ и необязательно замещенным гетероатомом E' в W', имеет формулу $–C_6–C_{24}$ арилен–$C(R^8)(R^9)$–, $–C_5–C_{24}$ гетероарилен–$C(R^8)(R^9)$–, $–C_6–C_{24}$ арилен–$C(R^8)=C(R^9)$– или $–C_5–C_{24}$ гетероарилен–$C(R^8)=C(R^9)$–, где

(гетеро)арилен необязательно замещен и, как правило, представляет собой C_6–C_{10} арилен–CH_2– или C_5–C_{10} гетероарилен–CH_2–, в которых (гетеро)арилен необязательно замещен электроноакцепторной группой, где R^8 и R^9 являются такими, как описано в вариантах осуществления изобретения, в которых центральный (гетеро)арилен промежуточного компонента также замещен –Aa–L_R в соединении Линкера Лекарственного средства или –Aa–L_R– в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, имеющем Линкерную Единицу на основе глюкуронида, и в других случаях необязательно замещен, где A является первой необязательной Удлиняющей Единицей, подстрочный индекс a равен 0 или 1, и L_R является основным линкером. В таких аспектах –Aa–L_R– связан с центральным (гетеро)ариленом через необязательно замещенный гетероатом (J') или функциональную группу, состоящую из J', который независимо выбран из E'.

[0168] В одном из этих аспектов промежуточный компонент фрагмента PAB или PAB–типа саморасщепляемой Спейсерной Единицы способен подвергаться фрагментации с образованием имино–хинонметида или подообной структуры в результате 1,4 или 1,6–элиминирования с одновременным высвобождением D^+ при разрыве расщепляемой протеазой связи между J и W или при разрыве расщепляемой гликозидазой связи W'. В некоторых аспектах саморасщепляемая Спейсерная Единица, имеющая вышеуказанный центральный (гетеро)ариленовый компонент, связанный с J или с W' и –A_a–L_R–, в качестве примера иллюстрируется необязательно замещенным фрагментом п–аминобензилового спирта (PAB), орто или пара–аминобензилацетальным фрагментом, или остатками других ароматических соединений, которые являются электронно подобными группе PAB (то есть относятся к типу PAB), такими как производные 2–аминоимидазол–5–метанола (см., например, Hay et al., 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237) или такими соединениями, в которых фенильная группа п–аминобензилового спирта (PAB) замещена гетероариленом.

[0169] В Глюкуронидной Единице центральный (гетеро)арилен, с которым связаны W' и –$C(R^8)(R^9)$–D^+ или –$C(R^8)$=$C(R^9)$–D^+, в нкоторых случаях замещен электроноакцепторной группой, которая иногда может повышать скорость гликозидного расщепления, но может снижать скорость фрагментации саморасщепляющегося фрагмента Спейсерной Единицы с высвобождением D^+ в виде соединения NAMPTi вследствие дестабилизации промежуточного хинонметида, образующегося в обязательном порядке в качестве побочного продукта с такой фрагментацией.

[0170] Без ограничения какой–либо теорией, ароматический углерод центральной ариленовой или гетероариленовой группы фрагмента PAB или PAB–типа саморасщепляемой Спейсерной Единицы в Линкерной Единице на основе Расщепляемого Пептида замещен J, где электронодонорный гетероатом в J присоединен к сайту расщепления W в Линкерной Единице на основе Расщепляемого Пептида, при этом электронодонорная способность этого гетероатома ослабляется (т.е. EDG способность маскируется включением фрагмента PAB или PAB–типа саморасщепляемой Спейсерной Единицы в Линкерной Единице на основе Расщепляемого Пептида). Другим необходимым заместителем гетеро(арилена) является необязательно замещенный

бензильный углерод, который присоединен к кватернизированной Единице NAMPT лекарственного средства (D^+), где бензильный углерод присоединен к другому ароматическому атому углерода центрального (гетеро)арилена, где ароматический углерод, несущий аттенуированный электронодонорный гетероатом, находится рядом (то есть с 1,2–отношением) или с двумя дополнительными положениями (то есть с 1,4–отношением) от этого другого ароматического атома углерода.

[0171] Аналогичным образом, в Линкерной единице на основе глюкуронида центральная (гетеро)ариленовая группа фрагмента PAB или PAB–типа ее саморасщепляемой Спейсерной Единицы замещена W' через гликозидную связь, где электронодонорная способность необязательно замещенного гетероатома (E') этой связи ослаблена (то есть EDG способность маскирована в результате включения фрагмента PAB или PAB–типа саморасщепляемой Спейсерной Единицы в Линкерную Единицу на основе глюкуронида). Другими требуемыми заместителями гетеро(арилена) являются: (1) остальная часть Линкерной Единицы формулы $–A_a–L_R$ в соединении Линкера Лекарственного средства или $–A_a–L_R–$ в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, где остальная часть Линкерной Единицы присоединена ко второму ароматическому атому углерода центрального (гетеро)арилена, и (2) бензильный углерод, который присоединен к кватернизированной Единице NAMPT Лекарственного средства (D^+), где бензильный атом углерода присоединен к третьему ароматическому атому углерода центрального (гетеро)арилена, где ароматический углерод, несущий гетероатом с ослабленной электронодонорной способностью, примыкает (то есть находится в 1,2–отношении) или расположен через два дополнительных положения (то есть находится в 1,4–отношении) от этого третьего ароматического атома углерода.

[0172] В любом типе Линкерной Единицы гетероатом EDG выбирают таким образом, чтобы при процессинге сайта расщепления в W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы или W' Глюкуронидной Единицы, заменяющей W, электронодонорная способность маскированного гетероатома восстанавливалась, инициируя тем самым 1,4– или 1,6–элиминирование с удалением $–D^+$ в виде соединения NAMPTi из бензильного заместителя. Примерные, но не ограничивающие, саморасщепляемые фрагменты и саморасщепляемая Спейсерная Единица, содержащая такие саморасщепляемые фрагменты, проиллюстрированы вариантами осуществления изобретения.

[0173] "Соединение NAMPTi" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к соединению, способному оказывать терапевтическое действие путем ингибирования внутриклеточной никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPT), которая присутствует в своей ферментативно активной форме в виде гомодимера. Соединение NAMPTi или ее производное, как правило, связывается с узким каналом (15×6 ангстремов) в области контакта между двумя мономерами ферментативно компетентного димера NAMPT, в котором аминокислотные последовательности мономеров расположены антипараллельно

друг к другу, и иногда разделено на четыре компонента: Головная Единица NAMPT (H_N), Донорно–Акцепторная Единица (DA), Соединительная Единица (I_N) и Хвостовая Единица (T_N), которые расположены в приведенном порядке. Как правило, соединение NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N включено в или соответствует по структуре кватернизированной Единице NAMPT Лекарственного средства формулы H_N^+–DA–I_N–T_N, поскольку содержит кватернизированный скелетный атом азота азотсодержащей, частично ненасыщенной гетероциклической или гетероароматической кольцевой системы, включающей H_N^+.

[0174] Соединения NAMPTi, которые могут быть полезными для осуществления изобретения, включают соединения, описанные в Roulston, A. and Shore, G.C. (2016) "New Strategies to maximize therapeutic opportunities for NAMPT inhibitors in oncology" Mol. Cell. Oncol. 3(1): e1052180; Sampath, D. eta l. (2015) "Inhibition of nicotinamide phosphoribosyl–transferase (NAMPT) as a therapeutic strategy" Pharmacol Ther. 151: 16–31; Zak, M. et al. (2015) "Identification of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) transferase inhibitors with no evidence of CYP3A4 time–dependent inhibition and improved aqueous solubility" Bioorg. Med. Chem. Lett. 25: 529–541; Giannetti, A.M. et al. (2014) "Fragment–based identification of amides derived from trans–2–(pyridin–3–yl)cyclopropane carboxylic acid as potent inhibitors of human nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)" J. Med. Chem. 57: 770–792; Christensen, M.K. et al. (2013) "Nicotinamide phosphoribosyltransferase inhibitors, design, preparation, and structure–activity relationships" J. Med. Chem. 56: 9071–9088; Dragovich, P.S. et al. "Fragment–based design of 3–aminopyridine–derived amides as potent inhibitors of human nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)" Bioorg. Med. Chem. Lett. 24: 954–962; Zheng, X. (2013) "Structure–based discovery of novel amide–containing nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors" J. Med. Chem. 56: 6413–6433; Galli, U. et al. (2013) "Medicinal chemistry of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors" J. Med. Chem. 56: 6279–6296; Gunzner–Toste, J. et al. (2013) "Discovery of potent and efficacious urea–containing nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors with reduced CYP2C9 inhibition properties" Bioorg. Med. Chem. Lett. 23: 3531–3538; You, H. et al. (2011) "Design, synthesis and X–ray crystallographic study of NAmPRTase inhibitors as anti–cancer agents" Eur. J. Med. Chem. 46: 1153–1164; Lockman, J.W. et al. (2010) "Analogues of 4–[(7–bromo–2–methyl–4–oxo–3H–quinazolin–6–yl)methylprop–2–ynylamino]–N–(3–pyridylmethyl)–benzamide (CB–30865) as potent inhibitors of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)" J. Med. Chem. 53: 8734–8746; Colombano, G. et al. "A novel potent nicotinamide phosphoribosyltransferase inhibitor synthesized by click chemistry" J. Med. Chem. 53: 616–623; Galli, U. et al. (2008) "Synthesis and biological evaluation of isosteric analogues of FK866, an inhibitor of NAD salvage" ChemMedChem 3: 771–779, структуры которых прямо включены в настоящий документ посредством отсылки.

[0175] "Кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к компоненту конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или соединения

Линкера Лекарственного средства, который ковалентно присоединен к Линкерной единице конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или соединения Линкера Лекарственного средства через четвертичный атом азота кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) и высвобождается из такого конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или соединения Линкера Лекарственного средства в виде соединения NAMPTi после необходимого ферментативного или неферментативного воздействия на Линкерную единицу для активации ее саморасщепляющейся Спейсерной Единицы, при этом атом азота больше не является кватернизированным.

[0176] "Головная Единица NAMPT" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к компоненту соединения NAMPTi, который ковалентно присоединен или включает, по меньшей мере частично, Донорно–акцепторную Единицу такого соединения и способен взаимодействовать с участком связывания ферментативно компетентной NAMPT, который обычно занят никотинамидом перед его ферментативным превращением в никотинамидмононуклеотид (НМН), и, как правило, является C_5–C_{24} гетероарилом или частично ненасыщенным или частично ароматическим C_8–C_{24} гетероциклилом, необязательно замещенным, которые состоят из необязательно замещенной 5– или 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы, скелетный атом азота которой в некоторых аспектах является сайтом кватернизации кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства, которая включает или соответствует соединению NAMPTi.

[0177] В таких аспектах, в которых Головная Единица NAMPT (H_N) включает, по меньшей мере, часть Донорно–акцепторной (DA) Единицы, такое включение, как правило, имеет форму 5– или 6–членной гетероароматической или частично ароматической, или частично ненасыщенной экзоциклической кольцевой системы, конденсированной с необязательно замещенной 5– или 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системой H_N, в которой Единица DA формально циклизирована, по меньшей мере частично, обратно со смежным скелетным атомом углерода этой кольцевой системы, с определением Единицы H_N–DA. Как правило, в таких случаях, когда H_N является 6–членной азотсодержащей, необязательно замещенной гетероароматической кольцевой системой, циклизация DA обратно с этой кольцевой системой дает фрагмент H_N–конденсированной DA в форме частично или полностью ароматической 6,5– или 6,6–конденсированной кольцевой системы.

[0178] В некоторых аспектах Единица H_N способна к взаимодействию с Phe 193 на одном мономере NAMPT и/или Tyr 18' другого мономера, когда эти мономеры образуют ферментативно компетентный гомодимер NAMPT, и где каждый мономер NAMPT имеет аминокислотную последовательность Референсной последовательности NCBI NP_005737.1. Такое взаимодействие, как правило, происходит посредством π–π стэкинг–взаимодействия со смещением с одной или обеими ароматическими боковыми цепями этих двух аминокислотных остатков. Азотсодержащий C_5–C_{24} гетероарил или частично ненасыщенный C_9–C_{24} гетероциклил, как правило, являются слабоосновными или

остаются незаряженными при нормальных физиологических условиях. Соответственно, Единица H_N, как правило, имеет pKa в пределах от приблизительно –2 до приблизительно 7 и включает пиридиновый миметик, как описано в настоящем документе. Эти и другие Единицы H_N далее описаны в вариантах осуществления изобретения.

[0179] "Кватернизированная Головная Единица NAMPT" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к компоненту кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства, которая ковалентно присоединена или включает, по меньшей мере частично, Донорно–акцепторную Единицу такого соединения, и при высвобождении из соединения Линкера Лекарственного средства или конъюгата Лиганда–Лекарственного средства превращается в Головную Единицу NAMPT соединения NAMPTi, способную взаимодействовать со сайтом связывания ферментативно компетентного гомодимера NAMPT, который обычно занят никотинамидом до его ферментативного превращения в никотинамидмононуклеотид (НМН). В некоторых аспектах кватернизация скелетного атома азота 5– или 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы H_N или HN–DA– приводит к H_N^+ или H_N^+–DA–, в которых сохраняется ароматичность этой гетероароматической кольцевой системы. В других аспектах такая кватернизация, которая приводит к кватернизированной Головной Единице NAMPT (H_N^+), нарушает ароматичность H_N с образованием частично ненасыщенной гетероциклической кольцевой системы, однако при высвобождении из соединения Линкера Лекарственного средства или конъюгата Лиганда–Лекарственного средства ароматичность восстанавливается. В других аспектах слабоосновный скелетный атом азота пиридинового фрагмента пиридинового миметика является сайтом кватернизации кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства.

[0180] "Пиридиновый миметик" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к Головной Единице NAMPT (H_N), в которой необязательно замещенный C_5–C_{24} гетероарил или частично ароматический или ненасыщенный C_8–C_{24} гетероциклил имеет скелетный ароматический атом азота с pKa в пределах от приблизительно –2 до приблизительно 7 и не имеет никаких других атомов азота с pKa больше 7, и поэтому является слабоосновным и способен взаимодействовать с никотинамид–связывающим участком ферментативно компетентного гомодимера NAMPT посредством взаимодействий, которые включают взаимодействия, обусловленные пиридиновой группой никотинамида. Пиридиновые миметики в качестве Единиц H_N включают пиридин–3–ил и пиридин–4–ил, которые необязательно замещены и/или необязательно сконденсированы с необязательно замещенный C_5 гетероарилом или C_6 гетеро(арилом) в соответствующих случаях, где пиридинил присоединен к Донорно–акцепторной Единице (DA) через скелетный ароматический атом углерода этого фрагмента с необязательной циклизацией обратно со смежным скелетным ароматическим атомом углерода. Такие и другие пиридиновые миметики и их соответствующие кватернизированные Единицы NAMPT Лекарственного

средства также описаны в вариантах осуществления изобретения.

[0181] В некоторых аспектах DA необязательно циклизируется обратно в пиридиновый миметик, который обычно состоит из ароматической 6–членной азотсодержащей кольцевой системы, по соседнему скелетному атому углерода этой кольцевой системы формально через гетероатом DA или через гетероатом кислорода, серы или азота, необязательно замещенный, который введен между H_N и DA. В любом случае, в результате этой формальной циклизации, по меньшей мере, часть Донорно–акцепторной (DA) единицы включается в H_N, как правило, в форме необязательно замещенной 5–членной гетероароматической кольцевой системы или необязательно замещенной 6–членной неароматической кольцевой системы с определением H_N–DA, обычно имеющей полностью ароматическую 6,5–конденсированную кольцевую систему или частично ароматическую 6,6–конденсированную кольцевую систему, которая необязательно замещена. В этих случаях необязательно замещенный гетероатом, введенный для этой формальной циклизации, включает –O–, $S(=O)_{0–2}$ и формулу –N(R)–, где R является водородом, необязательно замещенным алкилом, необязательно замещенным C_6–C_{24} арилом и необязательно замещенным C_5–C_{24} гетероарилом. В других аспектах эта Единица необязательно циклизируется обратно в пиридиновый миметик, который обычно включает необязательно замещенную 6–членную азотсодержащую гетероароматическую кольцевую систему, по соседнему скелетному атому углерода этой кольцевой системы через необязательно замещенный метилен, введенный между H_N и DA. Эта формальная циклизация также приводит к частичному включению Донорно–акцепторной (DA) Единицы в H_N, но обычно это происходит в форме необязательно замещенной неароматической 5–членной кольцевой системы с определением H_N–DA, который обычно содержит необязательно замещенную, частично ароматическую 6,5–конденсированную кольцевую систему.

[0182] "Донорно–Акцепторная Единица NAMPT" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к компоненту соединения NAMPTi или кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+), который связан с или включен, по меньшей мере частично, в Головную Единицу NAMPT (H_N) или кватернизированную Головную Единицу NAMPT (H_N^+) D^+ этого соединения, а также связан с соединительной Единицей (I_N). Комбинации H_N/H_N^+ и DA с или без указанного включения в результате формальной циклизации представлены формулой H_N–DA или H_N^+–DA. Донорно–акцепторная (DA) Единица состоит из необязательно замещенной функциональной группы донора или акцептора водородной связи, где гетероатом такой функциональной группы присоединен к H_N/H_N^+, или DA является органическим фрагментом, состоящим из такой функциональной группы, где атом углерода такого органического фрагмента ковалентно связан с H_N/H_N^+, который в некоторых аспектах является атомом углерода, к которому присоединена функциональная группа донор или акцептор водородной связи. В таких аспектах происходит присоединение гетероатома или атома углерода DA к скелетному ароматическому атому

углерода в положении 2 или 3 5–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы, включающей H_N/H_N^+, или в положении 3 или 4 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы, из которой состоит H_N, или в положении 3 или 4 6–членной кватернизированной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы, из которой состоит H_N^+.

[0183] В некоторых аспектах ароматизация гетероароматической кольцевой системы, из которой состоит H_N, сохраняется при кватернизации с необязательной формальной циклизацией Донорно–акцепторной Единицы (DA) обратно с соседним скелетным атомом углерода любой азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы, из которой состоит H_N/H_N^+, через гетероатом DA или необязательно замещенный неароматический атом углерода или введенный необязательно замещенный атом азота, кислорода или серы, или в положении 3 или 4 6–членной кватернизированной азотсодержащей частично ненасыщенной гетероциклической кольцевой системы, из которой состоит H_N^+. В других аспектах, в которых происходит формальная циклизация Донорно–акцепторной Единицы (DA), ароматизация гетероароматической кольцевой системы H_N при кватернизации нарушается.

[0184] В одном из аспектов указанная формальная циклизация обычно относится к необязательно замещенной 6–членной азотсодержащей кольцевой системе, в состав которой входит H_N/H_N^+, с определением фрагмента H_N–DA или H_N^+–DA, обычно содержащего необязательно замещенную, частично ароматическую или полностью ароматическую конденсированную 6,5– или 6,6–кольцевую систему. В этих аспектах указанное связывание DA с H_N–DA относится к скелетному атому азота 5– или 6–членной азотсодержащей ароматической кольцевой системы, и где указанная необязательная циклизация DA до H_N–DA обычно происходит с соседним атомом углерода 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы. В любом из представленных выше аспектов формальной циклизации DA в H_N–DA указанная формальная циклизация происходит по существу с сохранением способности образования водородных связей донорной или акцепторной функциональной группой DA, существовавшей до этой циклизации.

[0185] В некоторых аспектах донорная или акцепторная функциональная группа, образующая водородную связь, является или состоит из необязательно замещенной амидной функциональной группы, при этом DA способна взаимодействовать на участке связывания никотинамида с одним или более такими же взаимодействиями, что и амидная функциональная группа никотинамида, и, таким образом, способна взаимодействовать с Ser 275 NAMPT мономера ферментативно компетентного гомодимера NAMPT, где каждый мономер NAMPT имеет аминокислотную последовательность референсной последовательности NCBI NP_005737.1. Такое взаимодействие обычно происходит с гидроксильной боковой цепью этого аминокислотного остатка посредством образования водородной связи и/или способно взаимодействовать с одним или более аминокислотными остатками, выбранными из группы, состоящей из Asp 219, Ser 241 и

Val 242, либо непосредственно путем образования водородной связи, либо опосредованно через сеть(и) водородных связей с участием молекул воды. Такие и другие Единицы DA дополнительно описаны в вариантах осуществления изобретения.

[0186] "Акриламидный донор–акцептор" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к подгруппе Донорно–акцепторных Единиц (DA) в соединении NAMPTi или к кватернизированной Единице NAMPT Лекарственного средства (D^+), включающей или соответствующей этому соединению NAMPTi, содержащему необязательно замещенный C_2–C_{20} алкенилен, в котором один из sp^2 атомов углерода, определяющий его, как алкениленовый фрагмент, связан с карбонильным углеродом необязательно замещенной амидной функциональной группы, атом азота которой является сайтом присоединения к Соединительной Единице NAMPT (I_N), и в которой другой sp^2 углерод алкениленовой группы, который расположен удаленно по отношению к амидной функциональной группе, является сайтом ковалентного присоединения этой DA Единицы к необязательно замещенной 5– или 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системе, из которой состоит H_N/H_N^+, и в которой ароматичность H_N сохраняется при кватернизации, или к необязательно замещенной 6–членной кватернизированной азотсодержащей частично ненасыщенной или ароматической кольцевой системе, из которой состоит H_N^+, и в которой ароматичность H_N при кватернизации нарушается.

[0187] Когда акриламидная DA Единица формально циклизируется, по меньшей мере частично, обратно с соседним скелетным атомом углерода необязательно замещенной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы H_N, это обычно происходит с 6–членной гетероароматической кольцевой системой, в которую H_N входит через атом углерода sp^2 алкениленового фрагмента, ближнего к амидной функциональной группе, через гетероатом кислорода, серы или азота, необязательно замещенный, введенный между этим ближним sp^2 атомом углерода и соседним атомом углерода, с образованием 5–членной гетероароматической кольцевой системы, конденсированной с 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системой H_N. Биоизостеры таких Донорно–акцепторных Единиц включены в определение акриламидной Донорно–акцепторной Единицы и представляют собой органический фрагмент, который стерически и функционально эквивалентен такому типу DA Единицы, объединяющей единицы HN/H_N^+ и I_N, с сохранением при этом множества взаимодействий, относящихся к амидной функциональной группе исходной структуры на границе контакта мономеров ферментативно компетентного гомодимера NAMPT.

[0188] "Никотинамидный миметик" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к H_N–DA– соединения NAMPTi или H_N^+–DA– кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+), включающей или соответствующей такому соединению, в котором DA связана с Соединительной Единицей такого соединения, и в котором H_N является пиридиновым миметиком, и H_N^+ является его кватернизированным вариантом, при этом DA связана с

положением 3 по отношению к слабоосновному скелетному атому азота пиридинового миметика, которое в некоторых аспектах является сайтом кватернизации в кватернизированной Единице NAMPT Лекарственного средства, и где пиридиновый миметик H_N и функциональная группа донор или акцептор водородной связи в DA в высвободившемся соединении NAMPTi способны взаимодействовать на участке связывания никотинамида ферментативно компетентного гомодимера NAMPT с одним или более таких же взаимодействий, что и пиридиновые и амидные функциональные группы никотинамида, как описано ранее, когда D^+ высвобождается в виде соединения NAMPTi.

[0189] "Хвостовая Единица NAMPT" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к компоненту соединения NAMPTi или кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+), включающей или соответствующей этому соединению, который связан с Соединительной Единицей (I_N) этого соединения. В некоторых аспектах T_N является или состоит из необязательно замещенного амино–спиртового остатка или необязательно замещенного карбоксильно–спиртового остатка, атом азота аминогруппы или карбонильный углерод которого связан с I_N или остальной частью T_N, которая связана с I_N. В других аспектах T_N является или состоит из необязательно замещенного бензамидного фрагмента, амидный атом азота которого связан с I_N или с остальной частью T_N, которая связана с I_N, с необязательной циклизацией этого атома обратно с I_N или с остальной частью T_N, в которой любая необязательная циклизация включена в формулу I_N–T_N. В других аспектах T_N является или состоит из арильного или биарильного фрагмента. T_N арильные фрагменты включают фрагменты, содержащие либо C_6–C_{24} арилен, либо C_5–C_{24} гетероарилен, и T_N биарильные фрагменты включают фрагменты, содержащие независимо выбранные C_6–C_{24} арилены или C_5–C_{24} гетероарилены или их комбинацию. В любом из представленных выше аспектов, в которых остальная часть T_N связана с I_N, эта остальная часть обычно является необязательно замещенным C_2–C_{20} гетероалкиленом или необязательно замещенным C_3–C_{20} гетероцикло или их комбинацией, более типично C_2–C_7 гетероалкиленом или C_5–C_6 гетероцикло или их комбинацией. В этих аспектах C_3–C_{20} гетероцикло или C_5–C_6 гетероцикло обычно является насыщенным или частично ненасыщенным. В некотором аспекте T_N замещен полярной функциональной группой, такой как –OH или $–NH_2$, которая выступает в доступное для растворителя пространство и, в некоторых случаях, может участвовать в образовании водородных связей в связывающем кармане ферментативно компетентного гомодимера NAMPT.

[0190] В некоторых аспектах, T_N или $–I_N–T_N$ способен участвовать в одном или более взаимодействиях с областью гидрофобной впадины, сформированной Ile 309, Pro 307, Val 350, Ile 378 и Ala 379, и/или способен взаимодействовать с одним или более аминокислотными остатками, выбранными из группы, состоящей из Tyr 188, Lys 189, Ala 379, Asn 377, Glu 376, Val 350, Arg 349 и Pro 307 мономера NAMPT ферментативно компетентного гомодимера NAMPT, где каждый мономер NAMPT имеет

аминокислотную последовательность Референсной последовательности NCBI NP_005737.1. Такие и другие Единицы T_N также описаны в вариантах осуществления изобретения.

[0191] "Соединительная Единица NAMPT" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к компоненту соединения NAMPTi или его производного, или кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства такого соединения или производного, которая соединяет его Донорно–акцепторную (DA) и Хвостовую (T_N) Единицы. В некоторых аспектах I_N обычно участвует во взаимодействиях Ван–дер–Ваальса с гидрофобными аминокислотами боковых цепей, которые формируют канал в области между DA и Хвостовой Единицей и позволяют Хвостовой Единице участвовать в одном или более из вышеуказанных взаимодействий с закреплением соединения NAMPTi в интерфейсе димера. Как правило, длину Соединительной Единицы также выбирают так, чтобы обеспечить выход T_N в доступное для растворителя пространство при связывании соединения NAMPTi с ферментативно компетентным гомодимером NAMPT. Для этой цели I_N обычно содержит или состоит из гидрофобного остатка, выбранного из группы, состоящей из C_1–C_8 алкилена, C_6–C_{24} арилена или их комбинации, в которых конец гидрофобного остатка, расположенный удаленно от сайта присоединения к H_N–DA, необязательно функционализирован для присоединения к Единице T_N. Эти функциональные группы включают –O–, $–S(=O)_{1,2}$ и –C(=O)–. В других аспектах I_N дополнительно состоит из необязательно замещенного C_2–C_{12} гетероалкилена или необязательно замещенного C_5–C_{20} гетероцикло, которые в некоторых аспектах необязательно функционализированы для ковалентного присоединения к T_N. Хотя гидрофобный остаток I_N может быть способен к гидрофобным взаимодействиям в интерфейсе ферментативно компетентного димера между двумя мономерами NAMPT, такие взаимодействия могут не оказывать существенного влияния при связывании соединения NAMPTi с ферментом, поэтому способность I_N в высвобожденной кватернизированной Единице NAMPT Лекарственного средства к этим взаимодействиям в некоторых аспектах считается необязательной. Единицы I_N также описаны в вариантах осуществления изобретения.

[0192] "Гемобластоз" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к опухоли из клеток крови, которая происходит из клеток лимфоидной или миелоидной происхождения и синонимична термину "жидкостная опухоль". Гемобластозы могут подразделяться на классы медленно прогрессирующих, умеренно агрессивных или высокоагрессивных.

[0193] "Лимфома" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к гемобластозу, который обычно развивается из гиперпролиферирующих клеток лимфоидного происхождения. Лимфомы иногда подразделяют на два основных типа: лимфома Ходжкина (ЛХ) и неходжкинская лимфома (НХЛ). Лимфомы также могут подразделяться в соответствии с нормальным типом клеток, которые больше всего напоминают раковые клетки в соответствии с

фенотипическими, молекулярными или цитогенными маркерами. Подтипы лимфом в соответствии с этой классификацией включают, без ограничения, новообразования из зрелых В–клеток, зрелых Т–клеток и естественных киллерных клеток (NK–клеток), лимфому Ходжкина и ассоциированные с иммунодефицитом лимфопролиферативные нарушения. Подтипы лимфом включают лимфобластные лимфомы из предшественников Т–клеток (иногда называемые лимфобластными лейкозами, поскольку Т–клеточные лимфобласты образуются в костном мозге), фолликулярную лимфому, диффузную В–крупноклеточную лимфому, мантийноклеточную лимфому, В–клеточную хроническую лимфоцитарную лимфому (иногда называемую лейкозом из–за поражения периферической крови), MALT–лимфому, лимфому Беркитта, грибовидный микоз и его более агрессивный вариант – болезнь Сезари, периферические Т–клеточные лимфомы без дополнительного уточнения, нодулярный склероз при лимфоме Ходжкина и смешанно–клеточный подтип лимфомы Ходжкина.

[0194] "Лейкоз" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к гемобластозу, который обычно развивается из гиперпролиферирующих клеток миелоидного происхождения, и включает, без ограничения, острый лимфообластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ) и острый моноцитарный лейкоз (ОМоЛ). Другие лейкозы включают волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), Т–клеточный пролимфоцитарный лейкоз (Т–ПЛЛ), лимфолейкоз из больших гранулярных лимфоцитов и Т–клеточный лейкоз взрослых.

[0195] "Гиперпролиферирующие клетки" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относятся к измененным клеткам, которые характеризуются нежелательной клеточной пролиферацией или аномально высоким уровнем или постоянным состоянием деления клеток или другой клеточной активности, которая не характерна или не соответствует активности окружающих нормальных тканей. В некоторых аспектах гиперпролиферирующие клетки являются гиперпролиферирующими клетками млекопитающего. В других аспектах гиперпролиферирующие клетки являются гиперстимулированными иммунными клетками, как определено в настоящем документе, у которых постоянное состояние деления или активации клеток развивается после отмены стимула, который мог первоначально вызывать их изменение с постоянным делением или активацией клеток. В других аспектах гиперпролиферирующие клетки представляют собой трансформированные нормальные клетки или раковые клетки, и их неконтролируемое и прогрессирующее состояние клеточной пролиферации может привести к возникновению опухоли, которая является доброкачественной, потенциально злокачественной (предраковой) или очевидно злокачественной. Условия гиперпролиферации, возникающие в результате перерождения нормальных клеток или раковых клеток, включают, но не ограничиваются такими, которые характеризуются как предраковое состояние, гиперплазия, дисплазия, аденома, саркома, бластома, карцинома, лимфома, лейкоз или

папиллома. Предраковые заболевания обычно определяют как очаги, которые демонстрируют гистологические изменения и связаны с повышенным риском развития рака, а иногда имеют некоторые, но не все, молекулярные и фенотипические свойства, которые характерны при раке. Гормонассоциированные или гормоночувствительные предраковые состояния включают, без ограничения, интраэпителиальную неоплазию предстательной железы (PIN), в частности PIN высокой степени (HGPIN), атипичную мелкоацинарную пролиферацию (ASAP), дисплазию шейки матки и протоковую карциному in situ. Гиперплазия, как правило, относится к пролиферации клеток внутри органа или ткани за границами обычно наблюдаемой картины, что может привести к значительному увеличению органа или образованию или росту доброкачественной опухоли. Гиперплазия включает, без ограничения перечисленным, гиперплазию эндометрия (эндометриоз), доброкачественную гиперплазию предстательной железы и протоковую гиперплазию.

[0196] "Нормальные клетки" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относятся к клеткам, подвергающимся скоординированному делению, связанному с поддержанием целостности клеток нормальной ткани или пополнением циркулирующих лимфатических клеток или клеток крови, что необходимо для регулируемого клеточного обмена или восстановления тканей, вызванного травмой или регулируемым иммунным или воспалительным ответом, возникающим в результате воздействия патогена или другого повреждения клеток, когда спровоцированное клеточное деление или иммунный ответ прекращается после завершения необходимой стабилизации, восполнения клеток или устранения патогена. Нормальные клетки включают нормальные пролиферирующие клетки, нормальные покоящиеся клетки и нормальные активированные иммунные клетки.

[0197] "Нормальные покоящиеся клетки", при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относятся к нераковым клеткам, которые находятся в состоянии покоя G_o и не были стимулированы стрессом или митогеном или являются иммунными клетками, которые обычно неактивны или не были активированы при воздействии провоспалительных цитокинов.

[0198] "Гиперстимулированные иммунные клетки" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относятся к клеткам, участвующим во врожденном или адаптивном иммунитете, характеризующимся патологически стойкой пролиферацией или нарушенным состоянием стимуляции, которое возникает после отмены стимула, который мог изначально вызвать изменение пролиферации или стимуляции, или возникающее в отсутствие какого–либо внешнего поражающего фактора. Часто стойкая пролиферация или нарушенное состояние стимуляции приводят к хроническому состоянию воспаления, характерному для патологического состояния или заболевания. В некоторых случаях стимул, который первоначально мог вызвать изменение пролиферации или стимуляции, не связан с поражением извне, а вызван внутренними факторами, как при аутоиммунном

заболевании. В некоторых аспектах гиперстимулированная иммунная клетка является провоспалительной иммунной клеткой, которая была гиперактивирована в результате длительного воздействия провоспалительных цитокинов.

[0199] В некоторых аспектах изобретения соединение конъюгат Лиганда–Лекарственного средства композиции LDC связывается с антигеном, предпочтительно экспонируемым провоспалительными иммунными клетками, которые патологически пролифирируют или неправильно или постоянно активированы. Такие иммунные клетки включают классически активированные макрофаги или Т–хелперы 1 типа (Th1), которые вырабатывают интерферон гамма (INF–γ), интерлейкин–2 (IL–2), интерлейкин–10 (IL–10) и фактор некроза опухоли бета (ФНО–β), которые являются цитокинами, которые участвуют в активации макрофагов и $CD8^+$ Т–клеток.

[0200] "Гликозидаза" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к белку, способному к ферментативному расщеплению гликозидной связи. Как правило, расщерляемая гликозидная связь присутствует в Глюкуронидной Единице в качестве Расщепляемой Единицы конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или соединения Линкера Лекарственного средства. Иногда гликозидаза, воздействующая на конъюгат Лиганда–Лекарственного средства, присутствует внутриклеточно в гиперпролиферирующих клетках, гиперактивированных иммунных клетках или других измененных клетках, к которым конъюгат Лиганда–Лекарственного средства имеет преимущественный доступ по сравнению с нормальными клетками, что связано с направляющей способностью его Лигандной Единицы. Иногда гликозидаза более специфична в отношении патологических или нежелательных клеток или избирательно секретируется патологическими или нежелательными клетками по сравнению с нормальными клетками, или присутствует в большем количестве около измененных клеток по сравнению с количествами гликозидаза, которые обычно присутствуют в сыворотке предполагаемого субъекта, которому нужно будет вводить конъюгат Лиганда–Лекарственного средства. Как правило, гликозидная связь в Глюкуронидной Единице, которая имеет формулу –W'(Y)–, соединяет аномерный углерод в α– или β–конфигурации углеводного фрагмента (Su) с саморасщепляемой Удлиняющей Единицей (Y) через необязательно замещенный гетероатом (E'), при этом W' представляет собой Su–E'– и подвергается воздействию гликозидазы. В некоторых аспектах E', который образует гликозидную связь с углеводным фрагментом (Su), является фенольным атомом кислорода саморасщепляющегося фрагмента в саморасщепляемой Удлиняющей Единице (Y), таким образом, расщепление гликозидной связи этого соединения вызывает 1,4– или 1,6–элиминирование D^+ в виде соединения NAMPTi.

[0201] "Глюкуронидная Единица" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к компоненту Линкерной Единицы на основе глюкуронида в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства или соединении Линкера Лекарственного средства, который при воздействии гликозидазы высвобождает кватернизированную Единицу Лекарственного средства (D^+),

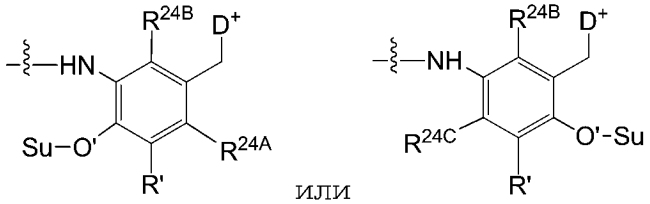
присоединенную к нему, в виде свободного соединения NAMPTi, и представлен общей формулой –Y(W'), где Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, к которой присоединен D^+, и W' является углеводным фрагментом, ковалентно присоединенным к Y через гликозидную связь, которая является сайтом расщепления гликозидазы.

[0202] В некоторых аспектах соединения Линкера Лекарственного средства, содержащие Глюкуронидную Единицу, представлены формулой $L_{SS}–B_b–(A_a–Y_y(W')–D^+)_n$, в которой L_{SS} является $M^1–A_R(BU)–A_O–$ и конъюгаты Лиганда–Лекарственного средства представлены формулой $L–(L_{SS}–B_b–(A_a–Y(W')–D^+)_n)_p$ или $L–(L_S–B_b–(A_a–Y(W')–D^+)_n)_p$, в которой L_{SS} является $M^2–A_R(BU)–A_O$, и L_S является $M^3–A_R(BU)–A_O–$, где A_O является второй необязательной Удлиняющей Единицей, которая в некоторых аспектах служит, по меньшей мере частично, в качестве Усиливающей Гидролиз Единицы (HE), и A является первой необязательной Удлиняющей Единицей, где в некоторых аспектах A или ее субъединица имеет формулу $–L^P(ПЭГ)–$, где $–L^P$ и ПЭГ определены в настоящем документе для параллельных соединительных единиц и ПЭГ Единиц, соответственно; BU является ациклической или циклической Основной единицей, и подстрочные индексы a и b независимо равны 0 или 1, а подстрочный индекс n равен 1, 2, 3 или 4, где B является Разветвляющей Единицей и присутствует, когда подстрочный индекс n равен 2, 3 или 4, при этом подстрочный индекс b равен 1, и где A является первой Удлиняющей Единицей, когда подстрочный индекс a равен 1.

[0203] В некоторых из таких аспектов –Y(W')– имеет формулу (Su–O')–Y–, где Su является углеводным фрагментом, Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, содержащей саморасщепляющийся фрагмент PAB или PAB–типа, связанный гликозидной связью с Su, где O' в качестве E' представляет собой атом кислорода гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства (D^+) связана непосредственно с саморасщепляющимся фрагментом Y через ее четвертичный азот аминогруппы, где Su–O'– присоединена к необязательно замещенному (гетеро)арилену саморасщепляющегося фрагмента Y, и D^+ присоединен к тому (гетеро)арилену через необязательно замещенный бензильный углерод таким образом, что инициируется саморасщепление с высвобождением D^+, с получением свободного соединения NAMPTi. Хотя такие фрагменты –Y(W')– указаны как Глюкуронидные Единицы, Su в W' не ограничиивается остатком глюкуроновой кислоты.

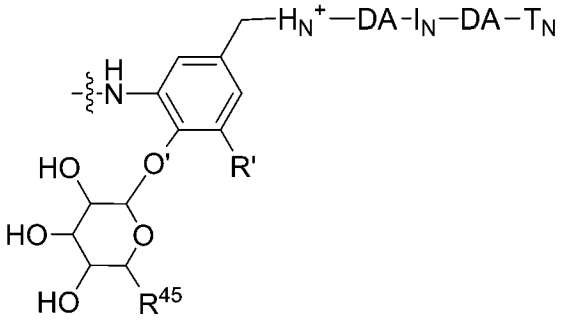
[0204] Как правило, Глюкуронидная Единица, имеющая формулу (Su–O'–Y)– (в которой –O'– представляет собой кислород гликозидной связи, а Su является углеводным фрагментом), представлена следующей структурой, описанной в настоящем документе для саморасщепляемой Спейсерной единицы (Y), в которой E', связанный с центральным (гетеро)ариленовым фрагментом PAB или PAB–типа в Y, является атомом кислорода, причем этот гетероатом связан с углеводным фрагментом (Su) через аномерный атом углерода этого фрагмента.

[0205] В некоторых аспектах такие фрагменты, присоединенные к D^+, включают фрагменты формулы $–(Su–O')–Y–D^+$, имеющие следующую структуру:



[0206] где R^{24A}, R^{24B} и R^{24C} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1–C_6 алкила, C_1–C_6 алкокси, других электронодонорных групп (EDG), и галогена, нитро и других электроноакцепторных групп (EWG), или R^{2A} и R' в левой структуре или R^{24C} и R' в правой структуре вместе с ароматическим углеродом, к которому они присоединены, определяют бензо–конденсированный C_5–C_6 карбоцикл и выбраны так, чтобы электронодонорная способность фенольного –OH, высвобождаемого из гликозидной связи в результате ферментативного действия гликозидазы, чувствительность к селективному расщеплению гликозидазой и стабильность промежуточноно имино–хинонметида, получаемого в результате фрагментации при 1,4– или 1,6–элиминировании, были уравновешены со способностью отщепления D^+, чтобы могло произойти соответственно эффективное высвобождение соединения NAMPTi или производного. Фрагменты (Su–O')–Y– в показанных выше структурах являются репрезентативными Глюкуронидными Единицами формулы –Y(W')–. Если гликозидная связь соединена с глюкуроновой кислотой, то гликозидаза, способная производить ферментативное расщепление такой гликозидной связи, является глюкуронидазой.

[0207] В некоторых из тех аспектов –(Su–O')–Y–D^+ имеет следующую структуру:



,

[0208] где H_N^+ является сайтом кватернизации и соответствует или включает H_N соответствующего или включенного соединения NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N; R^{45} является –OH или $–CO_2H$, и остальные переменные группы являются такими, как определено для соединений NAMPTi и кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства. Дополнительные описания таких и других Глюкуронидных Единиц представлены в вариантах осуществления изобретения.

[0209] "Углеводный фрагмент" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к одновалентному радикалу моносахарида, имеющего эмпирическую формулу $C_m(H_2O)_n$, где n равно m, содержащего альдегидную группу в форме гемиацеталя, или его производного, в котором фрагмент CH_2OH в этой формуле был окислен до карбоновой кислоты (например, глюкуроновой кислоты в результате окисления группы CH_2OH в глюкозе). Как правило, углеводный

фрагмент (Su) является одновалентным радикалом циклической гексозы, такой как пираноза, или циклической пентозы, такой как фураноза. Обычно, пиранозой является глюкуронид или гексоза в β–D конформации. В некоторых случаях пираноза является β–D–глюкуронидным фрагментом (т.е., β–D–глюкуроновой кислотой, связанной с саморасщепляемым фрагментом саморасщепляемой Спейсерной единицы через гликозидную связь, которую может расщеплять β–глюкуронидаза). В некоторых случаях углеводный фрагмент не замещен (например, является природной циклической гексозой или циклической пентозой). В других случаях углеводный фрагмент может быть β–D–глюкуронидным производным, например, глюкуроновой кислотой, в которой одна или более, как правило, 1 или 2 ее гидроксильных группы независимо замещены фрагментами, выбранными из группы, состоящей из галогена и C_1–C_4 алкокси.

[0210] "Протеаза" при использовании в настоящем документе, если иное не указано или не следует из контекста, относится к белку, способному производить ферментативное расщепление карбонил–азотной связи, такой как амидная связь, обычно присутствующая в пептиде. Протеазы подразделяются на шесть основных классов: сериновые протеазы, треониновые протеазы, цистеиновые протеазы, глутаминовые протеазы, аспарагиновые протеазы и металлопротеазы, называемые так по каталитическому остатку в активном сайте, который в первую очередь ответственен за расщепление карбонил–азотной связи их субстрата. Протеазы оличаются различной специфичностью, которая зависит от идентичности остатков на N–концевой и/или C–концевой стороне карбонил–азотной связи.

[0211] Когда W представляет собой Пептидную Расщепляемую Единицу, связанную с саморасщепляемым Спейсером (Y) в Формуле 1, Формуле 1a, Формуле 1b, Формуле I, Формуле Ia или Формуле Ib через амидную или другую карбонил–азотсодержащую функциональную группу, расщепляемую протеазой, сайт расщепления которой часто ограничен такими сайтами, которые распознают протеазы, присутствующие в измененных клетках, которые включают гиперпролиферирующие клетки и гиперстимулированные иммунные клетки, или в клетках, специфичных для окружения, в котором присутствуют такие измененные клетки. В этих случаях протеаза может преимущественно присутствовать или не присутствовать или обнаруживаться на более высоком уровне в клетках, которые служат мишенями конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, содержащего такую Пептидную Расщепляемую Единицу, поскольку она будет иметь меньший доступ к клеткам, которые не имеют молекулу–мишень или имеют недостаточное число копий молекулы–мишени, на которую направлена его Лигандная Единица, чтобы оказывать нежелательное воздействие из–за иммунологически специфического захвата конъюгата. В других случаях протеаза преимущественно выводится измененными клетками или клетками в окружении, в котором присутствуют эти измененные клетки, по сравнению с нормальными клетками или в сравнении с типичным окружением, в котором присутствуют эти нормальные клетки в отсутствие измененных клеток. Таким образом, в тех случаях, когда протеаза

выводится, обычно требуется, чтобы протеаза присутствовала преимущественно или в большем количестве в непосредственной близости от клеток, на которые направленно воздействует конъюгат Лиганда–Лекарственного средства, по сравнению с нормальными клетками, удаленными от участка локализации измененных клеток.

[0212] При включении в композицию конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, пептид, который содержит W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы, и который связан с Y через углерод–азотную связь, будет представлять собой последовательность распознавания протеазы, которая расщепляет эту связь, что приводит к фрагментации Линкерной Единицы, в результате чего происходит высвобождение соединения NAMPTi из соединения Конъюгата композиции. В некоторых случаях последовательность распознавания селективно распознается с целью надлежащей доставки соединения NAMPTi к требуемому сайту действия внутриклеточной протеазы, присутствующей в измененных клетках, к которым конъюгат Лиганда–Лекарственного средства имеет преимущественный доступ по сравнению с нормальными клетками благодаря направленному взаимодействию с измененными клетками своей Лигандной Единицы, или преимущественно продуцируемой измененными клетками по сравнению с нормальными клетками, удаленными от измененных клеток. В некоторых аспектах пептид устойчив к циркулирующим протеазам, чтобы свести к минимуму преждевременное высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi и, таким образом, уменьшает нежелательную системную экспозицию высвобождаемого соединения. В некоторых из этих аспектов пептид будет содержать одну или более не встречающихся в природе или неклассических аминокислот в своей последовательности, чтобы обладать такой устойчивостью. В этом и других аспектах амидная связь, которую специфично расщепляет протеаза, синтезируется или присутствует в измененной клетке и в некоторых случаях является анилидной связью, где азот этого анилида становится электронодонорным гетероатомом (то есть J) саморасщепляемого фрагмента, имеющего одну из структур, определенных ранее для таких фрагментов. Таким образом, действие протеазы на такую пептидную последовательность в Пептидной Расщепляемой Единице приводит к высвобождению кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства в виде соединения NAMPTi при фрагментации Линкерной Единицы, происходящей путем 1,4 или 1,6–элиминирования через центральный (гетеро)ариленовый фрагмент саморасщепляемой Спейсерной Единицы PAB или PAB–типа.

[0213] Регуляторные протеазы, как правило, локализованы внутриклеточно и требуются для регуляции клеточных процессов, включающих поддержание клеток, пролиферацию или другую внутриклеточную активность, которая в измененных клетках иногда становится аберрантной или нарушается. В некоторых случаях, когда W направлен на протеазу, преимущественно присутствующей внутриклеточно по сравнению с ее внеклеточным присутствием, такая протеаза, как правило, является регуляторной протеазой. В некоторых случаях такие протеазы включают катепсины. Катепсины включают сериновые протеазы Катепсин A, Катепсин G, аспарагиновые протеазы

Катепсин D, Катепсин E, и цистеиновые протеазы Катепсин B, Катепсин C, Катепсин F, Катепсин H, Катепсин K, Катепсин L1, Катепсин L2, Катепсин O, Катепсин S, Катепсин W и Катепсин Z.

[0214] В других случаях, когда W является Пептидной Расщепляемой Единицей, направленной на протеазу, которая избирательно распределена внеклеточно вблизи измененных клеток, таких как гиперпролиферирующие или гиперстимулированные иммунные клетки, по сравнению с нормальными клетками, удаленными от измененных клеток, такое распределение происходит из–за преимущественной секреции измененными клетками или соседними клетками, секреция протеазы которыми специфична для окружения гиперпролиферирующих или гиперстимулированных иммунных клеток. В некоторых из таких случаев протеаза является металлопротеазой. Как правило, такие протеазы участвуют в ремоделировании тканей, которое способствует инвазивности гиперпролиферирующих клеток или нежелательному накоплению гиперактивированных иммунных клеток, что часто приводит к дальнейшему привлечению таких клеток.

[0215] "Внутриклеточно расщепляемый", "внутриклеточное расщепление" и подобные термины, используемые в настоящем документе, относятся к метаболическому процессу или реакции в клетке–мишени, проходящих с участием конъюгата Линкера–Лекарственного средства и т.п., в результате чего происходит разрыв ковалентного связывания через его Линкерную Единицу между кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства и Лигандной Единицей конъюгата, что приводит к высвобождению D^+ в виде соединения NAMPTi в клетке–мишени.

[0216] "Биодоступность", если иное не указано или не следует из контекста, относится к системной доступности (т.е. уровням в крови/плазме) данного количества лекарственного средства, введенного пациенту. Биодоступность является абсолютным термином, который означает измерение времени (скорости) и общего количества (степени) лекарственного средства, которое достигает системного кровотока из введенной лекарственной формы.

[0217] "Субъект", если иное не указано или не следует из контекста, относится к человеку, не относящемуся к человеку примату или млекопитающему, имеющему гиперпролиферативное, воспалительное или иммунологическое нарушение или другое нарушение, которое может быть связано с измененными клетками, или подверженному такому нарушению, которому может принести пользу введение эффективного количества конъюгата Лиганда–Лекарственного средства. Неограничивающие примеры субъекта включают человека, крысу, мышь, морскую свинку, обезьяну, свинью, козу, корову, лошадь, собаку, кошку, птицу и домашнюю птицу. Как правило, субъект является человеком, не относящимся к человеку приматом, крысой, мышью или собакой.

[0218] "Ингибировать", "ингибирование" и подобные термины, если иное не указано или не следует из контекста, означают уменьшение на измеримую величину или полное предотвращение нежелательной активности или неблагоприятного исхода. В некоторых аспектах неблагоприятный исход или активность связаны с измененными

клетками и включают в себя гиперпролиферацию или гиперстимуляцию или другую дерегулированную клеточную активность, являющуюся первопричиной патологического состояния. Ингибирование такой дерегулированной клеточной активности конъюгатом Лиганда–Лекарственного средства обычно определяют в сравнении с необработанными клетками (контрольно обработанными растворителем) в подходящей тест–системе, такой как культура клеток (in vitro) или на ксенотрансплантатной модели (in vivo). Как правило, в качестве отрицательного контроля используют конъюгат Лиганда–Лекарственного средства, который направлен на антиген, отсутствующий или имеющий низкое число копий на измененных клетках, представляющих интерес, или имеет Лигандную Единицу на основе белка, такую как антитело, которое генетически сконструировано так, что оно не распознает ни один известный антиген.

[0219] Термин "терапевтически эффективное количество", если иное не указано или не следует из контекста, относится к количеству соединения NAMPTi или конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, содержащего кватернизированную Единицу NAMPT Лекарственного средства, эффективного для лечения заболевания или нарушения у млекопитающего. В случае рака терапевтически эффективное количество соединения NAMPTi или конъюгата Лиганда–Лекарственного средства может уменьшать количество раковых клеток; уменьшать размер опухоли, ингибировать (то есть замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы, ингибировать (то есть замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли, ингибировать до некоторой степени рост опухоли и/или ослаблять до некоторой степени один или более симптомов, связанных с раком. В той степени, в которой соединение NAMPTi или конъюгат Лиганда–Лекарственного средства могут ингибировать рост и/или убивать существующие раковые клетки, они могут быть цитостатическими или цитотоксическими. Для лечения рака эффективность, например, может быть измерена путем оценки времени до прогрессирования заболевания (TTP), определения процента пацентов с объективным ответом (RR) и/или общей выживаемости (OS).

[0220] В случае иммунных нарушений, вызванных гиперстимулированными иммунными клетками, терапевтически эффективное количество лекарственного средства может уменьшать количество гиперстимулированных иммунных клеток, степень их стимуляции и/или инфильтрации в другие нормальные ткани и/или облегчать в некоторой степени один или более симптомов, связанных с дерегуляцией иммунной системы, вызванной гиперстимулированными иммунными клетками. В случае иммунных нарушений, вызванных гиперстимулированными иммунными клетками, эффективность можно, например, измерять путем оценки одного или более суррогатных маркеров воспаления, включающих уровни одного или более цитокинов, такие как уровни IL–1β, ФНОα, INFγ и MCP–1, или количество классически активированных макрофагов.

[0221] В некоторых аспектах изобретения соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства связывается с антигеном на поверхности клетки–мишени (т.е.

измененной клетки, такой как гиперпролиферирующая клетка или гиперстимулированная иммунная клетка), и соединение Конъюгата затем попадает внутрь клетки–мишени путем рецептор–опосредованного эндоцитоза. Попав внутрь клетки, одна или более Расщепляемых Единиц в Линкерной Единице конъюгата расщепляются, что приводит к высвобождению кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi. Высвобождаемое таким способом соединение затем может свободно мигрировать в цитозоль и индуцировать цитотоксическую или цитостатическую активность или, в случае гиперстимулированных иммунных клеток, может альтернативно ингибировать передачу провоспалительных сигналов. В другом аспекте изобретения кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства (D^+) высвобождается из соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства вне клетки–мишени, но в непосредственной близости от клетки–мишени, при этом образующееся в результате из такого высвобождения соединение NAMPTi может затем проникать в клетку, а не высвобожаться преждевременно в удаленных участках.

[0222] "Носитель", если иное не указано или не следует из контекста, относится к разбавителю, адъюванту или вспомогательному веществу, с которым вводят соединение. Такие фармацевтические носители могут быть жидкостями, такими как вода и масла, включающие масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло. Носителями может быть солевой раствор, гуммиарабик, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный диоксид кремния, мочевина. Кроме того, могут использоваться вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, смазывающие и красящие вещества. В одном варианте осуществления, при введении субъекту, соединение или композиции и фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Вода является примером носителя в случае, когда соединения вводят внутривенно. Растворы хлорида натрия и водные растворы декстрозы и глицерина также могут использоваться в качестве жидких носителей, особенно в случае растворов для инъекций. Подходящие фармацевтические носители также включают вспомогательные вещества, такие как крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, глицерилмоностеарат, тальк, хлорид натрия, сухое снятое молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду и этанол. Настоящие композиции при необходимости также могут содержать небольшие количества смачивающих или эмульгирующих веществ или pH–буферных веществ.

[0223] "Лечить", "лечение" и подобные термины, если из контекста не следует иное, относятся к терапевтическому лечению или профилактическим мерам для предотвращения или уменьшения вероятности рецидива, когда целью является ингибирование или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического изменения или нарушения, таких как развитие или распространение рака или повреждения ткани при хроническом воспалении. Как правило, полезные или требуемые клинические результаты такого терапевтического лечения включают, без ограничения

перечисленными, ослабление симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (т.е. не ухудшающееся) состояние заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, уменьшение тяжести или облегчение патологического состояния и ремиссию (частичную или полную), обнаруживаемую или необнаруживаемую. Термин также может означать увеличение выживаемости или качества жизни субъекта по сравнению с ожидаемой выживаемостью или качеством жизни у субъекта, не получающего лечение. Лица, нуждающиеся в лечении, включают тех, которые уже имеют состояние или нарушение, а также тех, кто предрасположен к возникновению такого состояния или нарушения.

[0224] В контексте рака или патологического состояния, связанного с хроническим воспалением, термин включает любое возможное ингибирование роста опухолевых клеток, раковых клеток или опухоли, ингибирование репликации опухолевых клеток или раковых клеток, ингибирование распространения опухолевых клеток или раковых клеток, уменьшение общей опухолевой нагрузки или уменьшение количества раковых клеток, ингибирование репликации или стимуляции провоспалительных иммунных клеток, ингибирование или уменьшение хронического воспалительного состояния дерегулированной иммунной системы или уменьшение частоты и/или интенсивности обострений у субъектов, имеющих аутоиммунное состояние или заболевание, или уменьшение тяжести одного или более симптомов, связанных с раком или заболеванием или состоянием, вызванным гипериммунным состоянием.

[0225] "Солевая форма" при использовании в настоящем документе, если из контекста не следует иное, относится к заряженному соединению в ионной ассоциации с противокатионом(ами) и/или противоанионами с образованием в результате в целом нейтрального соединения. Таким образом, солевые формы включают протонированную форму соединения в ионной ассоциации с противоанионом. Такие солевые формы могут образовываться в результате взаимодействия основной функциональной группы и кислотной функциональной группы в одном и том же соединении или могут включать введение отрицательно заряженной молекулы, такой как ацетат–ион, сукцинат–ион или другой противоанион. В некоторых аспектах солевая форма соединения образуется при взаимодействии основной или кислотной функциональной группы исходного соединения с внешней кислотой или основанием, соответственно. В других аспектах заряженный атом соединения, который ассоциирован с противоанионом, является постоянным в том смысле, что спонтанная диссоциация с образованием нейтральных форм не может проходить без изменения структурной целостности исходного соединения, как, например, когда атом азота кватернизирован, как проиллюстрировано в случае кватернизированной Единицы Лекарственного средства. Противоион может быть любым заряженным органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует противоположный заряд исходного соединения. Кроме того, соединение в форме соли может иметь более чем один заряженный атом в своей структуре. В случаях, когда множество заряженных атомов исходного соединения являются частью формы соли, эта

соль соединения может иметь множество противоионов. Следовательно, солевая форма соединения может содержать один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

[0226] Солевая форма соединения, не содержащего кватернизированный атом азота, обычно образуется, когда основная функциональная группа соединения, такая как первичная, вторичная или третичная аминогруппа или другая основная аминогруппа, взаимодействует с органической или неорганической кислотой с подходящей pKa для протонирования основной функциональной группы, или когда кислотная функциональная группа соединения с подходящей pK_a, такая как карбоновая кислота, взаимодействует с солью гидроксида, такого как NaOH или KOH, или органическим основанием подходящей силы, таким как триэтиламин, для депротонирования кислотной функциональной группы. В некоторых аспектах соединение в форме соли содержит по меньшей мере одну основную функциональную аминогруппу, и, соответственно, соли присоединения кислоты могут быть образованы с этой аминогруппой, которая включает основную функциональную аминогруппу циклической или ациклической Основной Единицы.

[0227] "Фармацевтически приемлемая соль" при использовании в настоящем документе, если из контекста не следует иное, относится к солевой форме соединения, в которой его противоион является подходящим для введения солевой формы предполагаемому субъекту, и включает неорганические и органические противокатионы и противоанионы. Примеры фармацевтически приемлемых противоанионов для основных функциональных аминогрупп, таких как группы в циклических или ациклических Основных Единицах, включают, без ограничения перечисленными, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, иодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, мезилат, безилат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п–толуолсульфонат и памоат (т.е. 1,1'–метилен–бис–(2–гидрокси–3–нафтоат)).

[0228] Как правило, фармацевтически приемлемая соль выбрана из описанных в P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley–VCH/VHCA, 2002. Выбор соли зависит от свойств, которые должен показать фармацевтический продукт, включая соответствующую водную растворимость при различных значениях pH, в зависимости от предполагаемого пути(ей) введения, кристалличности с параметрами потока и низкой гигроскопичностью (т.е. абсорбция воды в зависимости от относительной влажности), подходящими для обращения, и требуемого срока годности, при определении химической и твердой стабильности, как в лиофилизированной форме в ускоренных условиях (т.е. для определения разложения или изменений в твердом состоянии при хранении в условиях 40°C и 75% относительной влажности).

[0229] "Нагрузка", "нагрузка лекарственного средства", "полезная нагрузка" и

подобные термины, при использовании в настоящем документе, если из контекста не следует иное, относятся к среднему количеству полезных нагрузок ("полезная нагрузка" и "лекарственное средство" используются в настоящем описании попеременно с "биологически активным соединением или его производным") в популяции соединений конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства. Нагрузка лекарственного средства этой композиции, которая также может включать соединения, не имеющие конъюгированного лекарственного средства, характеризуется распределением присоединенных Единиц D^+ или фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства на Лигандную Единицу. Другие соединения могут включать такие соединения Конъюгаты, которые имеют одинаковое количество кватернизированных Единиц NAMPT Лекарственного средства или фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства на Лигандную Единицу, но отличаются сайтами присоединения их соответствующих фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства к Линкерное Единице, а в остальном имеют по существу такую же структуру по отношению к Лигандной Единице, которая в отношении иммуноглобулиновых Лигандных Единиц допускает различия в гликозилировании и мутациях в пептидных последовательностях, как описано ранее. Нагрузка лекарственного средства может составлять от 1 до 24 кватернизированных Единиц NAMPT Лекарственного средства (D^+) или фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства, содержащих от 1 до 4 D^+ на Лигандную Единицу, и иногда именуется как DAR или отношение лекарственного средства к направляющему фрагменту, где направляющий фрагмент конъюгата Лиганда–Лекарственного средства является его Лигандной Единицей.

[0230] Композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, описанные в настоящем документе, обычно имеют значения DAR в пределах от 1 до 24, и в некоторых аспектах в пределах от 1 до приблизительно 10, от приблизительно 2 до приблизительно 8, от приблизительно 2 до приблизительно 6, от приблизительно 2 до приблизительно 5 или от приблизительно 2 до 4. Обычно значения DAR составляют приблизительно 2, приблизительно 4, приблизительно 6, приблизительно 8 или приблизительно 10. Среднее количество конъюгированных молекул лекарственного средства на Лигандную Единицу или значение DAR композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства может быть определено с помощью таких стендартных средств, как УФ/вид спектроскопия, масс–спектрометрия, ИФА и ВЭЖХ. Количественное значение DAR также может быть определено. В некоторых случаях разделение, очистка и анализ гомогенных соединений конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства, имеющих конкретное значение DAR, могут быть выполнены методами с использованием обращенно–фазовой ВЭЖХ или электрофореза. DAR может быть ограничен количеством сайтов присоединения на направляющем средстве, которое должно быть включено в конъюгат Лиганда–Лекарственного средства в качестве его Лигандной Единицы.

[0231] Например, когда направляющим средством является антитело, а сайт

присоединения является атомом серы тиольной функциональной группы цистеина, антитело может иметь только один или несколько сайтов, которые являются достаточно реакционноспособными в отношении малеимидной кольцевой системы M^1–A_R(BU)–содержащего фрагмента, такого как соединение Линкера Лекарственного средства, чтобы они могли подвергаться присоединению Михаэля. В некоторых случаях тиольная функциональная группа цистеина является тиольной группой из остатка цистеина, который участвовал в образовании межцепочечной дисульфидной связи антитела перед восстановлением такой дисульфидной связи. В других случаях тиольная функциональная группа цистеина является группой из остатка цистеина, который не участвовал в образовании межцепочечной дисульфидной связи, но был введен с помощью методов генной инженерии. В некоторых случаях с антителом во время реакции конъюгирования конъюгируется меньшее, чем теоретическое максимальное количество кватернизированных Единиц NAMPT Лекарственного средства или фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства, содержащих такие Единицы.

[0232] **I.** Варианты осуществления

[0233] В настоящем документе предложены композиции и соединения конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства, а также соединения–прекурсоры Линкера Лекарственного средства и их Промежуточные соединения, где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции способно к избирательной доставке соединения NAMPTi к гиперпролиферирующим клеткам, гиперактивированным иммунным клеткам или другим измененным клеткам, или способно к избирательной доставке такого соединения в область вблизи от таких измененных клеток, включая избирательную доставку к соседним нормальным клеткам по сравнению с нормальными клетками или областью вблизи от нормальных клеток, которые удалены от таких измененных клеток, и, таким образом, могут применяться для лечения заболеваний и состояний, характеризуемых этими измененными клетками.

[0234] **1.1** Общая часть:

[0235] Конъюгат Лиганда–Лекарственного средства имеет следующие три главных компонента: (1) Лигандная Единица, которая включает или соответствует направляющему средству, которое селективно связывается с молекулой–мишенью, присутствующей на, в или вблизи от измененных клеток, по сравнению с другими молекулами, присутствующими на, в или вблизи от нормальных клеток, где такие измененные клетки, как правило, не присутствуют, или молекула–мишень присутствует на, в или вблизи от измененных клеток с большим числом копий по сравнению с нормальными клетками или окружением нормальных клеток, где измененные клетки, как правило, не присутствуют, (2) кватернизированная Единица Лекарственного средства (D^+), включающая или соответствующая структуре соединения NAMPTi и имеющая четвертичный скелетный атом азота в 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной гетероциклической или гетероароматической кольцевой системе в качестве сайта кватернизированного атома азота, и (3) Линкерная Единица, которая соединяет D^+ и

Лигандную единицу и способна в определенных условиях высвобождать D^+ в виде соединения NAMPTi, где указанное высвобождение предпочтительно происходит в или вблизи от измененных клеток или в или вблизи от целевых нормальных клеток, которые специфичны для окружения измененных клеток, в противоположность нормальным клеткам, удаленным от участка локализации измененных клеток, с достижением требуемого терапевтического индекса.

[0236] Соединение NAMPTi, применяемое в настоящем изобретении, является соединением, которое преимущественно или селективно проявляет свое биологическое действие (например, цитотоксический или цитостатический эффект) в отношении клеток млекопитающих, ингибируя внутриклеточный NAMPT. В некоторых вариантах осуществления соединение NAMPT избирательно конкурирует с никотинамидом на его участке связывания ферментативно компетентного гомодимера NAMPT, и в этих случаях может подвергаться или может не подвергаться фосфорибозилированию этим ферментом с образованием мононуклеотида. Без ограничения теорией, мононуклеотидный метаболит, образованный таким образом, также может более медленно высвобождаться от NAMPT, чем никотинамидмононуклеотид (НМН), вызывая, таким образом, ингибирование фермента продуктом, и/или, при высвобождении, может ингибировать никотинамидмононуклеотид–аденилилтрансферазу (НМНАТ) при превращении НМН в НАД. Ингибирование какой–либо одной из этих стадий пути спасения НАД может быть более длительным в результате внутриклеточной иммобилизации мононуклеотидного метаболита из–за его 5'–фосфатных групп, которые ингибируют выход из клетки, являющейся мишенью соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, имеющего кватернизированную Единицу NAMPT Лекарственного средства, которая включает или соответствует соединению NAMPTi.

[0237] В некоторых аспектах молекула–мишень, которая распознается направляющей Лигандной Единицей Конъюгата, является эпитопом внеклеточного экспонированного мембранного белка и преимущественно присутствует на измененных клетках по сравнению с нормальными клетками. Специфичность к измененным клеткам (т.е. клеткам–мишеням) обусловлена Лигандной (L) Единицей конъюгата Лиганда–Лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления Лигандная Единица является единицей антитела (примерного, но неограничивающего направляющего средства), где Лигандная Единица по существу сохраняет способность антитела распознавать измененные клетки млекопитающих. Такая Лигандная Единица в некоторых случаях именуется иммуноглобулиновой Лигандной Единицей.

[0238] В некоторых вариантах осуществления предпочтительно, чтобы мембранный белок, являвщийся мишенью Лигандной Единицы, имел достаточное число копий и интернализировался при связывании соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства посредством его Лигандной Единицы для внутриклеточной доставки эффективного количества соединения NAMPTi, оказывающего цитотоксическое, цитостатическое, иммуннодепрессантное или противовоспалительное действие.

[0239] Соединение NAMPTi, входящее в состав или соответствующее кватернизированной Единице NAMPT Лекарственного средства, может вызывать побочные периферические действия при введении в неконъюгированной форме. Благодаря селективной доставке, когда они находятся в форме кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства в конъюгате Линкера–Лекарственного средства, такие соединения могут лучше переноситься. Для этой цели Линкерная Единица конъюгата Лиганда–Лекарственного средства является не просто пассивной структурой, которая служит мостиком между направляющей Лигандной Единицей и кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства, но должна быть тщательно сконструирована, чтобы она обладала достаточной стабильностью от участка введения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства до его доставки в целевой участок, чтобы предотвратить преждевременное высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства, а затем должна эффективно высвобождать ее в виде свободного соединения NAMPTi. Чтобы выполнить эту задачу, направляющее средство, имеющее реакционноспособный атом серы тиольной или тиолсодержащей функциональной группы предпочтительно подвергают реакции с L_{SS}–содержащим фрагментом соединения Линкера Лекарственного средства, имеющего формулу M^1–$A_R(BU)$–A_O, с образованием L_{SS}–содержащего фрагмента, имеющего формулу M^2–$A_R(BU)$–A_O в конъюгате Линкера–Лекарственного средства, который в контролируемых условиях гидролиза может превращаться в L_S–содержащий фрагмент, имеющий формулу M^3–$A_R(BU)$–A_O, где BU является циклической или ациклической Основной единицей, M^1, M^2 и M^3 являются малеимидным, сукцинимидным фрагментом и фрагментом амида янтарной кислоты, соответственно, и A_R является необходимой Удлиняющей Единицей, и A_O является второй необязательной Удлиняющей Единицей. Таким образом, предпочтительный конъюгат Лиганда–Лекарственного средства состоит из направляющей Лигандной Единицы, кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) и расположенной между ними Линкерной Единицы (LU), имеющей L_{SS} или L_S в качестве основного линкера (L_R), в котором L_R связан с Лигандной Единицей и с D^+ через дополнительный линкер (L_O) таким образом, что один компонент L_O соединен с L_R, и такой же или другой компонент L_O соединен с D^+.

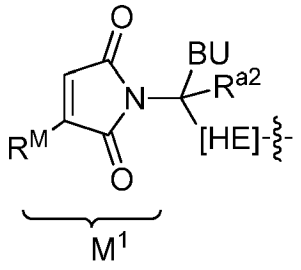
[0240] **1.1** Основной линкер (L_R) с Основной Единицей (BU):

[0241] Основной линкер (L_R) является компонентом Линкерной Единицы конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, соединения Линкера Лекарственного средства или другого Промежуточного соединения и предпочтительно имеет циклическую или ациклическую Основную единицу, определяя, таким образом, L_R в качестве самостабилизирующегося линкера (L_{SS}) или самостабилизированного линкера (L_S). В таких конъюгатах Лиганда–Лекарственного средства L_R присоединен к Лигандной Единице через сукцинимидный (M^2) фрагмент, когда L_R является L_{SS}, или через фрагмент амида янтарной кислоты (M^3), когда L_R является L_S, где последний основной линкер получен в результате гидролиза фрагмента M^2, опосредованного его Основной Единицей

(BU), или L_R способен к такому присоединению посредством взаимодействия атома серы реакционноспособной тиольной функциональной группы направляющего средства с малеимидным (M^1) фрагментом L_{SS} в качестве L_R в соединении Линкера Лекарственного средства или другом Промежуточном соединении.

[0242] **1.1.1** Ациклическая Основная Единица

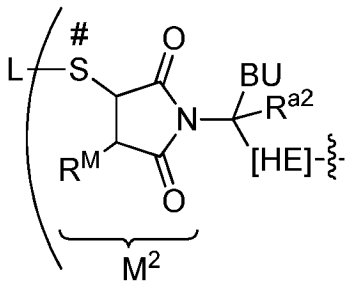
[0243] В некоторых вариантах осуществления L_R– является основным линкером L_{SS} в соединении Линкера Лекарственного средства, которое имеет формулу M^1–A_R(BU)–A_O, где BU является ациклической Основной Единицей. Примеры основных линкеров L_{SS} этой формулы, в которой A_O является Усиливающей Гидролиз Единицей (HE), представлены субструктурой в Формуле I, в которой L_R заменен L_{SS}:

[0244] 

[0245] где указанный фрагмент M^1 является малеимидным фрагментом, BU является ациклической Основной Единицей, волнистая линия обозначает ковалентную связь с –L_O–D^+, R^M является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, HE является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей, и R^{a2} является водородом или необязательно замещенным C_1–C_8 алкилом. Ациклическая Основная единица в некоторых вариантах осуществления состоит из необязательно замещенного C_1–C_6 алкилена, в котором один из его радикальных центров связан с тем же углеродом, что и R^{a2}, где такой углерод находится в альфа–положении относительно имидного азота фрагмента M^1, и другой радикальный центр связан с основной функциональной аминогруппой BU. Чтобы исключить преждевременный гидролиз малеимидной кольцевой системы в результате основного катализа, основный азот основной функциональной аминогруппы, как правило, протонирован в виде солевой формы, или основной амин основной функциональной аминогруппы защищен кислотолабильной защитной группой, удаление которой приводит к протонированию BU. В случае первой стратегии исключения преждевременного гидролиза, основной амин основной функциональной группы может быть первичным, вторичным или третичным амином, тогда как в случае последней стратегии, основной амин основной функциональной группы может быть первичным или вторичным амином.

[0246] При взаимодействии с реакционноспособной тиольной функциональной группой направляющего средства основной линкер L_{SS} формулы M^1–A_R(BU)– в соединении Линкера Лекарственного средства превращается в субструктуру L–L_{SS}– формулы L–M^2–A_R(BU)–A_O во фрагменте линкера кватернизированного лекарственного средства, связанном с L конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1a или Формулы 1b, в которой L–(L_R– Формулы 1 заменен L–(L_{SS}–, как представлено в

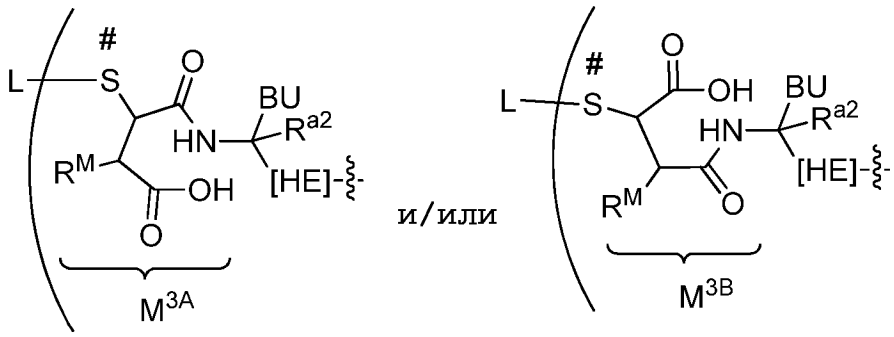
следующих субструктурах:

[0247] 

,

[0248] где HE в качестве A_O в Увеличивающей Гидролиз Единице, и указанный фрагмент M^2 является сукцинимидным фрагментом, где такой фрагмент тиозамещен L–S–; и где L является Лигандной единицей, включающей или соответствующей направляющему средству, и обозначенный знаком (#) атом серы получен из реакционноспособной тиольной или тиолсодержащей функциональной группы направляющего средства; волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к L_O; BU является ациклической Основной Единицей, и остальные переменные группы являются такими, как определено для соответствующей субструктуры M^1–A_R(BU)–, представленной выше, в которой BU является ациклической Основной Единицей,

[0249] При контролируемом гидролизе сукцинимидной кольцевой системы, опосредованном ациклической Основной Единицей, фрагмент L–L_{SS}–, имеющий представленную выше субструктуру L–M2–A_R(BU)–A_O–, превращается в структуру, имеющую основной линкер L_S для Лигандной Единицы, связанной с кватернизированным фрагментом линкера лекарственного средства, как представлено следующей субструктурой(ами):



[0250] где фрагменты линкера лекарственного средства соединений конъюгатов композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1a или Формулы 1b, в которой L–(L_R– Формулы 1 заменен L–(L_S–, могут быть представлены как имеющие один из вышеуказанных основных линкеров L_S, связанных с L, или как имеющие оба линкера, совокупно называемые L–(M^3–A_R(BU)–A_O, где BU является ациклической Основной единицей, и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее для их M^2–содержащего предшественника, где указанные фрагменты M^{3A} и M^{3B} являются фрагментами амидп янтарной кислоты (M^3), которые тиозамещены L–S–, и где вклад вышеуказанных компонентов L–(M^{3A}–A_R(BU)–A_O и L–(M^{3B}–A_R(BU)–A_O в смеси соединений Конъюгатов зависит от относительной реакционноспособности двух

карбонильных углеродов сукцинимидной кольцевой системы фрагмента янтарной кислоты предшественника (M^2) L–(M^2–A_R(BU)–A_O для катализируемого основанием гидролиза.

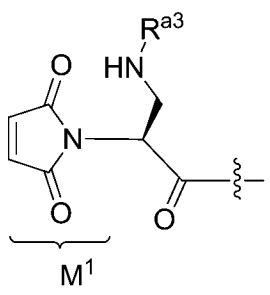
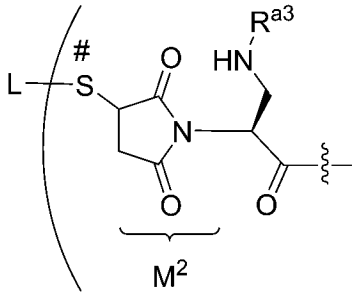
[0251] В предпочтительных вариантах осуществления R^{a2} в любой из вышеуказанных субструктур M^1–A_R(BU)–A_O, L–(M^2–A_R(BU)–A_O и L–(M^3–A_R(BU)–A_O является –H, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$ или $–CH_2CH_2CH_3$. В других предпочтительных вариантах осуществления [HE] в качестве AO в любой из таких структур является –C(=O)–. В любом из таких вариантов осуществления BU предпочтительно имеет формулу $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_x–N(R^{a3})(R^{a3})$, где подстрочный индекс x является 0, 1, 2 или 3, каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1–C_4 алкила, C_6–C_{10} арила, C_5–C_{10} гетероарила, (C_6–C_{10} арил)–C_1–C_4–алкила– и (C_5–C_{10} гетероарил)–C_1–C_4 алкила–, необязательно замещенного, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любыми расположенными между ними углеродами определяют необязательно замещенный C_3–C_6 карбоцикло; R^{a3} независимо является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом или защитной группой азота, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный C_3–C_6 гетероцикло, или оба R^{a3} вместе определяют защитную группу азота.

[0252] В более предпочтительных вариантах осуществления ациклическая BU имеет формулу $–(CH_2)_xNH_2$, $–(CH_2)_xNHR^{a3}$ или $–(CH_2)_xN(R^{a3})2$, где подстрочный индекс x является целым числом от 1 до 4, причем 1 или 2 наиболее предпочтительны; и R^{a3}, в каждом случае, независимо является водородом, $–CH_3$ или $–CH_2CH_3$, или оба R^{a3} вместе с азотом, к которому они присоединены, определяют азетидинильный, пирролидинильный или пиперидинильный гетероциклил, в котором основный первичный, вторичный или третичный амин, определенный таким образом, необязательно протонирован или находится в форме соли, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли.

[0253] В некоторых из таких более предпочтительных вариантов осуществления, R^{a2} является водородом, и в этом, а также в любом из представленных выше вариантов осуществления ациклическая BU, имеющая структуру $–CH_2–NH_2$ или $–CH_2CH_2–NH_2$, является особенно предпочтительной. Конъюгат Линкера–Лекарственного средства Формулы 1a или Формулы 1b, где R^{a2} является водородом, а ациклическая Основная Единица является $–CH_2–NH_2$, может применяться в качестве компаратора для соответствующего Конъюгата, в котором BU является циклической Основной Единицей, структура которой входит в структуру A_R и формально получена при циклизации ациклической BU с R^{a2} в любой из представленных выше структур L_{SS} или L_S, где R^{a2} не является водородом, как описано в настоящем документе. В любом из таких более предпочтительных вариантов осуществления R^M предпочтительно является водородом или C_1–C_4 алкилом, более предпочтительно водородом.

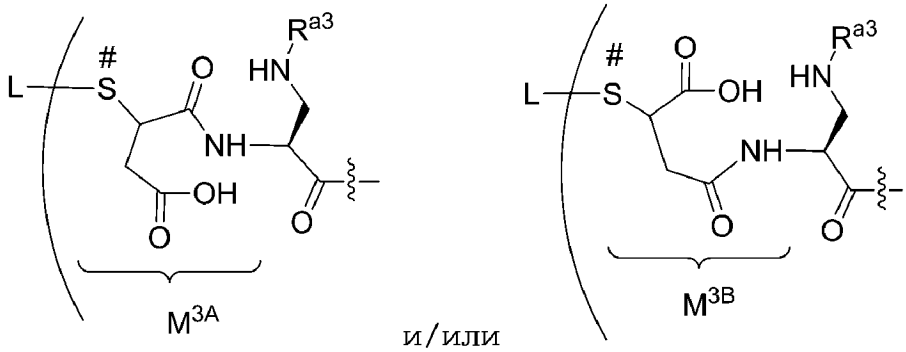
[0254] В особенно предпочтительных вариантах осуществления основные линкеры L_{SS} соединения Линкера Лекарственного средства в Формуле I, Формуле Ia или Формуле Ib, где L_R Формулы I заменен L_{SS}, имеющим ациклическую Основную Единицу, или

фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства связан с Лигандной Единицей соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства Формулы 1a или Формулы 1b, в которой L–(L_R– Формулы 1 заменен L–(L_{SS}, имеющим ациклическую Основную Единицу, представлены, соответственно, следующими субструктурами:

[0255]  и  ,

[0256] где R^{a3} предпочтительно является водородом, C_1–C_4 алкилом или защитной группой азота, и где основный атом азота, к которому присоединен R^{a3}, необязательно протонирован или находится в форме фармацевтически приемлемой соли, когда R^{a3} является водородом или C_1–C_4 алкилом.

[0257] Основные линкеры L_S получены в результате гидролиза, опосредуемого ациклической Основной Единицей, в контролируемых условиях основных линкеров L_{SS}. Неограничивающие примеры субструктуры (субструктур) Формулы 1a или Формулы 1b, образующихся в результате этого гидролиза, в которых Лигандная Единица связана с фрагментом линкера кватернизированного лекарственного средства, в котором L–(L_R– Формулы 1 заменен L–(L_S–, представлены следующим:

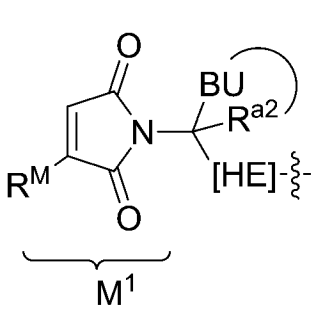


[0258] где тио заместитель L–S– связан с углеродом в альфа–положении к карбоксильной функциональной группе или амидной функциональной группе фрагмента амида янтарной кислоты (M^3) или является смесью двух региоизомеров, и где R^{a3} является водородом, C_1–C_4 алкилом или защитной группой азота, и где основный атом азота, к которому присоединен R^{a3}, необязательно протонирован или находится в форме фармацевтически приемлемой соли, когда R^{a3} является водородом или C_1–C_4 алкилом.

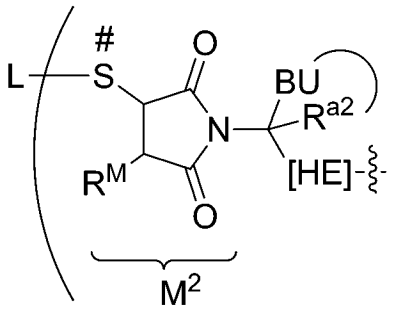
[0259] В особенно предпочтительных вариантах осуществления R^{a3} является водородом, где основный атом азота, к которому присоединен R^{a3}, протонирован или находится в форме фармацевтически приемлемой соли, или R^{a3} является –C(=O)O–t–Bu (BOC).

[0260] **1.1.2** Циклическая Основная Единица

[0261] Как указано выше, фрагмент L_{SS} или субструктура L–(L_{SS}, имеющая циклическую Основную единицу, в некоторых вариантах осуществления, будет соответствовать любому из представленных выше формулы M^1–A_R(BU)–A_O, L– и M^2–A_R(BU)–A_O, в которых R^{a2} является необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, как представлено следующими субструктурами:

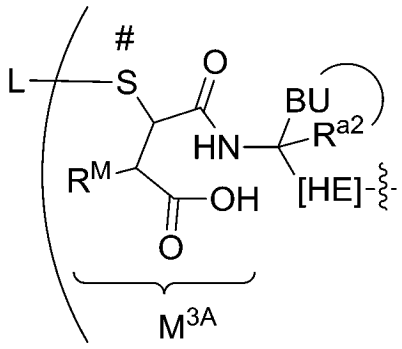


и

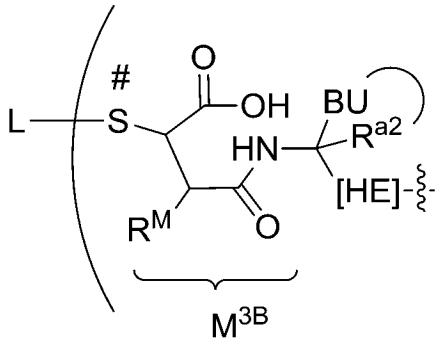


,

[0262] соответственно, в соединении Линкера Лекарственного средства Формулы Ia, где L_R Формулы I заменен L_{SS}, или во фрагменте линкера лекарственного средства, связанном с L в Формуле 1a или Формуле 1b, где L–(L_R– Формулы 1 заменен L–(L_S–, соответствующим любому из вышеуказанных формул L–(M3–A_R(BU)–A_O, в которых R^{a2} является необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, как представлено следующей субструктурой (ами):



и/или



,

[0263] где BU формально циклизирован с R^{a2} с получением циклической Основной Единицы, как показано изогнутой сплошной линией, а остальные переменные группы являются такими, как определено в соответствующих фрагментах L_{SS} и L_S, в которых BU является ациклической.

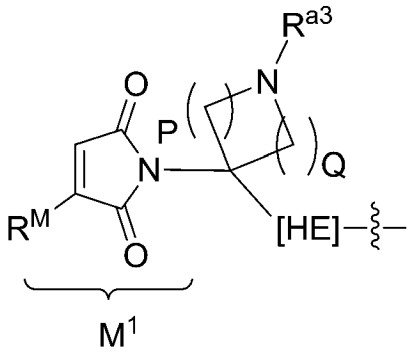
[0264] Предпочтительно основный азот циклической BU способен повышать скорость гидролиза сукцинимидного (M_2) фрагмента Формулы 1a или Формулы 1b, где L–(L_R– Формулы 1 заменен L–(L_{SS}–, с получением показанного фрагмента(ов) амида янтарной кислоты (M^3) Формулы 1a или Формулы 1b, соответственно, где L–(L_R– Формулы 1 заменен L–(L_S–, при подходящем pH по сравнению с соответствующим Конъюгатом, где R^{a2} является водородом, а BU отсутствует. Более предпочтительно усиление гидролиза, обеспечиваемое соответствующим Конъюгатом, в котором BU является ациклической Основной Единицей, по существу сохраняется у Конъюгата, содержащего ациклическую Основную Единицу, формально полученную из такой

ациклической BU.

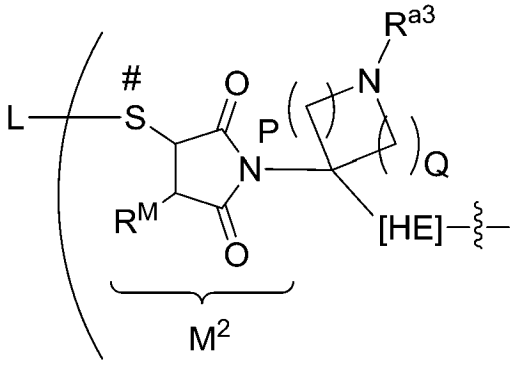
[0265] Формально, циклическая Основная Единица в одной группе вариантов осуществления включает Основные Единицы, полученные в результате удаления атома водорода от основного атома азота функциональной группы первичного или вторичного основного амина ациклической Основной Единицы и удаления атома водорода от углерода в углеродной цепи необязательно замещенного C_1–C_{12} алкила R^{a2} с образованием алкиленового фрагмента, и последующего объединения основной аминогруппы и алкиленовой группы по их радикальным центрам с образованием соответствующего спиро C_4–C_{12} гетероцикло, где радикальный атом азота становится основным скелетным гетероатомом гетероцикло, с получением в результате основного вторичного или третичного амина.

[0266] Предпочтительно, основный скелетный атом азота спиро C_4–C_{12} гетероцикло получен в результате удаления одного или двух атомов углерода от имидного азота M^1/M^2, и, таким образом, предпочтительно удаления от соответствующего амидного азота M^3 такого же количества атомов углерода последе контролируемого гидролиза M^2.

[0267] Основные линкеры L_{SS} соединения Линкера Лекарственного средства Формулы Ia или основные линкеры L_{SS} фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства, связанного с Лигандной Единицей Формулы 1a, где L_R Формулы I заменен L_{SS}', который является предшественником L_{SS} в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1a, или где L–(L_R– Формулы 1 заменен L–(L_{SS}–, где в каждой формуле BU является циклической Основной Единицей, имеющей спиро гетероцикло, в котором основный атом азота основной функциональной аминогруппы BU является скелетным атомом, представлены следующими субструктурами:

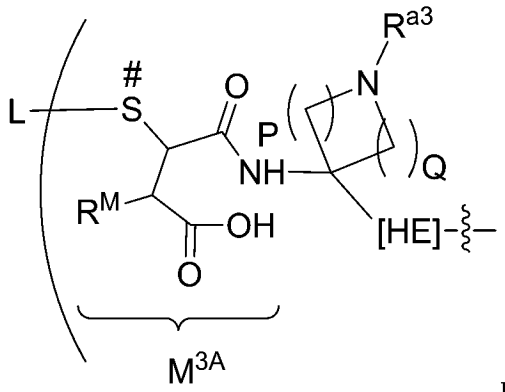


и

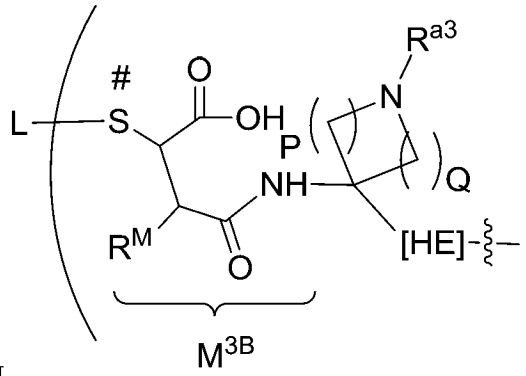


,

[0268] соответственно, и основные линкеры L_S для фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства, связанные с Лигандной Единицей Формулы 1b, где L–(L_R– Формулы 1 заменен L–(L_S–, и BU является циклической Основной единицей, каждая из которых имеет спиро гетероцикло, где основный азот основной функциональной аминогруппы является скелетным атомом, представлены следующими субструктурами:



и/или

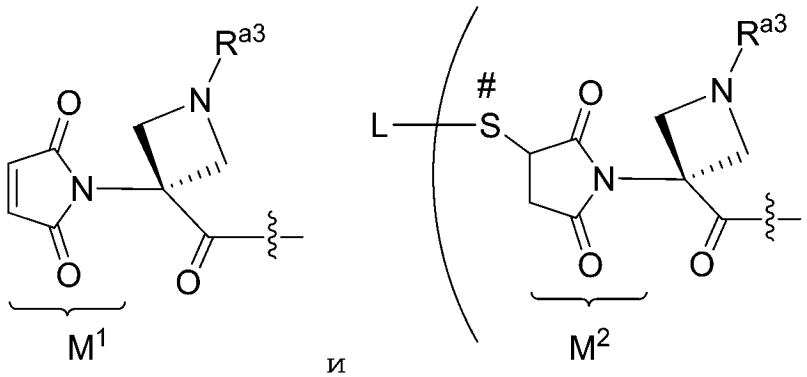


,

[0269] где R^M является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом; подстрочный индекс P равен 1 или 2; подстрочный индекс Q изменяется в пределах от 1 до 6; и где R^{a3} является –H, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, необязательно замещенным –C_1–C_4 алкилен–(C_6–C_{10} арилом) или $-R^{PEG1}-O-(CH_2CH_2O)_{1-36}-R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является C_1–C_4 алкиленом, R^{PEG2} является –H или C_1–C_4 алкиленом, где основный азот, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован или находится в форме соли, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли, или R^{a3} форме защитной группой азота, такой как подходящая кислотолабильная защитная группа, и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее для основных линкеров L_{SS} и L_S, имеющих соответствующие ациклические Основные единицы. В предпочтительных вариантах осуществления подстрочный индекс P равен 1, а подстрочный индекс Q равен 1, 2 или 3, или подстрочный индекс P равен 2, а подстрочный индекс Q равен 1 или 2.

[0270] Подходящая кислотолабильная защитная группа для основного азота аминогруппы первичного или вторичного амина включает алкилоксикарбонильную группу, такую как –C(=O)O–t–Bu (BOC). В любой из вышеуказанных структур, в которых BU является циклической Основной Единицей, [HE] предпочтительно является –C(=O)–. В любом из таких предпочтительных вариантов осуществления R^M предпочтительно является водородом или C_1–C_4 алкилом, более предпочтительно водородом.

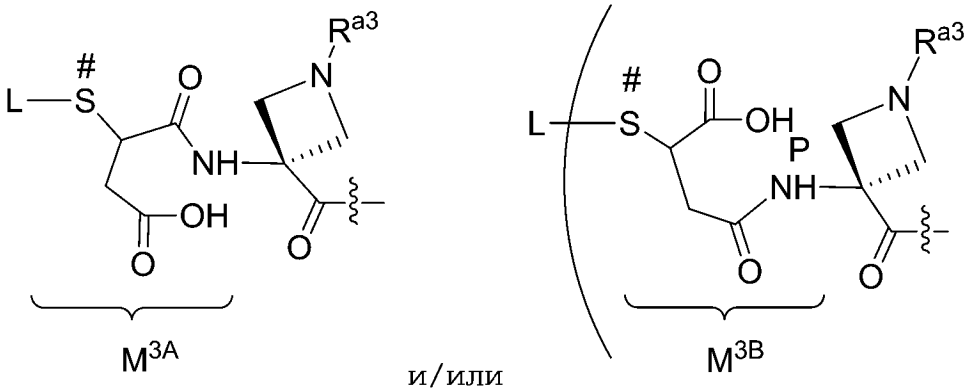
[0271] В более предпочтительных вариантах осуществления основные линкеры L_{SS} соединения Линкера Лекарственного средства Формулы Ia, где L_R Формулы I заменен L_{SS} и имеет циклическую Основную Единицу, и основные линкеры L_{SS} фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства, связанные с Лигандной Единицей Формулы 1a, где L–(L_R– Формулы 1 заменен L–(L_{SS}– и имеет циклическую Основную Единицу, представлены, соответственно, следующими субструктурами:



,

[0272] где R^{a3} является –C(=O)O–t–Bu (BOC) или является водородом, где в последнем варианте осуществления атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован или находится в форме соли, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли.

[0273] В более предпочтительных вариантах осуществления основные линкеры L_S фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства, связанные с Лигандной Единицей в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1b, где L–(L_R– Формулы 1 заменен L–(L_S–, полученным в результате контролируемого гидролиза циклической Основной единицей вышеуказанного основного линкера L_{SS}, для конъюгата Лиганда–Лекарственного средства представлены следующими субструктурами:



,

[0274] где тиозаместитель L–(S– связан с углеродом в альфа–положении относительно карбоксильной функциональной группы или амидной функциональной группы фрагмента амида янтарной кислоты (M^3) или является смесью двух региоизомеров, и R^{a3} является –C(=O)O–t–Bu (BOC) или является водородом, где в последнем варианте осуществления атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован или находится в форме соли, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли.

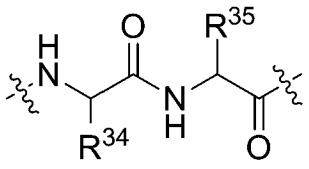
[0275] **1.2** Дополнительные линкеры (L_O):

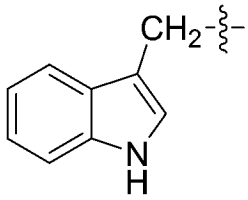
[0276] Дополнительные линкеры в Линкерной единице конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или соединения Линкера Лекарственного средства, или их Промежуточного соединения представляют собой органический фрагмент, расположенный между основным линкером (L_R) и кватернизированной Единицей NAMPT

Лекарственного средства (D^+). Дополнительный линкер (L_O) подвергается ферментативному или неферментативному процессингу с высвобождением D^+ в виде соединения NAMPTi. В таких вариантах осуществления в L_O присутствует Расщепляемая Единица, которая позволяет происходить такому процессингу. В некоторых вариантах осуществления конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1, Формулы 1a или Формулы Ia или соединений Линкера Лекарственного средства Формулы I или Формулы Ia, W является Пептидной Расщепляемой Единицей, при этом L_O представляет сайт расщепления для ферментативного процессинга протеазой с высвобождением D^+ в виде соединения NAMPTi. В таких вариантах осуществления саморасщепляющаяся Спейсерная Единица (Y) расположена между W и кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства, где фрагмент PAB или PAB–типа Y присоединен к W и D^+. В вариантах осуществления Формулы 1, Формулы 1a, Формулы I или Формулы Ia, ферментативный процессинг L_O проходит по Глюкуронидной Единице формулы –Y(W')–, заменяющей W в этих формулах, где W' является углеводным фрагментом (Su), связанным с саморасщепляемой Спейсерной Единицей (Y) через необязательно замещенный гетероатом (E') в гликозидной связи, где такая связь позволяет проходить ферментативному процессингу L_O, осуществляемому гликозидазой, с инициированием высвобождения D^+ в виде соединения NAMPTi.

[0277] В некоторых вариантах осуществления Пептидная Расщепляемая Единица (W) обеспечивает субстрат для протеазы, присутствующей в или вблизи от гиперпролиферирующих клеток, гиперактивированных иммунных клеток или других измененных клеток. Предпочтительными являются Пептидные Расщепляемые Единицы, которые не распознаются или плохо распознаются протеазами, которые могут экскретироваться нормальными клетками, удаленными от участка локализации целевых измененных клеток. Другие предпочтительные Пептидные Расщепляемые Единицы не распознаются или плохо распознаются протеазами, циркулирующими в системном кровотоке, чтобы минимизировать нецелевое высвобождение кватернизированной Единицы Лекарственного средства из ее конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, что может привести к нежелательной системной экспозиции соединения NAMPTi, которое было конъюгировано в виде кватернизированной Единицы Лекарственного средства. Более предпочтительными являются такие Пептидные Расщепляемые Единицы, которые распознаются в качестве субстратов протеазами, которые являются регуляторными протеазами или протеазами, присутствующими в лизосомах, которые являются клеточными компартментами, в которые конъюгат Лиганда–Лекарственного средства иногда доставляется при интернализации мембранно–поверхностного рецептора, с которым Лигандная единица конъюгата Линкера–Лекарственного средства соединение селективно и специфично связывается. Регуляторные и лизрсрмные протеазы являются примерами внутриклеточных протеаз.

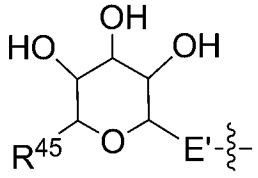
[0278] В одном варианте осуществления W является Пептидной Расщепляемой Единицей в дополнительном линкере Формулы 1, Формулы 1a, Формулы 1b, Формулы I,

Формулы Ia или Формулы Ib, которая включает или состоит из аминокислоты, такой как глутамат или дипептидный фрагмент, имеющий структуру:  , где волнистые линии обозначают сайт ковалентного присоединения в Линкерной единице, состоящей из такого вторичного линкера, и R^{34} является бензилом, метилом, изопропилом, изобутилом, втор–бутила, $–CH(OH)CH_3$ или

[0279] R^{34} имеет структуру  , в которой волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к дипептидному скелету, и R^{35} является метилом, $–(CH_2)_4–NH_2$, $–(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $–(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ или $–(CH_2)_2CO_2H$, где дипептидный фрагмент обеспечивает сайт узнавания протеазы, предпочтительно регуляторной или лизосомальной протеазы.

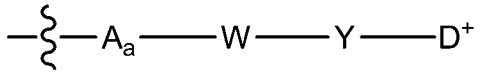
[0280] В предпочтительных вариантах осуществления Пептидная Расщепляемая Единица включает или состоит из дипептида. В другом варианте осуществления Пептидная Расщепляемая Единица включает или состоит из дипептида валин–цитруллина (val–cit или vc). В другом варианте осуществления Пептидная Расщепляемая Единица включает или состоит из дипептида треонин–глутаминовой кислоты (thr–glu). В любом из таких вариантов осуществления аминокислотный или дипептидный фрагмент ковалентно присоединен к саморасщепляемому фрагменту саморасщепляемой Спейсерной единицы (Y) через амидную связь. В некоторых таких вариантах осуществления эта амидная связь расположена между карбонильным углеродом карбоксильной функциональной группы аланина или цитруллина и необязательно замещенным амином, атом азота которого связан с необязательно замещенным центральным (гетеро)ариленом саморасщепляемого фрагмента PAB или PAB–типа и иногда именуется анилидной связью. В других предпочтительных вариантах осуществления такая амидная связь расположена между карбонильным углеродом α–карбоксильной функциональной группы глутамата и необязательно замещенным амином, атом азота которого связан с центральным необязательно замещенным (гетеро)ариленом в саморасщепляемом фрагменте PAB или PAB–типе. Таким образом, в этих вариантах осуществления саморасщепляемый фрагмент состоит из необязательно замещенного ариламинового или гетероариламинового фрагмента саморасщепляемой Спейсерной Единицы, с которой вышеуказанная карбоксильная функциональная группа аминокислоты или дипептидного фрагмента присоединена через анилидную связь с азотом аминогруппы, связанным с этим (гетеро)ариламиновым фрагментом.

[0281] В другом варианте осуществления Глюкуронидная Единица формулы –Y(W')–, заменяющая W в Формуле 1, Формуле 1a, Формуле 1b, Формуле I или Формуле Ia в дополнительном линкере, состоит из гликозид–связанного углеводного фрагмента (W'), имеющего сайт узнавания гликозидазы. В предпочтительных вариантах осуществления гликозидаза локализована внутриклеточно в клетках, являющихся мишенью конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, включающего эту Глюкуронидную Единицу. В таких вариантах осуществления W' является углеводным фрагментом (Su), связанным с гликозидным гетероатомом (E'), где связь между Su и E' является гликозидной связью, где Su–E' обеспечивает сайт узнавания для расщепления этой связи гликозидазой. В таких вариантах осуществления W' предпочтительно имеет структуру

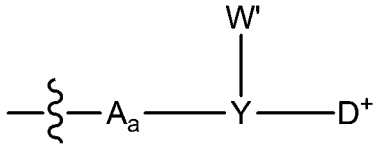
[0282] 

, где R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$, и E' является гетероатным фрагментом, таким как –O–, –S– или –H–, который необязательно замещен необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, который связан с углеводным фрагментом (Su) и с саморасщепляемым фрагментом саморасщепляемой Спейсерной Единицы Y (как обозначено волнистой линией), где связь с углеводным фрагментом обеспечивает сайт узнавания гликозидазы. Предпочтительно этот сайт распознает лизосомальная гликозидаза. В некоторых вариантах осуществления гликозидаза является глюкуронидазой, при этом R^{45} является $–CO_2H$.

[0283] В предпочтительных вариантах осуществления, L_O в дополнение к Пептидной Расщепляемой Единице также состоит из первой Удлиняющей Единицы (A). В некоторых таких вариантах осуществления, A или ее субъединица является $–L^P(ПЭГ)–$. В других предпочтительных вариантах осуществления, в дополнение к Глюкуронидной Единице, L_O состоит из первой Удлиняющей Единицы (A). В любых таких вариантах осуществления A или ее субъединица иногда является $–L^P(ПЭГ)–$, где L^P является параллельной соединительной Единицей, а ПЭГ является ПЭГ Единицей. Когда L_O содержит Пептидную Расщепляемую Единицу, A, W и Y расположены линейно относительно D^+, как представлено в структурх $–L_O–D^+$ s1. Когда L_O содержит Глюкуронидную Единицу, которая имеет формулу –Y(W')– A, W' и Y расположены ортогонально относительно D^+, как представлено в структурах $–L_O–D^+$ s2.



(s1)



(s2)

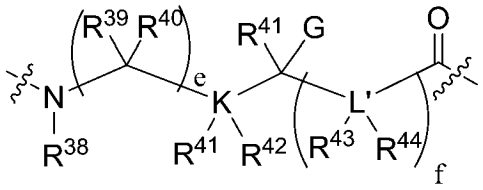
[0284] где волнистая линия в любой из структур обозначает сайт ковалентного связывания с L_R в конъюгате Линкера–Лекарственного средства или в соединении Линкера Лекарственного средства, и подстрочный индекс a равен 0 или 1, где в обеих формулах Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей. Когда подстрочный индекс a равен 1, волнистая линия перед A обозначает ковалентное связывание этой субъединицы L_O с основным линкером (L_R) Формулы 1 или Формулы I, предпочтительно с L_{SS} Формулы 1a или Формулы Ia или с L_S Формулы 1b, заменяющей L_R Формулы 1 или Формулы I. Когда подстрочный индекс a равен 0, волнистая линия обозначает ковалентное связывание с L_R в Формуле 1 или Формуле I с L_{SS} Формулы 1a или Формулы Ia или L_S Формулы 1b.

[0285] В предпочтительных вариантах осуществления подстрочный индекс a равен 1 в структуре s1 или s2. В некоторых таких вариантах осуществления также присутствует $–A_O$, который ковалентно присоединен к A. В некоторых из таких предпочтительных вариантов осуществления A или ее субъединица является $–L^P(ПЭГ)–$. Или в одном из таких предпочтительных вариантов осуществления структуры s1 или структуры s2 Спейсерная Единица (Y), связанная с W или W', является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из саморасщепляемого фрагмента PAB или PAB–типа.

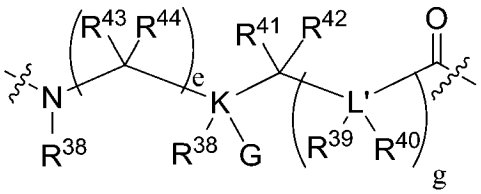
[0286] В таких вариантах осуществления структуры s1 в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1, Формулы 1a или Формулы Ib или соединении Линкера Лекарственного средства Формулы I или Формулы Ia, D^+ связана с Линкерной Единицей через ее Головную Единицу NAMPT, при этом соединение NAMPTi, образующееся в результате расщепления протеазой соединения W–Y, имеет формулу $H_N–DA–I_N–T_N$, где переменные группы T_N, I_N, DA и H_N являются такими, как определено в вариантах осуществления соединений NAMPTi или кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства. В таких вариантах осуществления структуры s2 в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства Формулы I, Формула Ia или Формула 1b или соединении Линкера Лекарственного средства Формулы I или Формулы Ia, D^+ связана с Глюкуронидной Единицей в Линкерной единице, в которой W заменен $–Y(W')–$ в любой из этих формул через его Головную Единицу NAMPT, при этом соединение NAMPTi, образующееся в результате расщепления гликозидазой связи W'–Y, имеет формулу $H_N–DA–I_N–T_N$, где переменные группы T_N, I_N, DA и H_N являются такими, как определено для вариантов осуществления соединений NAMPTi или кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства.

[0287] Структуры некоторых примерных фрагментов A/A_O, W и Y в L_O и их заместители описаны в WO 2004/010957, WO 2007/038658, патентах США 6,214,345, 7,498,298, 7,968,687 и 8,163,888 и патентных публикациях США 2009–0111756, 2009–0018086 и 2009–0274713, и эти описания прямо включены в настоящий документ посредством отсылки.

[0288] В некоторых вариантах осуществления A или ее субъединицы имеют следующую структуру:



(3),



(4),

[0289] где волнистые линии обозначают ковалентные присоединения в остальной части Линкерной Единицы, и где волнистая линия у карбонильного фрагмента любой из структур представляет сайт ковалентного соединения с N–концом дипептидного фрагмента, включающего W, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, при этом A, W и Y раположены линейно относительно D^+, или волнистая линия у карбонильного фрагмента любой из структур представляет ковалентное присоединение к фрагменту PAB или PAB–типа саморасщепляемой Спейсерной Единицы, описанной в настоящем документе, где –(W')Y– является Глюкуронидной Единицей, заменяющей W, в которой W' связан с Y, и A, W' и Y раположены ортогонально относительно D^+, и где волнистая линия у аминогруппы любой из структур представляет сайт ковалентного соединения с карбонилсодержащей функциональной группой другой субъединицы A, или с L_R или L_{SS} в конъюгате Линкера–Лекарственного средства или соединении Линкера Лекарственного средства, или с L_S конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, если A является одной отдельной единицей, предпочтительно через A_O; и

[0290] где K и L' независимо являются атомами C, N, O или S, при условии, что в случае, когда K или L' являются O или S, R^{41} и R^{42} с K или R^{43} и R^{44} с L' отсутствуют, и когда K или L являются N, один из R^{41}, R^{42} с K или один из R^{42}, R^{43} с L' отсутствуют, и, при условии, что никакие два смежных L' независимо не выбраны как атомы N, O или S;

[0291] где подстрочные индексы e и f являются независимо выбранными целыми числами, которые изменяются в пределах от 0 до 12, и подстрочный индекс g является целым числом в пределах от 1 до 12:

[0292] где G является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, –OH, $–OR^{PR}$, $–CO_2H$, CO_2R^{PR}, где R^{PR} является подходящей защитной группой, $–N(R^{PR})(R^{PR})$, где R^{PR} независимо является защитной группой, или R^{PR} вместе формируют подходящую защитную группу или $–N(R^{45})(R46)$, где один из R^{45}, R^{46} является водородом или R^{PR}, где R^{PR} является подходящей защитной группой, а другая является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом;

[0293] где R^{38} является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом; R^{39}–R^{44} независимо являются водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, необязательно замещенным арилом или необязательно замещенным гетероарилом, или оба R^{39}, R^{40} вместе с углеродом, к которому они присоединены, включают C_3–C_6 циклоалкил, или R^{41}, R^{42} вместе с K, к которому они присоединены, когда K является C, или R^{43}, R^{44} вместе с L', к которому они присоединены, когда L' является C, включают C_3–C_6 циклоалкил, или R^{40} и R^{41}, или R^{40} и R^{43}, или R^{41} и R^{43} вместе с углеродом или гетероатомом, к которому они присоединены, и атомами, расположенными между этим

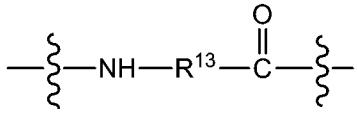
углеродом и/или гетероатомами, включают 5– или 6–членный карбоцикло или гетероцикло, при условии, что в случае, когда K является атомом O или S, R^{41} и R^{42} отсутствуют, когда K является N, один из R^{41}, R^{42} отсутствует, когда L' является атомом O или S, R^{43} и R^{44} отсутствуют, и когда L' является N, отсутствует один из R^{43}, R^{44}.

[0294] В некоторых вариантах осуществления R^{38} формулы (3) или формулы (4) является водородом. В других вариантах осуществления –K(R^{41})(R^{42})– является (CH_2)–. В других вариантах осуществления, когда подстрочный индекс e не равен 0, R^{39} и R^{40} являются водородом при каждом появлении. В других вариантах осуществления, когда подстрочный индекс f не равен 0, –L(R^{43})(R^{44})– является –CH_2– при каждом появлении.

[0295] В предпочтительных вариантах осуществления G является –CO_2H. В других предпочтительных вариантах осуществления K и/или L являются C. В других предпочтительных вариантах осуществления подстрочный индекс e или f равен 0. В других предпочтительных вариантах осуществления подстрочные индексы e+f являются целым числом в пределах от 1 до 4.

[0296] В некоторых вариантах осуществления A или ее субъединица имеет структуру –NH–C_1–C_{10} алкилен–C(=O)–, –NH–C_1–C_{10} алкилен–NH–C(=O)–C_1–C_{10} алкилен–C(=O)–, –NH–C_1–C_{10} алкилен–C(=O)–NH–C_1–C_{10} алкилен–(C=O)–, –NH–(CH_2CH_2O)$_s$–CH_2(C=O)–NH–(C_3–C_8 карбоцикло)(C=O)–, –NH–(C_6–C_{10} арилен–)–C(=O)– и –NH–(C_3–C_8 гетероцикло–)C(=O).

[0297] В других вариантах осуществления A или ее субъединица имеют структуру

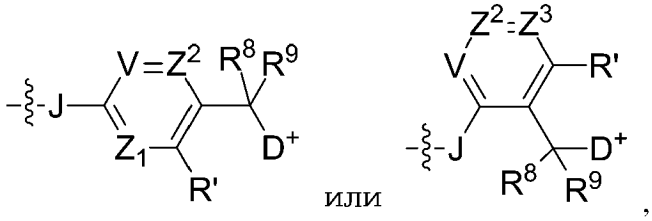


, где R^{13} представляет собой –C_1–C_{10} алкилен–, –C_3–C_8 карбоцикло–, – C_6–C_{10} арилен–, –C_1–C_{30} гетероалкилен–, –C_3–C_8 гетероцикло–, –C_1–C_{10} алкилен–C_6–C_{10} арилен–, –C_6–C_{10} арилен–C_1–C_{10}алкилен–, –C_1–C_{10} алкилен– C_3–C_8карбоцикло)–, –(C_3–C_8 карбоцикло)–C_1–C_{10} алкилен–, –C_1–C_{10} алкилен–(C_3–C_8 гетероцикло)–, –(C_3–C_8 гетероцикло)–C_1–C_{10} алкилен–, –(CH_2CH_2O)$_{1–10}$(–CH_2)$_{1–3}$– или –(CH_2CH_2NH)$_{1–10}$(–CH_2)$_{1–3}$–. В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой –C_1–C_{10} алкилен– или –C_1–C_{30} гетероалкилен–. В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой –C_1–C_{10} алкилен–, –(CH_2CH_2O)$_{1–10}$–(CH_2)$_{1–3}$– или –(CH_2CH_2NH)$_{1–10}$–(CH_2)$_{1–3}$–. В некоторых вариантах осуществления R^{13} является –C_1–C_{10} алкилен–полиэтиленгликолем или –полиэтиленимином.

[0298] В более предпочтительных вариантах осуществления A, или ее субъединица соответствуют по структуре фрагменту альфа–аминокислоты, бета–аминокислоты или другому аминосодержащему кислотному остатку. Другие варианты осуществления A в виде отдельной единицы или имеющей субъединицы $A_{1–4}$ описаны в вариантах осуществления Линкерных Единиц конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, которые имеют формулу –L_R–L_O–, –L_{SS}–L_O–, L_S–L_O, или Линкерных Единиц соединений

Линкера Лекарственного средства, которые имеют формулу $L_R–L_O–$ или $L_{SS}–L_O–$.

[0299] В любом из вышеуказанных вариантов осуществления саморасщепляемая Спейсерная Единица L_O способна подвергаться реакции 1,4– или 1,6–элиминирования после ферментативного процессинга W/W', который приводит к расщеплению связи между W/W' и фрагментом PAB или PAB–типа саморасщепляемой Спейсерной Единицы Y. В таких вариантах осуществления, включающих Пептидную Расщепляемую Единицу, W и Y расположены линейно в L_O Линкерной Единицы конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1, Формулы 1a или Формулы Ib, или в L_O Линкерной Единицы соединения Линкера Лекарственного средства Формулы I или Формулы Ia относительно D^+, при этом $–Y–D^+$ предпочтительно имеет следующую структуру:



,

[0300] где D^+ является кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства, соответствующей или включающей соединение NAMPTi, J является необязательно замещенным гетероатомом, электронодонорная способность которого ослаблена из–за ковалентного связывания с W и восстанавливается при расщеплении связи W–J, обеспечивая фрагментацию Y с высвобождением D^+ в виде соединения NAMPTi;

[0301] V, Z^1, Z^2 независимо являются =N– или $=C(R^{24})–$, где R^{24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $–NO_2$, –CN, $–OR^{25}$, $–SR^{26}$, $–N(R^{27})(R^{28})$, необязательно замещенного $C_1–C_6$ алкила, необязательно замещенного $C_2–C_6$ гетероалкила и $–C(R^{29})=C(R^{30})–R^{31}$, где R^{25} является водородом, необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, необязательно замещенным $C_6–C_{10}$ арилом или необязательно замещенным $C_6–C_{10}$ гетероарилом, R^{26} является необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, необязательно замещенным $C_6–C_{10}$ арилом или необязательно замещенным $C_5–C_{10}$ гетероарилом, R^{27} и R^{28} независимо являются водородом, необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, необязательно замещенным $C_6–C_{10}$ арилом или необязательно замещенным $C_5–C_{10}$ гетероарилом, или R^{27} и R^{28} вместе с азотом, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный 5– или 6–членный гетероциклил, R^{29} и R^{30} независимо являются водородом или необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, и R^{31} является водородом, необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, необязательно замещенным $C_6–C_{10}$ арилом, необязательно замещенным $C_5–C_{10}$ гетероарилом, $–C(=O)OR^{32}$ или $–C(=O)NR^{32}$, где R^{32} является водородом, необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, необязательно замещенным $C_6–C_{24}$ арилом или необязательно замещенным $C_5–C_{24}$ гетероарилом, или когда каждый V, Z^2 или Z^2, Z^3 является $–C(R^{24})–$, смежные заместители R^{24} вместе с ароматическими атомами углерода, к которым они присоединены, определяют $C_5–C_6$, карбоцикло или гетероцикло кольцо,

необязательно замещенное конденсированное с центральным (гетеро)ариленом в Y;

[0302] R^8 и R^9 независимо являются водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, или вместе с бензильным углеродом, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный C_3–C_6 карбоцикло, или один из R^8, R^9 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, а другой является необязательно замещенным C_5–C_{10} арилом или C_5–C_{10} гетероарилом; и R' является водородом или $–NO_2$ или другой электроноакцепторной группой, или является $–OCH_3$ или другой электронодонорной группой, или является необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом или необязательно замещенным C_2–C_6 гетероалкилом; и

[0303] R' является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом или галогеном, $–NO_2$, –CN или другой электроноакцепторной группой, или является $–OCH_3$ или другой электронодонорной группой, или когда Z^1 или Z^3 являются $=C(R^{24})–$, в котором R^{24} является необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом или необязательно замещенным C_2–C_6 гетероалкилом, R' и смежный заместитель R^{24} вместе с ароматическими атомами углерода, к которым они присоединены, определяют C_5–C_6 карбоцикло или гетероцикло кольцо, необязательно замещенное, конденсированное с центральным (гетеро)ариленом в Y.

[0304] В предпочтительных вариантах осуществления кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства (D^+) присоединена к L_O через свою кватернизированную Головную Единицу NAMPT (H_N^+) через кватернизированный скелетный атом азота азотсодержащей 5– или 6–членной частично ненасыщенной гетероциклической или гетероароматической кольцевой системы, включающей H_N^+, при этом высвобождение D^+ дает соединение NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$, где переменные группы T_N, I_N, DA и H_N/H_N^+ являются такими, как определено для вариантов осуществления соединений NAMPTi или кватернизированных Единиц NAMPT Лекарственного средства, где H_N состоит из азотсодержащей 5– или 6–членной гетероароматической кольцевой системы; и V, Z^1, Z^2 и Z^3 независимо являются $–C(R^{24})=$ или –N=;

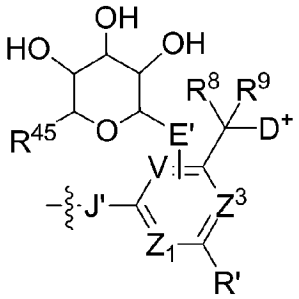
[0305] R^{24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $–NO_2$ и необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, один из R^8, R^9 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, и другой является водородом; и R' является водородом или является $–NO_2$ или другой электроноакцепторной группой, или является $–OCH_3$ или другой электронодонорной группой; и J является $–N(R^{33})–$, где R^{33} является такими, как определено для R^{32}, и предпочтительно является водородом или метилом,

[0306] где волнистая линия к J представляет собой ковалентное связывание атома азота $–N(R^{33})–$ с W Формулы 1, Формулы 1a, Формулы 1b, Формулы I или Формулы Ia, чтобы ингибировать электронодонорную способность J для соответственной стабилизации центрального (гетеро)ариленового компонента саморасщепляемой Спейсерной Единицы, и где ферментативный процессинг W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы протеазой приводит к деингибированию этой способности, как в

том случае, когда J связан с карбонильным фрагментом карбонилсодержащей функциональной группы Пептидной Расщепляемой Единицы. В результате такого процессинга инициируется высвобождение вышеуказанного бензильного заместителя центрального (гетеро)ариленового компонента (т.е. D^+) с получением соединения NAMPTi, которое в предпочтительных вариантах осуществления имеет формулу H_N–DA–I_N–T_N, где переменные группы T_N, I_N, DA и H_N являются такими, как описано для соединений NAMPTi или кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства.

[0307] В других предпочтительных вариантах осуществления не больше двух из R^{24} не являются водородом. В других предпочтительных вариантах осуществления один или оба из R^8 и R^9 являются водородом, или J является –NH–. В других предпочтительных вариантах осуществления V, Z^1, Z^2 и Z^3 являются =CH–, или один из V, Z^1, Z^2 или один из V, Z^1, Z^3 является =C(R^{24}), где R^{24} является электроноакцепторной группой, а остальные являются =CH–. В более предпочтительных вариантах осуществления V, Z^1, Z^2/Z^3 являются =CH–; и R^8 и R^9 являются водородом. В других более предпочтительных вариантах осуществления V, Z^1, Z^2/Z^3 являются =CH–, и R^8 и R^9 являются водородом, и J' является –NH–.

[0308] В вариантах осуществления, включающих Глюкуронидную Единицу формулы –Y(W')–, в которой W Формулы 1, Формулы 1a, Формулы 1b, Формулы I или Формулы Ia заменена этой Глюкуронидной Единицей, W' и Y расположены ортогонально в L_O Линкерной Единицы относительно $–D^+$, где Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, фрагмент PAB или PAB–типа которой связан с гликозидсвязанным углеводным (Su) фрагментом через необязательно замещенный гетероатом (E') с образованием сайта узнавания гликозидазы. В таких вариантах осуществления ортогональная конфигурация Y и W' относительно $–D^+$ представлена следующей структурой:



[0309] , где J' и E' независимо выбраны из группы, состоящей из –O–, S– и необязательно замещенного NH, включая –N(R^{33})–, где R^{33} является таким, как определено для R^{32}, предпочтительно водородом или метилом;

[0310] V, Z^1 и Z^3 независимо являются –C(R^{24})= или –N=; R^{24} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $–NO_2$, –CN, $–OR^{25}$, $–SR^{26}$, –N(R^{27})(R^{28}), –C(R^{29})=C(R^{30})–R^{31}, W', необязательно замещенного C_1–C_6 алкила и необязательно замещенного C_2–C_6 гетероалкила;

[0311] при условии, что E' в W' связан с одним из V, Z^1, Z^3, в которых такая

переменная группа определена как =C(R^{24})– (т.е. один из R^{24} является W'– формулы Su–E'–), при этом W' и фрагмент –C(R^8)(R^9)–D^+ находятся в 1,2 или 1,4 отношении и представлены, а другие V, Z^1, Z^2 определена =N– или =C(R^{24})–, где R^{24} отличается от W'; и R^{45} является –CH_2OH или –CO_2H; и

[0312] где R^{25} является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, необязательно замещенным C_6–C_{10} арилом или необязательно замещенным C_5–C_{10} гетероарилом; R^{26} является необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, необязательно замещенным C_6–C_{10} арилом или необязательно замещенным C_5–C_{10} гетероарилом, и R^{27} и R^{28} независимо являются водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкил, необязательно замещенным C_6–C_{10} арилом или необязательно замещенным C_5–C_{10} гетероарилом, или R^{27} и R^{28} вместе с азотом, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный 5– или 6–членный гетероциклил, R^{29} и R^{30} независимо являются водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, и R^{31} является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, необязательно замещенным C_6–C_{10} арилом, необязательно замещенным C_5–C_{10} гетероарилом, –CN, –C(=O)OR^{32} или –C(=O)NR^{32}; где R^{32} является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, необязательно замещенным C_6–C_{10} арилом или необязательно замещенным C_6–C_{10} гетероарилом;

[0313] R^8 и R^9 независимо являются водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом или, вместе с бензильным углеродом, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный C_3–C_6 карбоцикло или один из R^8, R^9 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, а другой является необязательно замещенным C_6–C_{10} арилом или необязательно замещенным C_5–C_{10} гетероарилом; R^{45} является –CH_2OH или –CO_2H;

[0314] R' является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом или –NO_2 или другой электроноакцепторной группой, или является –OCH_3 или другой электронодонорной группой, или когда Z^1 или Z^3 являются =C(R^{24})–, в котором R^{24} является необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом или необязательно замещенным C_2–C_6 гетероалкилом, R' и смежный заместитель R^{24} вместе с ароматическими атомами углерода, к которым они присоединены, определяют C_5–C_6 карбоцикло или гетероцикло кольцо, необязательно замещенное, конденсированное с центральным (гетеро)ариленом в Y; и

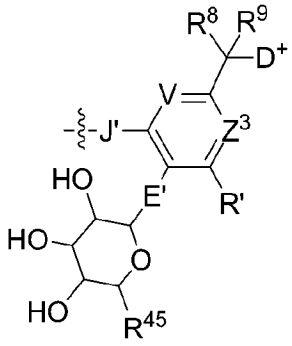
[0315] волнистая линия к J' представляет собой ковалентное связывание J' с функциональной группой A, если подстрочный индекс a равен 1, или с A_O, если подстрочный индекс a равен 0, и A_O присутствует (например, когда J' связана с карбонильным фрагментом карбонилсодержащей функциональной группы A в L_O или A_O в L_R), или с A_R, если оба A и A_O отсутствуют;

[0316] и где ферментативный процессинг W'–E' гликозидазой приводит к деингибированию способности E' как электронодонорной группы, вызывая 1,4– или 1,6–элиминирование бензильного заместителя от центрального (гетеро)арилена

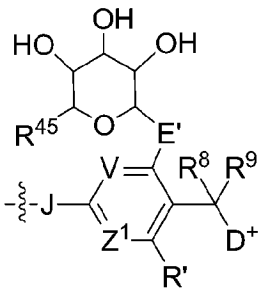
саморасщепляемой Спейсерной Единицы Y PAB или PAB–типа. В результате этого процессинга инициируется высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi, которое в предпочтительных вариантах осуществления имеет формулу H_N–DA–I_N–T_N, где переменные группы T_N, I_N, DA и H_N являются такими, как описано для соединений NAMPTi или кватернизированных Единиц NAMPT Лекарственного средства.

[0317] В предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{24}, не замененный связью с W', является электроноакцепторной группой, предпочтительно галогеном, или один из V^1, Z^2, Z^3 является =N–, а остальные являются =C(R^{24}), в котором один из заместителей R^{24} заменен связью с W'. В других предпочтительных вариантах осуществления R' является электроноакцепторной группой, предпочтительно $–NO_2$.

[0318] В других предпочтительных вариантах осуществления ортогональная конфигурация, включающая саморасщепляемый фрагмент Y, связанный с W' и D^+, представлена следующей структурой:



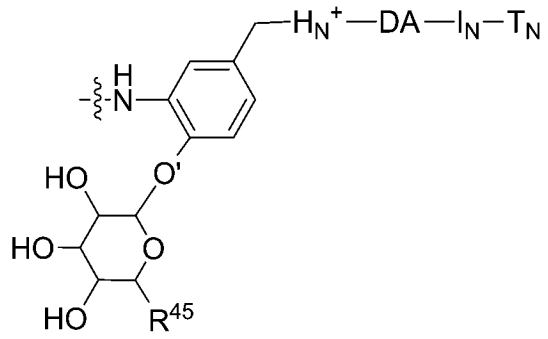
или



.

[0319] где переменные группы являются такими, как описано ранее. В более предпочтительных вариантах осуществления вышеуказанной ортогональной конфигурации –E'– является –O– или –NH–, где кислород как связанный гликозидной связью гетероатом представлен O', и V и Z^3/Z^1 являются =C (R^{24}), где R^{24} независимо является водородом или электроноакцепторной группой. В других предпочтительных вариантах осуществления R^8 и R^9 являются водородом, а один из V и Z^1 или один из V и Z^3 является =CH–, и другой является =C(R^{24})–, где R^{24} является электроноакцепторной группой, предпочтительно галогеном. В других предпочтительных вариантах осуществления E' является O', и J' является –NH, V, Z^1/Z^2 являются =CH–, и R' является водородом или электроноакцепторной группой, предпочтительно $–NO_2$.

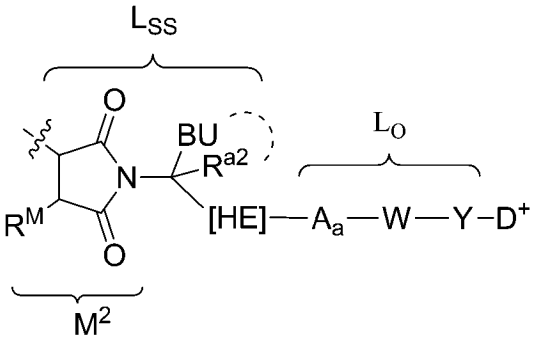
[0320] В особенно предпочтительных вариантах осуществления –Y(W')–D^+ имеет структуру:

[0321] 

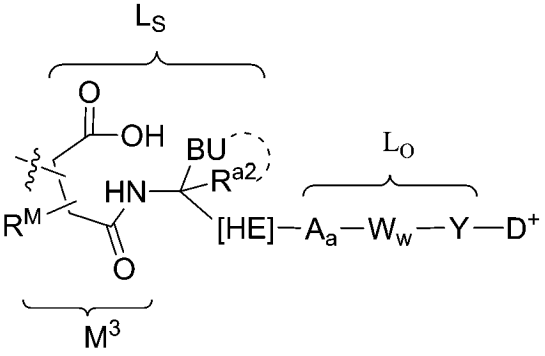
[0322] **1.3** Линкерные Единицы L_R–L_O

[0323] В одной группе вариантов осуществления Линкерные Единицы –L_R–L_O–, –L_{SS}–L_O– или –LS–L_O– конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или Линкерные Единицы L_R–L_O– или L_{SS}–L_O– соединений Линкера Лекарственного средства, которые иногда именуются как L_R'–L_O– или L_{SS}'–L_O–, чтобы показать, что они являются предшественниками Линкерных Единиц конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства (D^+) в любой из структур –W–Y–D^+ или –Y(W')–D^+, раскрытых в настоящем документе, представляет собой соединение NAMPTi, в котором гетероарильный атом азота его Головной Единицы NAMPT (H_N) кватернизирован в результате ковалентного присоединения к саморасщепляемой Спейсерной Единице как H_N^+, в котором указанное присоединение либо сохраняет ароматичность гетероарила, либо нарушает ее с образованием частично ненасыщенной гетероциклической кольцевой системы, имеющей кватернизированный скелетный атом азота. В последнем случае высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi восстанавливает ароматичность гетероарила, при этом скелетныц атом азота уже не является кватернизированным. В предпочтительных вариантах осуществления атом азота, кватернизированный таким образом, является атомом необязательно замещенной 6–членной гетероароматической кольцевой системы, включающей пиримидиновый миметик или никотинамидный миметик, представленный H_N или H_N–DA–, соответственно, таким образом, кватернизация скелетного атома азота гетероароматической кольцевой системы дает H_N^+ в качестве кватернизированного пиримидинового миметика или H_N^+–DA– в качестве кватернизированного никотинамидного миметика, который сохраняет свою ароматичность.

[0324] В некоторых таких вариантах осуществления, в которых L_O имеет структуру s1 и содержит ациклическую или циклическую Основную Единицу, –L_{SS}–L_O–D^+ фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1a и продукт его гидролиза –L_S–L_O–D^+ в Формуле 1b, в которой подстрочный индекс p заменен p', образование которого в предпочтительных вариантах осуществления катализируется ациклической или циклической Основной Единицей, имеет следующие структуры:

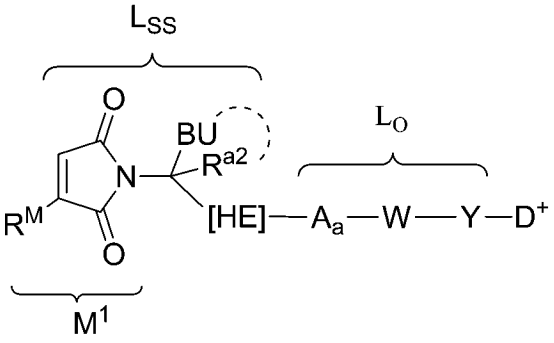
[0325] 

и

[0326] 

,

[0327] соответственно, и соответствующие Соединения Линкера Лекарственного средства Формулы Ia имеют структуру:

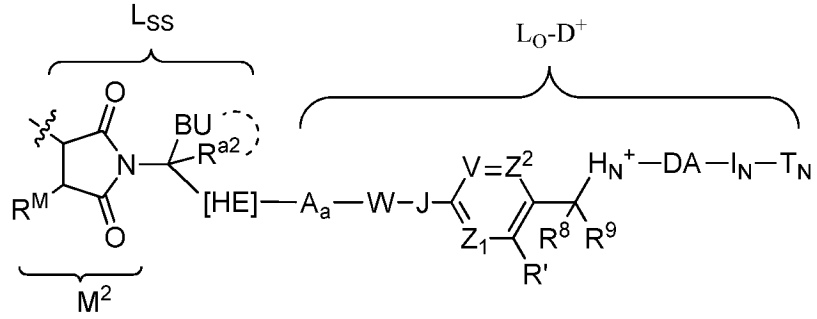
[0328] 

,

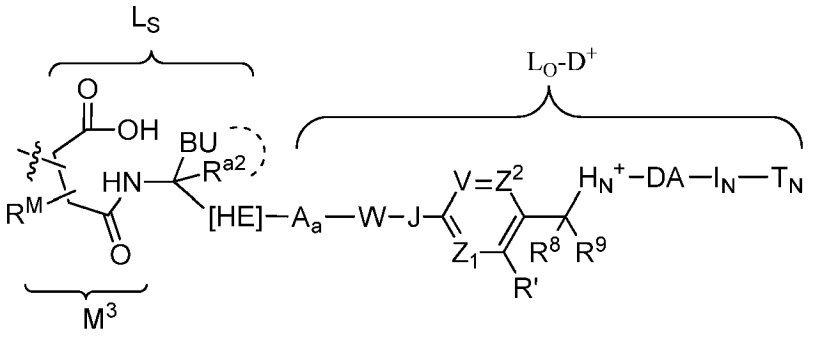
[0329] соответственно, где действие протеазы на W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы вызывает высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi, волнистая линия обозначает ковалентное связывание Лигандной единицы, которое в случае фрагмента M^3 в L_S осуществляется с атомом углерода, который является смежным с его кислотной или амидной функциональной группой, при этом R^M связан с углеродом, смежным с другой функциональной группой; пунктирная кривая линия указывает необязательную циклизацию, таким образом, в случае отсутствия, BU является ациклической Основной единицей, и R^{a2} является необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, и, когда в случае присутствия, BU и R^{a2} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют циклическую Основную единицу; A является необязательной первой Удлиняющей Единицей; подстрочный индекс a равен 0 или 1, указывая на отсутствие или присутствие A, соответственно; [HE] является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей; R^M является водородом или C_1–C_4 алкилом; Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей PAB или PAB–типа, как описано в настоящем документе для дополнительных линкеров; и D^+ является кватернизированной

Единицей NAMPT Лекарственного средства.

[0330] В предпочтительных вариантах осуществления $–L_{SS}–L_O–D^+$ и $–L_S–L_O–D^+$, в которых L_O имеет структуру s1 в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1a или Формулы 1b, в которой подстрочный индекс p заменен p', и содержит ациклическую или циклическую Основную Единицу, и Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей PAB или PAB–типа, имеют структуры:

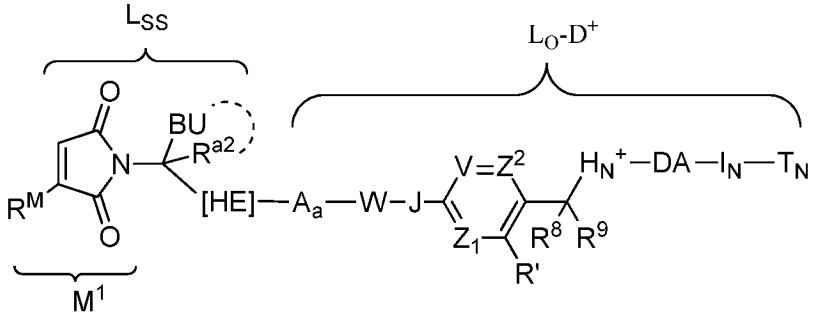


и



,

[0331] соответственно, и соответствующие Соединения Линкера Лекарственного средства Формулы Ia имеют структуру:



[0332]

[0333] в которой указанный остаток M^1 представляет собой малеимидный фрагмент, где действие протеазы на W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы вызывает высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$, где H_N является Головной Единицей NAMPT, и H_N^+ является кватернизированной Головной Единицей NAMPT, в которой скелетный атом азота азотсодержащей 5– или 6–членной частично ненасыщенной гетероциклической или гетероароматической кольцевой системы, включающей H_N^+, является кватернизированным, DA является Донорно–акцепторной Единицей NAMPT, имеющей необязательную циклизацию обратно с H_N^+, I_N является Соединительной Единицей NAMPT, T_N является Хвостовой Единицей NAMPT, имеющей дополнительную циклизацию обратно с себой или с I_N, волнистая линия

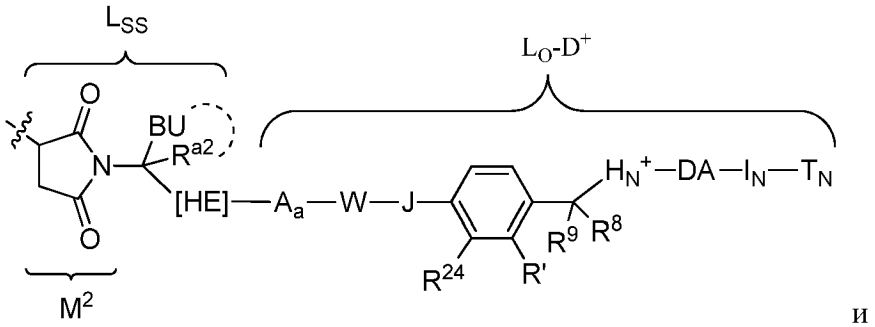
указывает на ковалентное связывание Лигандной единицы, которое в случае фрагмента M^3 в L_S происходит с атомом углерода, который является смежным с его кислотной или амидной функциональной группой, при этом R^M связана с углеродом, смежным с остальными функциональными группами; пунктирная кривая линия указывает на дополнительную циклизацию, таким образом, в случае своего отсутствия, BU является ациклической Основной Единицей, и R^{a2} является необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, и в случае своего присутствия, BU и R^{a2} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют циклическую Основную единицу; A является необязательной первой Удлиняющей Единицей; подстрочный индекс a равен 0 или 1, указывая на отсутствие или присутствие A, соответственно; [HE] является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей; R^M является водородом или C_1–C_4 алкилом; V, Z^1 и Z^2 независимо являются =N– или =C(R^{24})–, где R^{24}, независимо выбранный, является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, электронодонорной группоф или электроноакцепторной группой; R' является водородом, электронодонорной группой или электроноакцепторной группой; R^8 и R^9 независимо является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, или вместе с бензильный углеродом, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный C^3–C^6 карбоцикло, или один из R^8, R^9 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, а другой является необязательно замещенным C_6–C_{10} арилом или необязательно замещенным C_5–C_{10} гетероарилом; J является необязательно замещенным гетероатомом, таким как –O– или необязательно замещенный –NH–, который включает –N(R^{33}), где R^{33} является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом; и

[0334] В предпочтительных вариантах осуществления два из V, Z^1, Z^2 являются =CH–, а оставшийся является =N– или =C(R^{24})–, где R^{24} является водородом, электронодонорной группой или электроноакцепторной группой; R' является электронодонорной группой или электроноакцепторной группой, и R^8 и R^9 независимо являются водородом или C_1–C_4 алкилом. В других предпочтительных вариантах осуществления два из V, Z^1, Z^2 являются =CH–, и оставшийся является =N– или =C(R^{24})–, где R^{24} является электронодонорной группой или электроноакцепторной группой, R' является водородом, и R^8 и R^9 независимо являются водородом, C_1–C_4 алкилом или необязательно замещенным фенилом. В других предпочтительных вариантах осуществления J является –NH–, и два из V, Z^1, Z^2 являются =CH–, и оставшийся является =C(R^{24})–, где R^{24} является электронодонорной группой, предпочтительно C_1–C_6 алкокси, или электроноакцепторной группой, предпочтительно $–NO_2$, и R' является водородом, и R^8 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, $–CH_3$ и $–CH_2CH_3$. В других предпочтительных вариантах осуществления V, Z^1, Z^2 являются =CH–, и R^8 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, $–CH_3$ и $–CH_2CH_3$, J' является –NH–, и R' является водородом. В таких вариантах осуществления указанные остатки M^2 и M^3 представляют собой сукцинимидный фрагмент и фрагмент амида янтарной кислоты, соответственно.

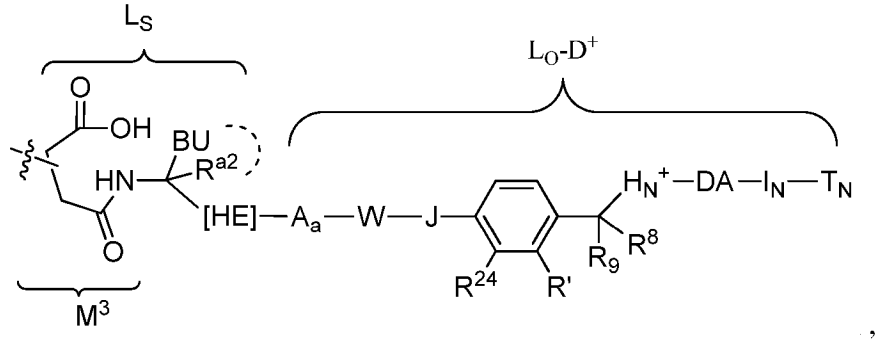
[0335] В любом из предыдущих вариантов осуществления предпочтительно два из V, Z^1, Z^2 являются =CH–, и оставшийся является =N– или =C(R^{24})–, где R^{24} является водородом, электронодонорной группой или электроноакцепторной группой; R' является водородом, электронодонорной группой или электроноакцепторной группой, и R^8 и R^9 независимо являются водородом или C_1–C_4 алкилом. В других предпочтительных вариантах осуществления два из V, Z^1, Z^2 являются =CH–, и оставшийся является =N– или =C(R^{24})–, где R^{24} является электронодонорной группой или электроноакцепторной группой, R' является водородом, и R^8 и R^9 независимо являются водородом, C_1–C_4 алкилом или необязательно замещенным фенилом. В других предпочтительных вариантах осуществления J является –NH–, и два из V, Z^1, Z^2 являются =CH–, и оставшийся является =C(R^{24})–, где R^{24} является электронодонорной группой, предпочтительно C_1–C_6 алкокси, или электроноакцепторной группой, и R' является водородом, и R^8 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, $–CH_3$ и $–CH_2CH_3$. В других предпочтительных вариантах осуществления V, Z^1, Z^2 являются =CH–, и R^8 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, $–CH_3$ и $–CH_2CH_3$, J является –NH–, и R' является электронодонорной группой или электроноакцепторной группой.

[0336] В других предпочтительных вариантах осуществления, в любом из предшествующих вариантов осуществления формулы L_{SS}–L_O–D^+ соединения Линкера Лекарственного средства Формулы Ia, или формулы –L_{SS}–L_O–D^+ или –L_S–L_O–D^+ конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1a или Формулы 1b, соответственно, каждый R^8 и R^9 предпочтительно является водородом, [HE] является –C(=O)–, и один из V, Z^1, Z^2 является =C(R^{24}), где R^{24} является электронодонорной группой или электроноакцепторной группой, а оставшийся является =CH–, и R' является водородом, или каждый R^8 и R^9 является водородом, [HE] является –C(=O)–, а каждый V, Z^1, Z^2 является =CH–, и R' является электроноакцепторной группой или электронодонорной группой. В более предпочтительных вариантах осуществления каждый из V, Z^1, Z^2 является =CH–, и каждый R^8 и R^9 является водородом, J является –NH–, и R' является водородом.

[0337] В других предпочтительных вариантах осуществления –L_{SS}–L_O–D^+ фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы Ia и продукт его гидролиза –L_S–L_O–D^+ в Формуле 1b, в обеих из которых подстрочный индекс p заменен p', а L_O имеет структуру 1s, и при этом A, W и Y находятся в линейной конфигурации относительно D^+, представлены следующим:

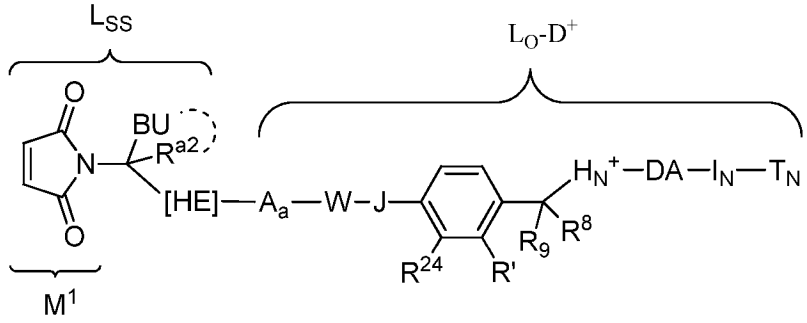


и



,

[0338] соответственно, и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы Ia представлены:

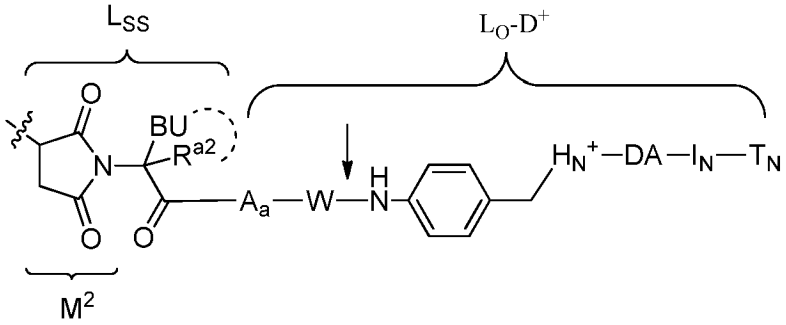


,

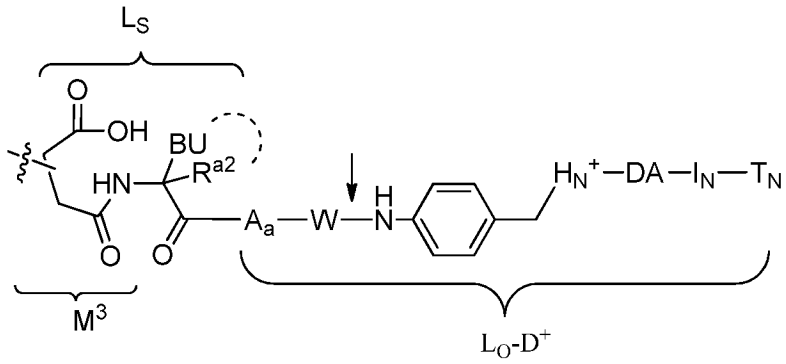
[0339] где $–D^+$ имеет формулу $–H_N^+–DA–I_N–T_N$, и действие протеазы на W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы вызывает высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$, R^{24} является электронодонорной группой или электроноакцепторной группой, и R' является водородом, или R^{24} является водородом, а R' является электронодонорной группой или электроноакцепторной группой, или оба R^{24} и R' являются водородом; и W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и пунктирная кривая линия и другие переменные группы являются такими, как описано ранее для фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства, имеющем ациклическую или циклическую Основную Единицу в пептидных расщепляемых дополнительных линкерах.

[0340] В таких фрагментах линкера кватернизированного лекарственного средства и соединениях Линкера Лекарственного средства, J предпочтительно является –NH–. В более предпочтительных вариантах осуществления, в которых A, W и Y в L_O находятся в линейной конфигурации относительно D^+, фрагмент линкера кватернизированного лекарственного средства в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства

Формулы 1a, в которой подстрочный индекс p заменен p', имеет формулу $–L_{SS}–L_O–D^+$ или продукт его гидролиза формулы $–L_S–L_O–D^+$ в Формуле 1b, в обеих из которых подстрочный индекс p заменен p', и где D^+ имеет формулу $–H_N^+–DA–I_N–T_N$, имеет структуру:

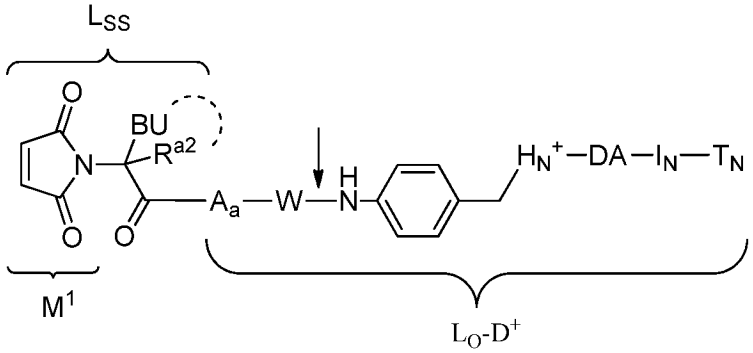


и



,

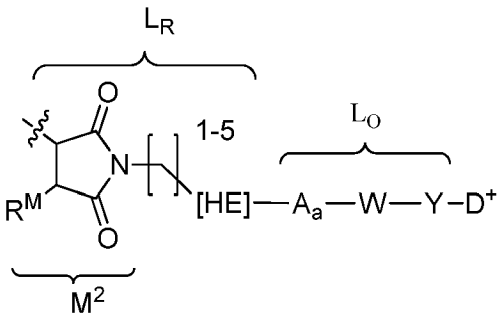
[0341] соответственно, и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства формулы $L_{SS}–L_O–D^+$ в Формуле Ia имеют структуру:



[0342] где $–H_N^+–DA–I_N–T_N$ представляет собой $–D^+$; где расщепление протеазой указанной связи W–N инициирует высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$, и где в любой из представленных выше субструктур $–L_O–D^+$ W является Пептидной Расщепляемой Единицей, которая включает или состоит из аминокислоты или дипептида, где аминокислотный или дипептидный фрагмент расположен на дистальном конце W, и указанная связь является амидной связью, специфично расщепляемой внутриклеточной протеазой по сравнению со свободно циркулирующими сывороточными протеазами, и где остальные переменные группы являются такими, как определено ранее для фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства в конъюгатах Лиганда–Лекарственного средства и соединениях

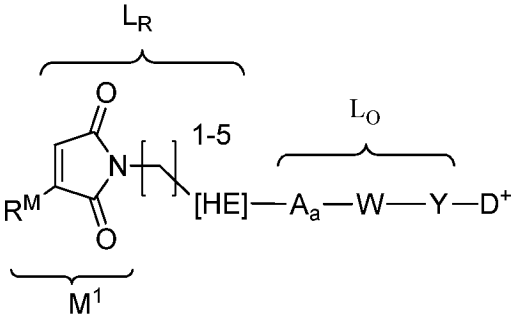
Линкера Лекарственного средства, имеющих ациклическую или циклическую Основную Единицу и пептидный расщепляемый дополнительный линкер.

[0343] В других вариантах осуществления, в которых L_O имеет структуру s1 и не имеет Основной Единицы, $–L_R–L_O–D^+$ фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства в композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или его соединении, в котором подстрочный индекс p заменен p' Формулы 1, имеет следующую структуру:

[0344] 

, и

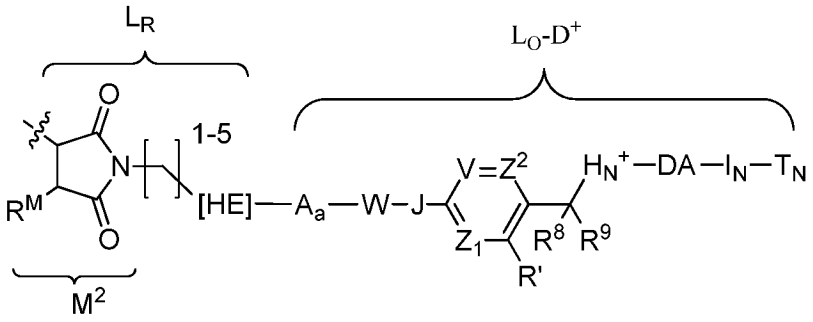
[0345] соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы I имеют структуру:

[0346] 

,

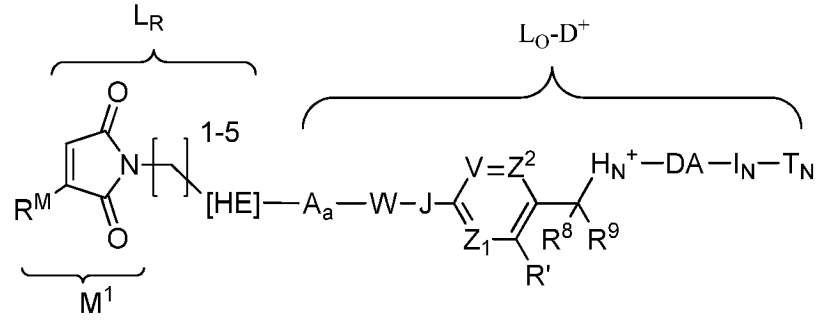
[0347] соответственно, где действие протеазы на W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы вызывает высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi, волнистая линия обозначает ковалентное связывание Лигандной Единицы; A является необязательной первой Удлиняющей Единицей; подстрочный индекс a равен 0 или 1, что обозначает отсутствие или присутствие A, соответственно; [HE] является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей; R^M является водородом или $C_1–C_4$ алкилом; Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей PAB или PAB–тип, как описано в настоящем документе для дополнительных линкеров; и D^+ является кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства.

[0348] В предпочтительных вариантах осуществления $–L_R–L_O–D^+$, в котором L_O имеет структуру s1, в композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или его соединении, в котором подстрочный индекс p заменен p' Формулы 1 и без Основной Единицы, и Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей PAB или PAB–типа, имеет структуру:



,

[0349] и соответствующие Соединения Линкера Лекарственного средства Формулы I имеют структуру:



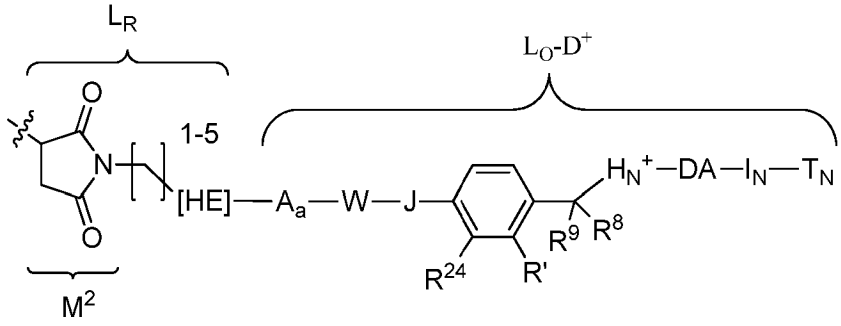
,

[0350] где действие протеазы на W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы вызывает высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N, где H_N является Головной Единицей NAMPT, и H_N^+ является кватернизированной Головной Единицей NAMPT, в которой скелетный атом азота азотсодержащей 5– или 6–членной частично ненасыщенной гетероциклической или гетероароматической кольцевой системы, включающей H_N^+, является кватернизированным, DA является Донорно–акцепторной Единицей NAMPT, имеющей необязательную циклизацию обратно с H_N^+, I_N является Соединительной Единицей NAMPT, T_N является Хвостовой Единицей NAMPT, имеющей необязательную циклизацию обратно с собой или с I_N, волнистая линия обозначает ковалентное связывание Лигандной Единицы; A является необязательной первой Удлиняющей Единицей; подстрочный индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно; [HE] является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей; R^M является водородом или C_1–C_4 алкилом; V, Z^1 и Z^2 независимо являются =N– или =C(R^{24})–, где независимо выбранный R^{24} является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, электронодонорной группой или электроноакцепторной группой; R' является водородом, электронодонорной группой или электроноакцепторной группой; R^8 и R^9 независимо являются водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом или вместе с бензильный углеродом, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный C_3–C_6 карбоцикло, или один из R^8, R^9 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, а другой является необязательно замещенным C_6–C_{10} арилом или необязательно замещенным C_5–C_{10} гетероарилом; J является необязательно замещенным гетероатомом, таким как –O– или необязательно замещенный –NH–, в соответствии с требованием, чтобы J инициировала

саморасщепление на расщеплении связи W–N, которая включает –N(R^{33}), где R^{33} является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом.

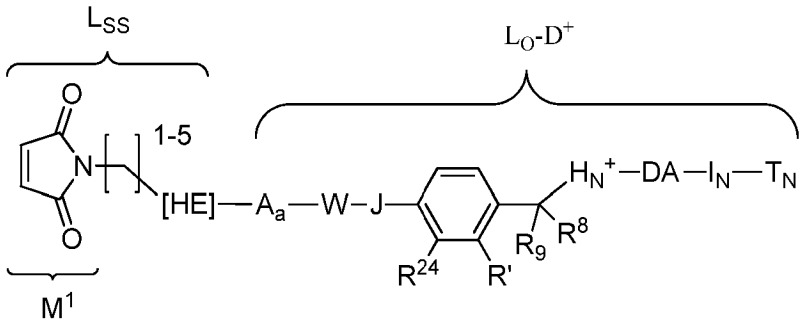
[0351] В предпочтительных вариантах осуществления два из V, Z^1, Z^2 являются =CH–, а оставшийся является =N– или =C(R^{24})–, где R^{24} является водородом, электронодонорной группой или электроноакцепторной группой; R' является электронодонорной группой или электроноакцепторной группой, и R^8 и R^9 независимо являются водородом или C_1–C_4 алкилом. В других предпочтительных вариантах осуществления два из V, Z^1, Z^2 являются =CH–, а оставшийся является =N– или =C(R^{24})–, где R^{24} является электронодонорной группой или электроноакцепторной группой, R' является водородом, и R^8 и R^9 независимо являются водородом, C_1–C_4 алкилом или необязательно замещенным фенилом. В других предпочтительных вариантах осуществления J является –NH–, и два из V, Z^1, Z^2 являются =CH–, а оставшийся является =C(R^{24})–, где R^{24} является электронодонорной группой, предпочтительно C_1–C_6 алкокси, или электроноакцепторной группой, предпочтительно –NO_2, и R' является водородом, и R^8 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, –CH_3 и –CH_2CH_3. В других предпочтительных вариантах осуществления каждый V, Z^1, Z^2 является =CH–, и R^8 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, –CH_3 и –CH_2CH_3, J является –NH–, и R' является водородом. В таких вариантах осуществления указанный остаток M^2 представляет собой сукцинимидный фрагмент.

[0352] В других предпочтительных вариантах осуществления –L_R–L_O–D^+ фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства в композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или его соединении, в котором подстрочный индекс p заменен p' Формулы 1, без Основной Единицы в композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или его соединении, в котором L_O имеет структуру s1, и при этом A, W и Y расположены в линейной конфигурации относительно D^+, представлен:



,

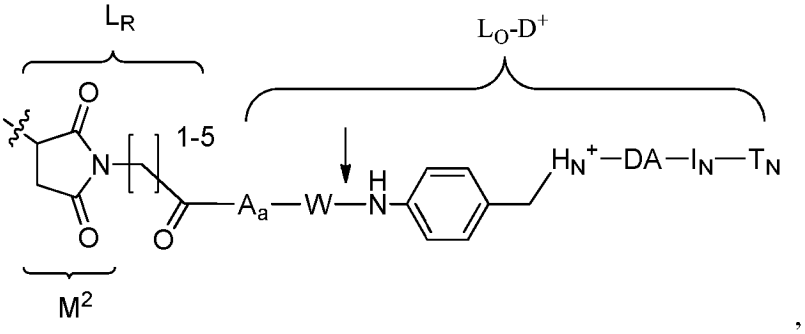
[0353] и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы I представлены:



,

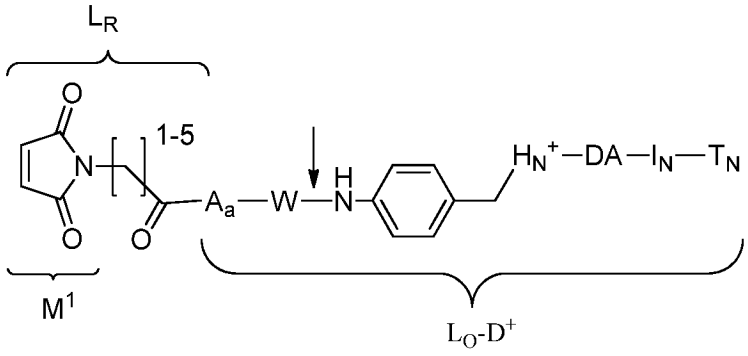
[0354] где $–D^+$ имеет формулу $–H_N^+–DA–I_N–T_N$, и действие протеазы на W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы вызывает высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$, R^{24} является электронодонорной группой или электроноакцепторной группой, и R' является водородом, или R^{24} является водородом, и R' является электронодонорной группой или электроноакцепторной группой, или оба R^{24} и R' являются водородом; и пунктирная кривая линия и другие переменные группы являются такими, как описано ранее для фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства в конъюгатах Лиганда–Лекарственного средства с ациклической или циклической Основной Единицей в пептидных расщепляемых дополнительных линкерах.

[0355] В таких фрагментах линкера кватернизированного лекарственного средства и соединениях Линкера Лекарственного средства, предпочтительно J является –NH–. В более предпочтительных вариантах осуществления, в которых A, W и Y в L_O находятся в линейной конфигурации относительно D^+, фрагмент линкера кватернизированного лекарственного средства формулы $–L_R–L_O–D^+$ в композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или его соединении, в котором подстрочный индекс p заменен p' Формулы 1, где D^+ имеет формулу $–H_N^+–DA–I_N–T_N$, имеет структуру:



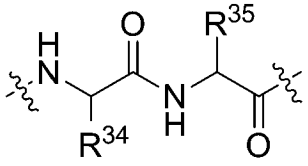
,

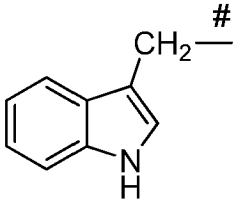
[0356] и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства формулы $L_R–L_O–D^+$ Формулы I имеют структуру:



,

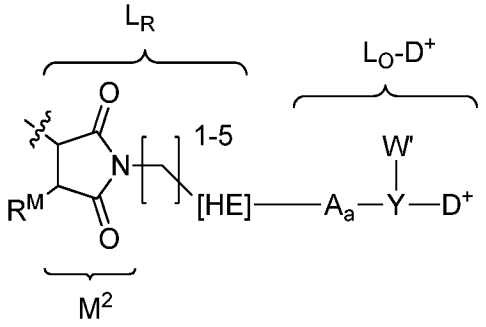
[0357] где $–H_N^+–DA–I_N–T_N$ представляет собой $–D^+$; где расщепление протеазой указанной связи W–N инициирует высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$, и где в любой из представленных выше субструктур $–L_O–D^+$ W включает или состоит из аминокислоты или дипептида, где аминокислотный или дипептидный фрагмент раположен на дистальном конце W, и указанная связь является амидной связью, специфично расщепляемой внутриклеточной протеазой по сравнению со свободно циркулирующими сывороточными протеазами, и где оставшиеся переменные группы являются такими, как определено ранее для фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства в конъюгатах Лиганда–Лекарственного средства и соединениях Линкера Лекарственного средства, имеющих ациклическую или циклическую Основную Единицу и пептидный расщепляемый дополнительный линкер.

[0358] В любом из представленных выше вариантов осуществления, в которых W является Пептидной Расщепляемой Единицей, состоящей из дипептида, который распознается внутриклеточной протеазой. Предпочтительно, такая протеаза является протеазой катепсином, где предпочтительные дипептиды, распознаваемые протеазой катепсином, имеют структуру 

, где R^{34} является бензилом, метилом, изопропилом, изобутилом, втор–бутилом, $–CH(OH)CH_3$ или имеет структуру 

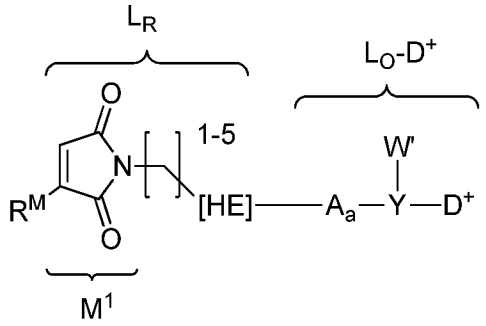
, где знак решетки (#) обозначает сайт ковалентного присоединения к дипептидному скелету, и R^{35} является метилом, $–(CH_2)_4–NH_2$, $–(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ или $–(CH_2)_2CO_2H$, где волнистая линия на N–конце дипептида обозначает сайт ковалентного связывания с A или A_O или с L_{SS} или L_S, в зависимости от присутствия или отсутствия A и/или A_O, и волнистая линия на C–конце дипептида обозначает сайт ковалентного связывания с J или –NH– в качестве J.

[0359] В других вариантах осуществления L_R–L_O фрагмент линкера кватернизированного лекарственного средства формулы –L_{SS}–L_O–D^+ композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или его соединения, в котором подстрочный индекс p заменен p' Формулы 1, в которой L_O содержит Глюкуронидную Единицу формулы –Y(W')–, таким образом, L_O имеет структуру s2, которая содержит A, W' и Y в ортогональной конфигурации относительно D^+, имеет структуру:



,

[0360] и соответствующие Соединения Линкера Лекарственного средства Формулы I имеют структуру:

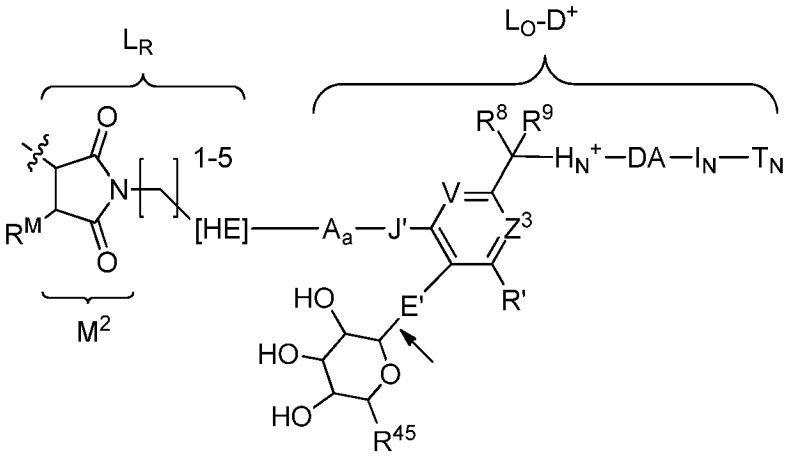


,

[0361] где волнистая линия обозначает ковалентное связывание Лигандной Единицы; A является необязательной первой Удлиняющей Единицей; подстрочный индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно; [HE] является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей; R^M является водородом или C_1–C_4 алкилом, W' представляет собой связанный гликозидной связью углеводный (Su) фрагмент через необязательно замещенный гетероатом (E'), связанный с Y, с образованием сайта узнавания гликозидазы, и соответствующий требованию, чтобы E' инициировала саморасщепление при расщеплении связи W'–E', где Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей PAB или PAB–типа, как описано выше для дополнительных линкеров, и D^+ является кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства, где действие гликозидазы на гликозидную связь W' вызывает высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N.

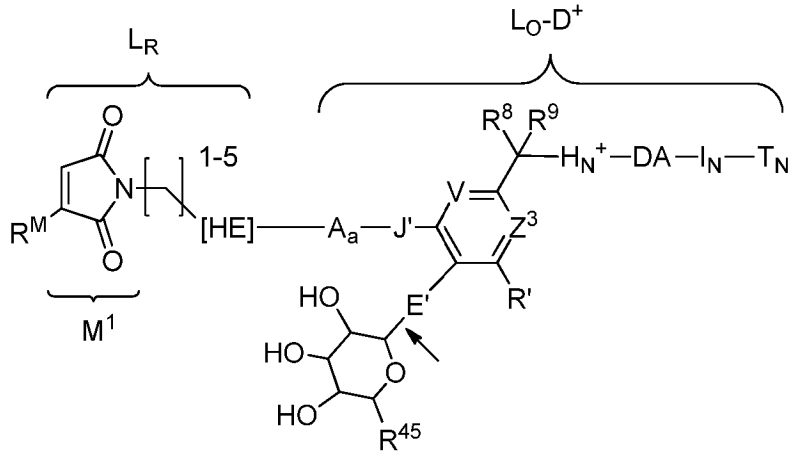
[0362] В предпочтительных вариантах осуществления –L_R–L_O–D^+ в композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или его соединении, в котором подстрочный индекс p заменен p' Формулы 1, в которой W заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W)–, при этом L_O имеет структуру s2 и не имеет ациклической или циклической Основной Единицы, и Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей

PAB или PAB–типа, имеет структуру:



,

[0363] и соответствующие Соединения Линкера Лекарственного средства Формулы I имеют структуру:



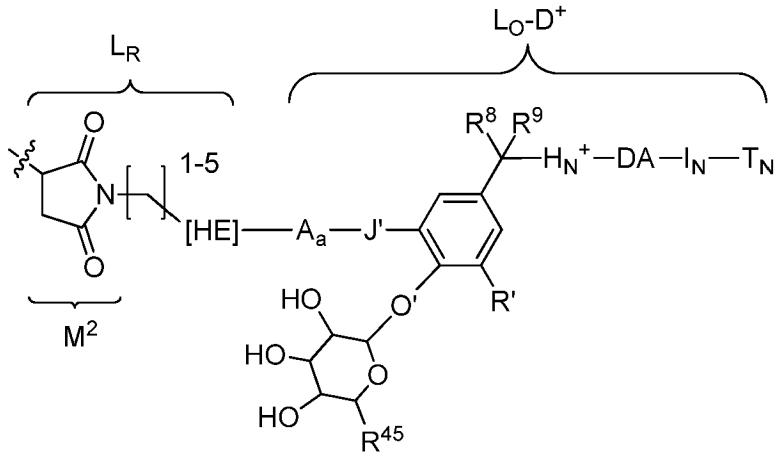
,

[0364] где действие гликозидазы на указанную гликозидную связь инициирует высвобождение соединения NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N, где H_N является Головной Единицей NAMPT, H_N^+ является кватернизированной Головной Единицей NAMPT, имеющей скелетный атом азота гетероарила или частично ненасыщенного или частично ароматического гетероциклила, включающего эту Единицу, в качестве сайта кватернизации, DA является Донорно–акцепторной Единицей NAMPT, имеющей дополнительную циклизацию обратно с H_N^+, I_N является Соединительной Единицей NAMPT, T_N является Хвостовой Единицей NAMPT, имеющей дополнительную циклизацию обратно с собой или с I_N, и V и Z^3 независимо являются =N– или =C(R^{24})–, где независимо выбранный R^{24} является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом или электронодонорной или электроноакцепторной группа; R^8 и R^9 независимо является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом или вместе с бензильным углеродом, к которому они оба присоединены, определяют необязательно замещенный C_3–C_6 карбоцикло, или один из R^8, R^9 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, а другой является необязательно замещенным C_6–C_{10} арилом или необязательно замещенным C_5–C_{10} гетероарилом; J' и E' являются независимо выбранными необязательно замещенными гетероатомами, такими как –O– или

необязательно замещенный –NH–, соответствующий требованию, чтобы E' инициировала саморасщепление при расщеплении связи W'–N, которая включает –N(R^{33}), где каждый R^{33} независимо является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом; R^{45} является –CH_2OH или –CO_2H; и волнистая линия обозначает ковалентное связывание Лигандной Единицы; и остальные переменные группы являются такими, как определено выше.

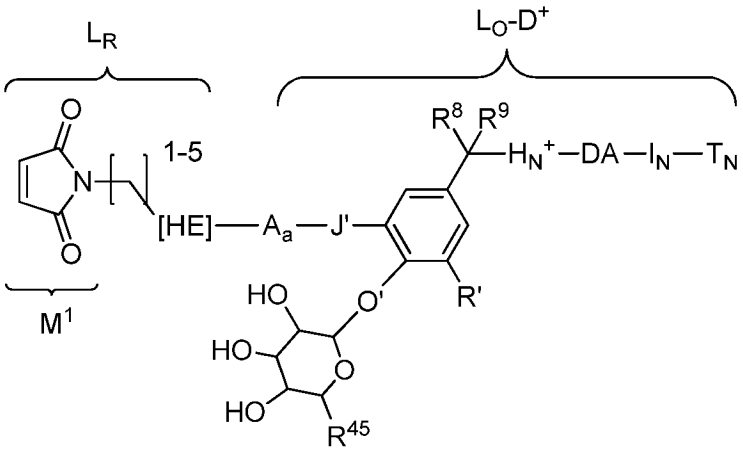
[0365] В предпочтительных вариантах осуществления R^8 и R^9 независимо являются водородом или C_1–C_4 алкилом. В других предпочтительных вариантах осуществления J' является –NH–. В более предпочтительных вариантах осуществления один из V и Z^3 является =N– или =C(R^{24}), где R^{24} является электроноакцепторной группой, а другой является =CH–; R' является водородом или электроноакцепторной группой; R^8 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, –CH_3 и –CH_2CH_3; и J' является –NH–. В других более предпочтительных вариантах осуществления каждый V и Z^3 является =CH–, и R' является водородом; R^8 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, –CH_3 и –CH_2CH_3; и J' является –NH–. В любом из таких вариантов осуществления указанные остатки M^2 и M^3 представляют собой сукцинимидный фрагмент и фрагмент амида янтарной кислоты, соответственно.

[0366] В более предпочтительных вариантах осуществления –L_R–L_O–D^+, в котором W является Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, заменяющей W в композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или его соединении, в котором подстрочный индекс p заменен p' Формулы 1, и при этом L_O имеет структуру s2, в которой A, W' и Y находятся в ортогональной конфигурации относительно D^+, где D^+ имеет формулу –H_N^+–DA–I_N–T_N, представлен:



,

[0367] и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы I представлены:

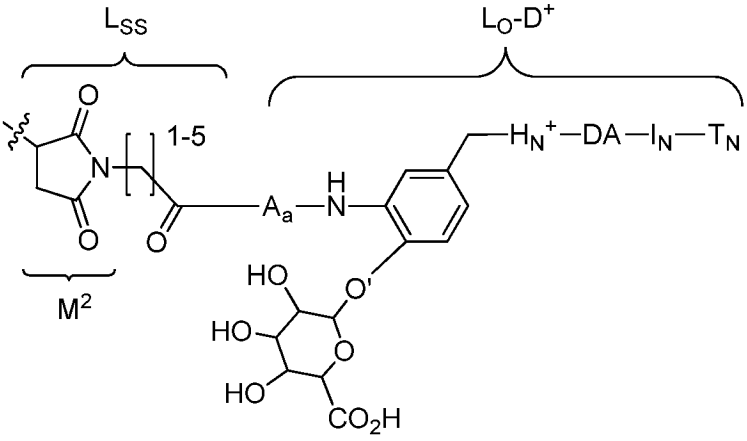


,

[0368] где O' представляет собой связанный гликозидной связью атом кислорода, связь с которым может расщепляться гликозидазой с инициированием высвобождения D^+ в виде соединения NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N, и где переменные группы являются такими, как описано ранее для фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства на основе Глюкуронида в конъюгатах Лиганда–Лекарственного средства или соединениях Линкера Лекарственного средства.

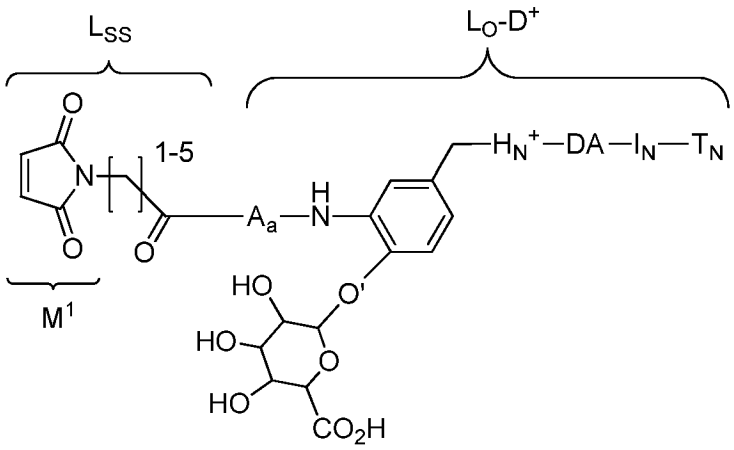
[0369] В таких кватернизированный фрагментах линкера лекарственного средства и соединениях Линкера Лекарственного средства, предпочтительно один из R^8, R^9 является водородом, а другой является водородом, C_1–C_4 алкилом или необязательно замещенным фенилом. В других таких вариантах осуществления предпочтительно J' является –O–, –S– или –N(R^{33}), где R^{33} является водородом или C_1–C_4 алкилом, и/или R' является водородом или электроноакцепторной группой. В более предпочтительных вариантах осуществления J' является –NH–, и R' является водородом.

[0370] В более предпочтительных вариантах осуществления, в которых A, W' и Y в L_O находятся в ортогональной конфигурации относительно D^+, фрагмент линкера кватернизированного лекарственного средства формулы –L_R–L_O–D^+ в композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или его соединении Формулы 1a, в котором подстрочный индекс p заменен p', где D^+ имеет формулу –H_N^+–DA–I_N–T_N, представлен:



,

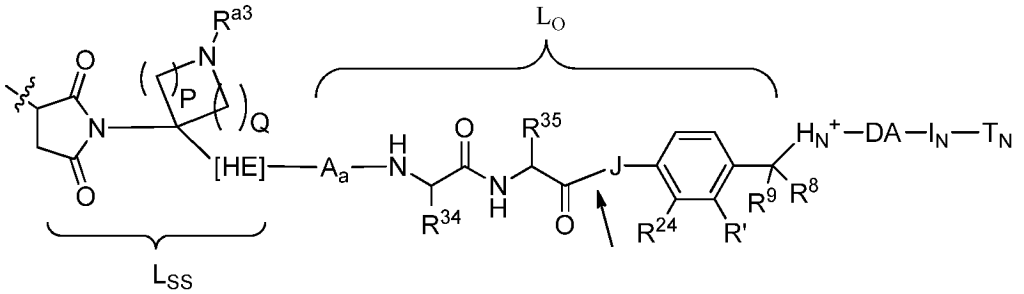
[0371] и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы I представлены:



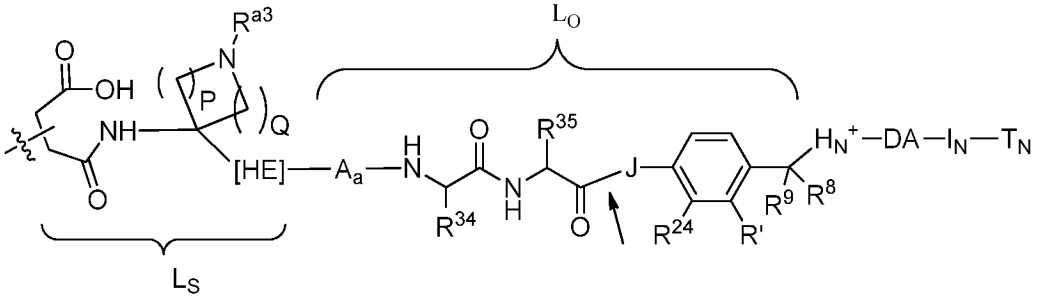
,

[0372] где O' представляет собой связанный гликозидной связью атом кислорода, связь с которым может расщепляться гликозидазой с инициированием высвобождения D^+ в виде соединения NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N, и другие переменные группы являются такими, как описано ранее для фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства на основе Глюкуронида в конъюгатах Лиганда–Лекарственного средства или соединениях Линкера Лекарственного средства.

[0373] В предпочтительных вариантах осуществления, в которых W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы и имеющей гетероцикло циклическую Основную Единицу, содержащий $-L_{SS}$ и $-L_S$ фрагмент линкера кватернизированного лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1a или Формулы 1b, в которой подстрочный индекс p заменен p', и имеющий L_O структуры s1, представлен:

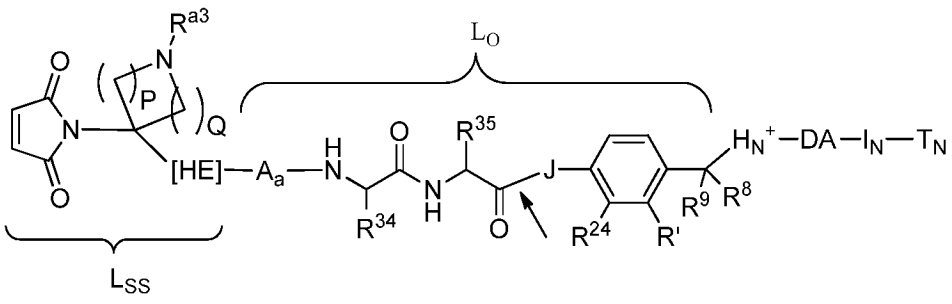


и



,

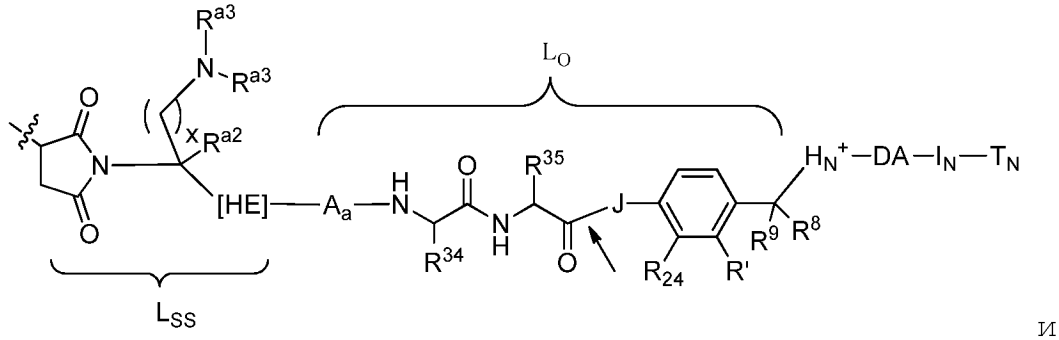
[0374] соответственно, и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы Ia представлены:



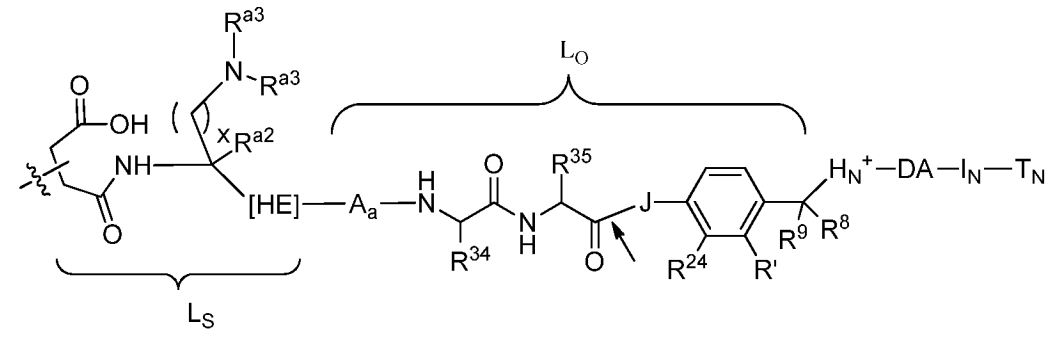
,

[0375] где подстрочный индекс P равен 1 или 2; подстрочный индекс Q равен 1–6; и где R^{a3} является –H, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, необязательно замещенным –C_1–C_4 алкилен–(C_6–C_{10} арилом) или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является C_1–C_4 алкиленом, R^{PEG2} является –H или C_1–C_4 алкиленом, где основный азот, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован или находится в форме соли, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли, или R^{a3} является защитной группой азота, такой как подходящая кислотолабильная защитная группа, и J' является –$N(R^{33})$–, O или S, где R^{33} является водородом или C_1–C_4 алкилом; и

[0376] содержащий $–L_{SS}$ и $–L_S$ фрагмент линкера кватернизированного лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства Формулы 1a или Формулы 1b, имеющей L_O формулы s1, в которой W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и имеющий ациклическую Основную Единицу, представлен:

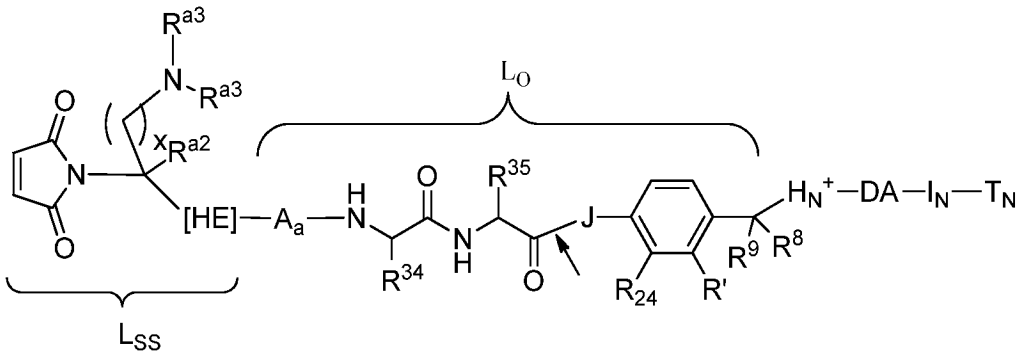


и



,

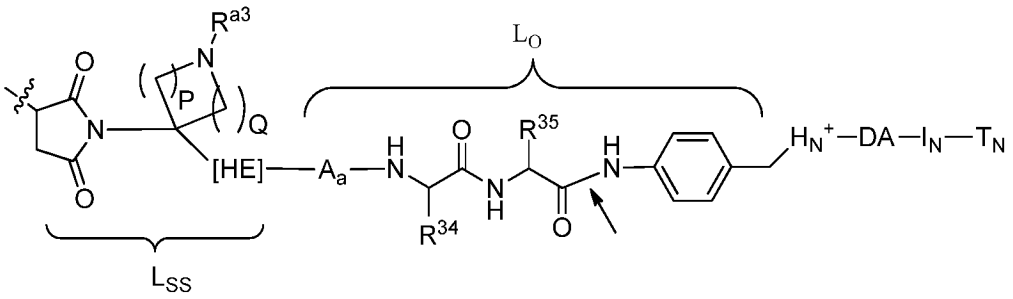
[0377] соответственно, и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы Ia представлены:



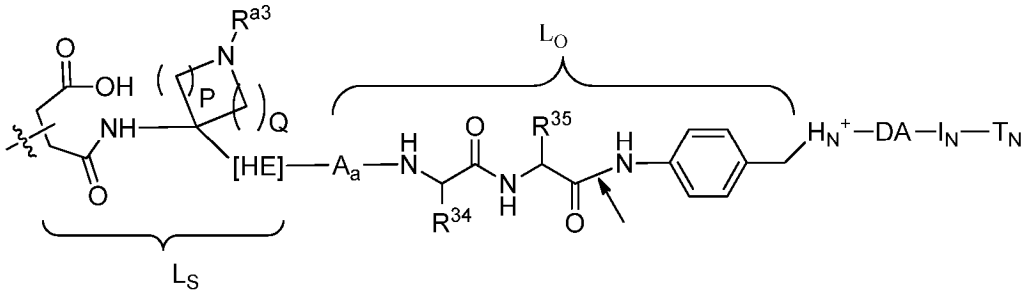
[0378] где расщепление указанной связи W–J в L_O вызывает высвобождение соединения NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N, HE является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей, A является необязательной первой Удлиняющей Единицей, подстрочный индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно; подстрочный индекс x равен 1 или 2, R^{a2} является водородом или $–CH_3$ или $–CH_2CH_3$; R^{a3} в каждом случае независимо является водородом, $–CH_3$ или $–CH_2CH_3$, или оба R^{a3} вместе с азотом, к которому они присоединены, определяют азетидинильный, пирролидинильный или пиперидинильный гетероциклил, в котором основный первичный, вторичный или третичный амин, определенный таким образом, необязательно протонирован или находится в форме соли, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли;

[0379] R^{34} и R^{35} являются такими, как определено ранее для Пептидных Расщепляемых Единиц, и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее для фрагментов линкера лекарственного средства и соединений Линкера Лекарственного средства, состоящих из таких Пептидных Расщепляемых Единиц.

[0380] В более предпочтительных вариантах осуществления содержащий $–L_{SS}$ или $–L_S$ фрагмент линкера кватернизированного лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, имеющий L_O структуры s1 в Формуле 1a или Формуле 1b, в которой подстрочный индекс p заменен p', и W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и имеющий гетероцикло циклическую Основную единицу, представлен:

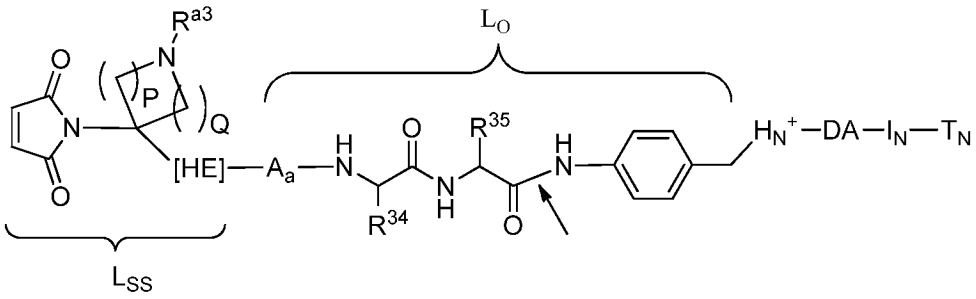


и



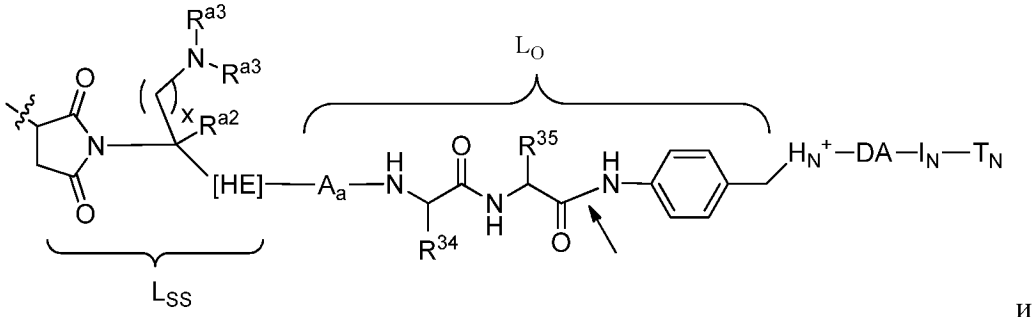
,

[0381] соответственно, и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы Ia представлены:

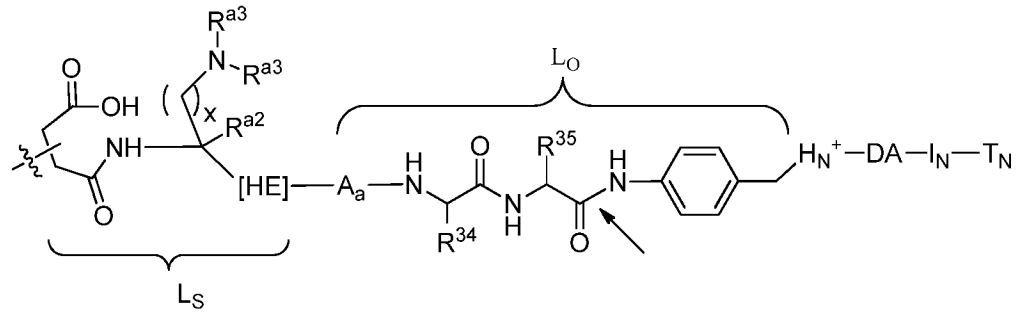


,

[0382] и содержащий $-L_{SS}$ и $-L_S$ фрагмент линкера кватернизированного лекарственного средства в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1a или Формулы 1b, в которой подстрочный индекс p заменен p', и имеющий L_O структуры s1, в которой W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и имеющий ациклическую Основную Единицу, представлен:

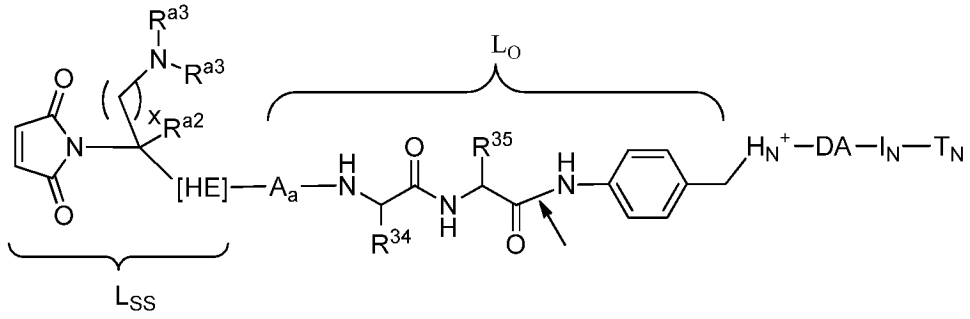


и



,

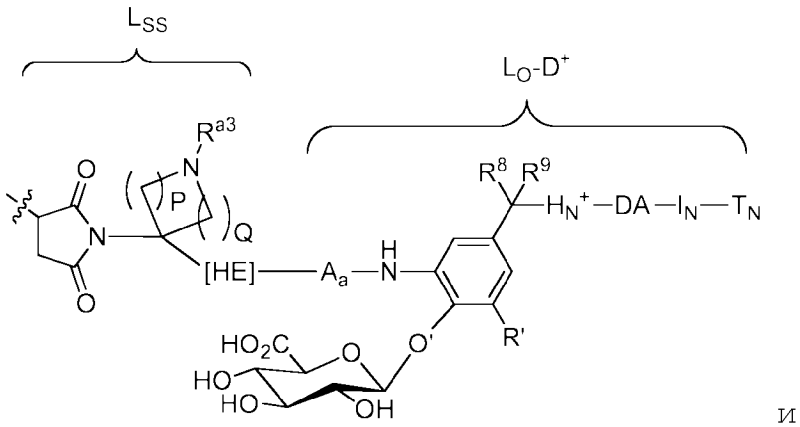
[0383] соответственно, и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы Ia представлены:



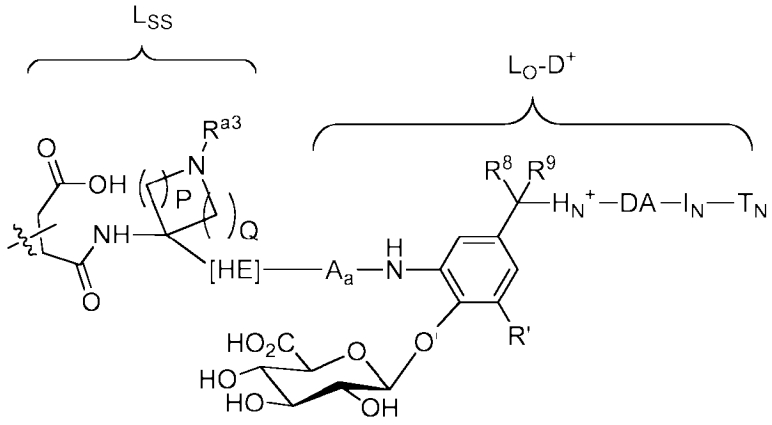
,

[0384] где расщепление протеазой указанной анилидной связи в L_O вызывает высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi или его производного, имеющего формулу H_N–DA–I_N–T_N, где T_N, I_N, DA и H_N/H_N^+ являются такими, как определено для соединений NAMPTi и кватернизированных Единиц NAMPT Лекарственного средства, основный азот, с которым связан R^{a3}, необязательно протонирован, если R^{a3} не является защитной группой азота, и R^{34} и R^{35} являются такими, как определено ранее для Пептидных Расщепляемых Единиц, и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее для фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства и соединений Линкера Лекарственного средства, имеющих пептидный расщепляемый дополнительный линкер.

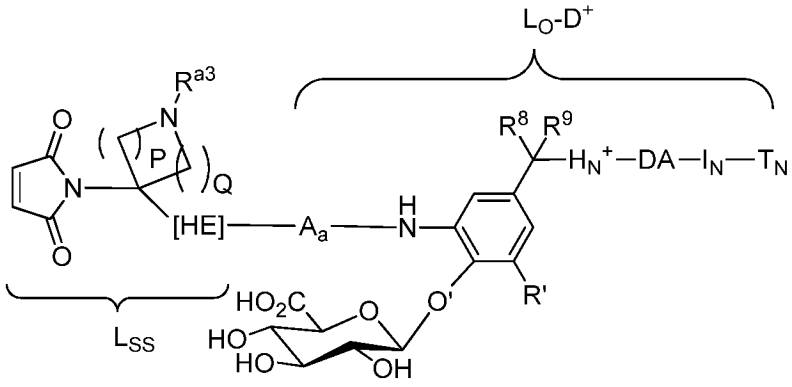
[0385] В других предпочтительных вариантах осуществления L_{SS}– и L_S–содержащие фрагменты линкера кватернизированного лекарственного средства, имеющие Глюкуронидную Единицу, заменяющую W в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1a или Формулы 1b, в которой подстрочный индекс p заменен p', и L_O имеет структуру s2, и имеющие гетероцикло циклическую Основнкю Единицу в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, имеют следующие структуры:



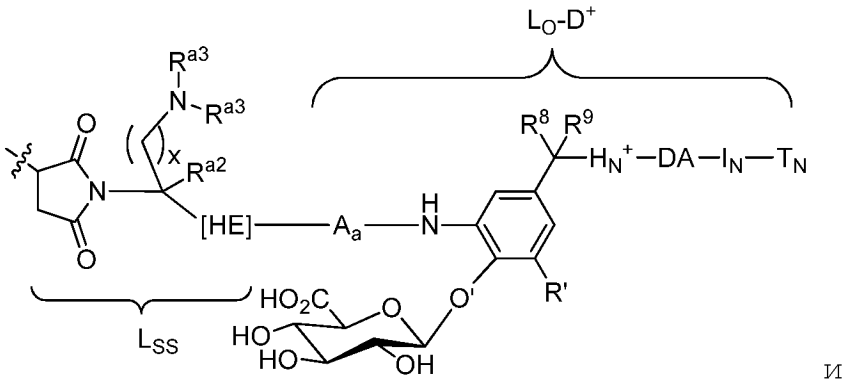
и



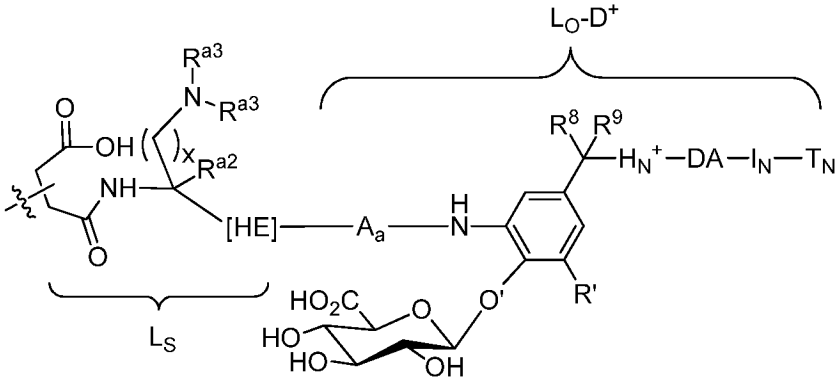
[0386] соответственно, и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы Ia представлены:



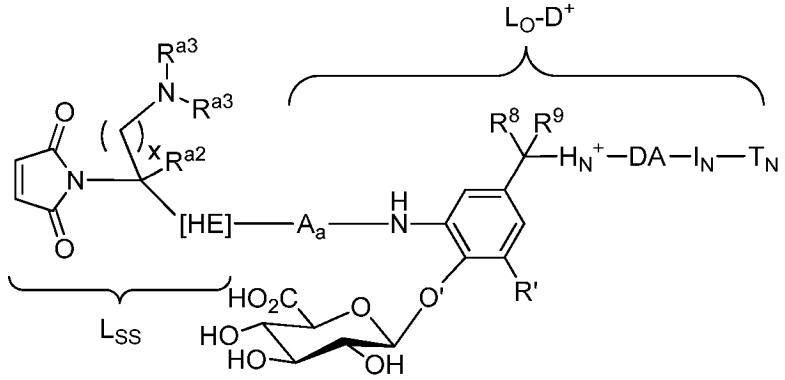
[0387] и L_{SS}– и L_S–содержащие фрагменты линкера кватернизированного лекарственного средства, имеющие Глюкуронидную Единицу, в которой L_O имеет структуру s2, и ациклическую Основную единицу в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1a или Формулы 1b, в которой подстрочный индекс p заменен p', имеют структуры:



и



[0388] соответственно, и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы Ia представлены:

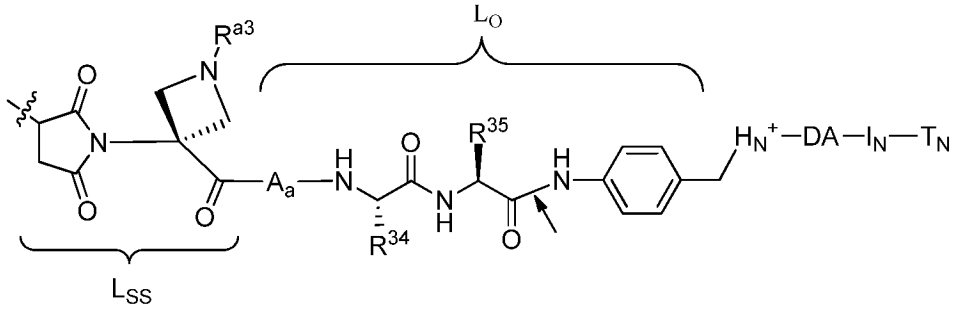


[0389] где D^+ является $–H_N^+–DA–I_N–T_N$, и O' представляет собой связанный гликозидной связью атом кислорода, связь с которым может расщепляться гликозидазой с инициированием высвобождения D^+ в виде соединения NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$, подстрочный индекс x равен 1 или 2, R^{a2} является водородом или $–CH_3$ или $–CH_2CH_3$; R^{a3} в каждом случае независимо является водородом, $–CH_3$ или $–CH_2CH_3$, или оба R^{a3} вместе с азотом, к которому они присоединены, определяют азетидильный, пирролидинильный или пиперидинильный гетероциклил,

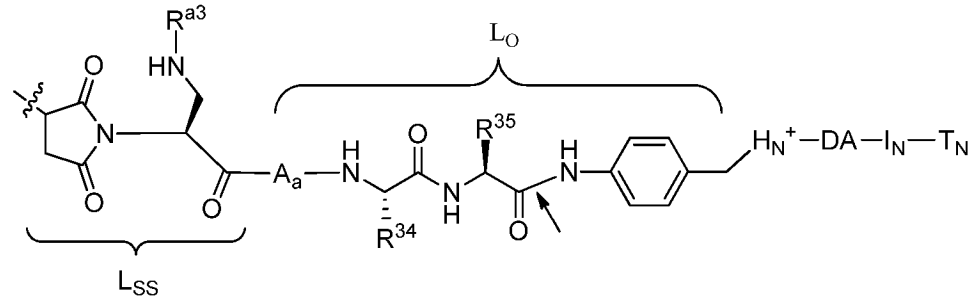
[0390] где основный первичный, вторичный или третичный амин, определенный таким образом, необязательно протонирован или находится в форме соли, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли, и где O' представляет собой связанный гликозидной связью кислород, связь с которым может расщепляться

гликозидазой; и другие переменные группы являются такими, как описано ранее для фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства на основе Глюкуронида в конъюгатах Лиганда–Лекарственного средства и соединениях Линкера Лекарственного средства.

[0391] В более предпочтительных вариантах осуществления $-L_{SS}-$содержащие фрагменты линкера кватернизированного лекарственного средства в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1a, в которой подстрочный индекс p заменен p', и имеющие L_O структуры s1, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и имеющие гетероцикло циклическую Основную Единицу или ациклическую Основную Единицу, представлены:

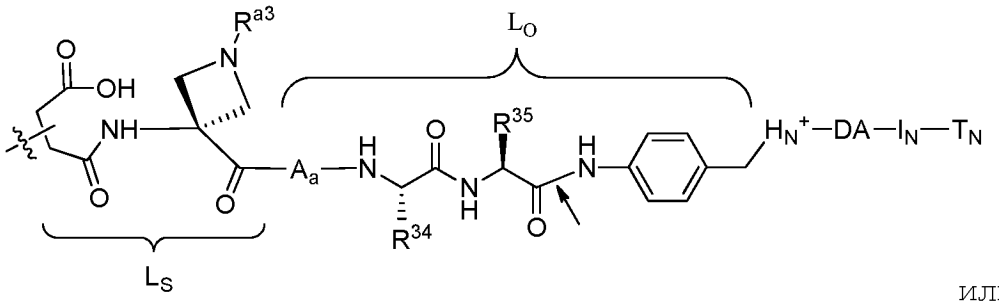


или

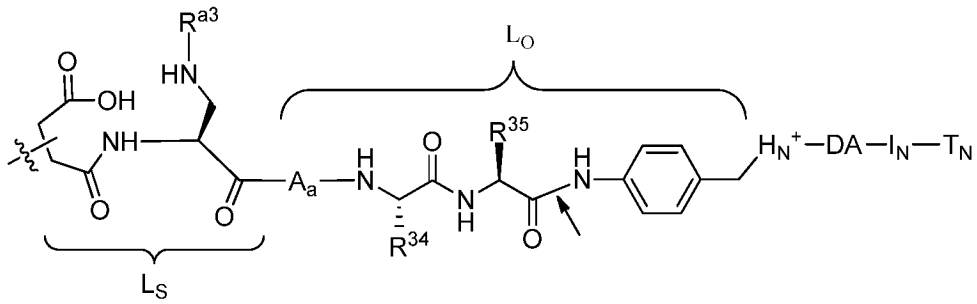


,

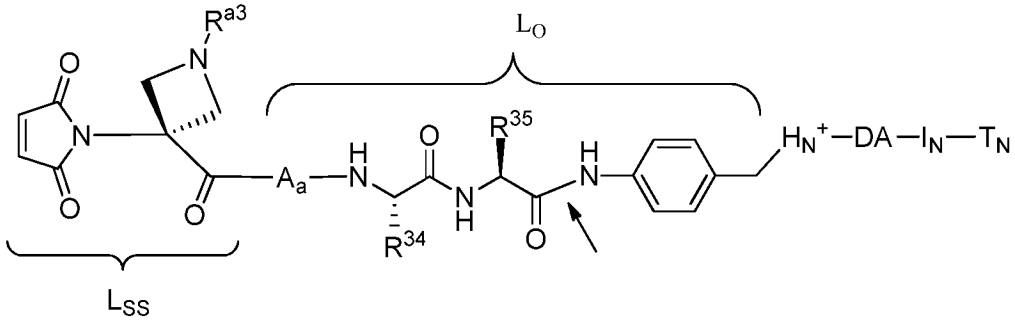
[0392] и более предпочтительные L_S-содержащие фрагменты линкера лекарственного средства в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1b, в которой подстрочный индекс p заменен p' в результате контролируемого гидролиза указанных выше фрагменты линкера кватернизированного лекарственного средства, представлены:



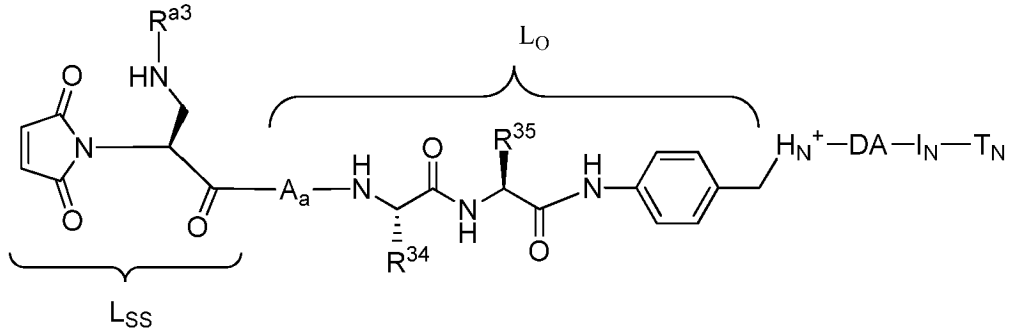
или



[0393] и соответствующие более предпочтительные соединения Линкера Лекарственного средства Формулы Ia представлены:

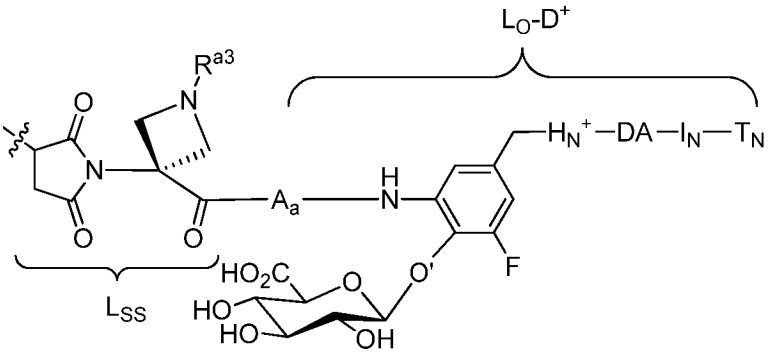


или

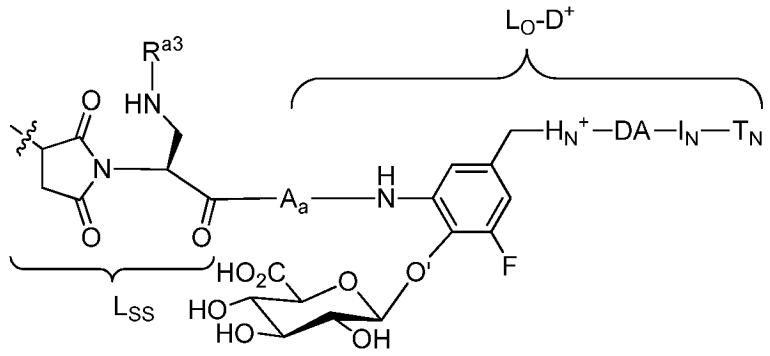


[0394] где D^+ является $–H_N^+–DA–I_N–T_N$, и расщепление протеазой указанной анилидной связи инициирует высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$, где переменные группы являются такими, как описано ранее для фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства и соединений Линкера Лекарственного средства, имеющих гетероцикло циклическую Основную Единицу или ациклическую Основную Единицу и пептидный расщепляемый дополнительный линкер в конъюгатах Лиганда–Лекарственного средства и соединениях Линкера Лекарственного средства, и где атом азота, с которым связан R^{a3}, необязательно протонирован или находится в форме соли, предпочтительно фармацевтически приемлемой соли, если R^{a3} не является защитной группой азота.

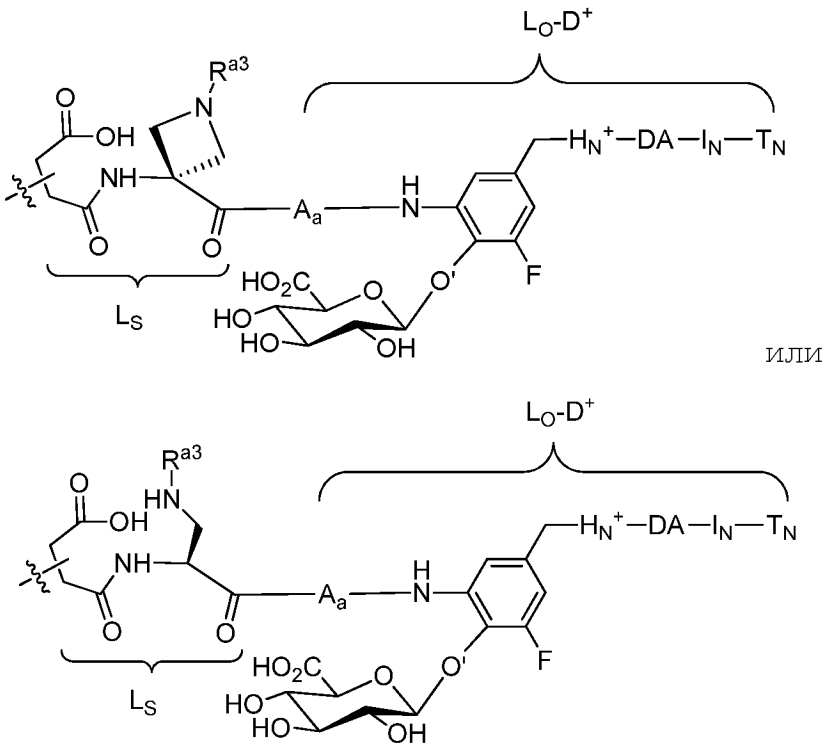
[0395] В других более предпочтительных вариантах осуществления –L_{SS}– содержащие фрагменты линкера кватернизированного лекарственного средства, имеющие Глюкуронидную Единицу, в которой L_O имеет структуру s2, и имеющие гетероцикло циклическую Основную Единицу или ациклическую Основную Единицу в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1a, в которой подстрочный индекс p заменен p', представлены:



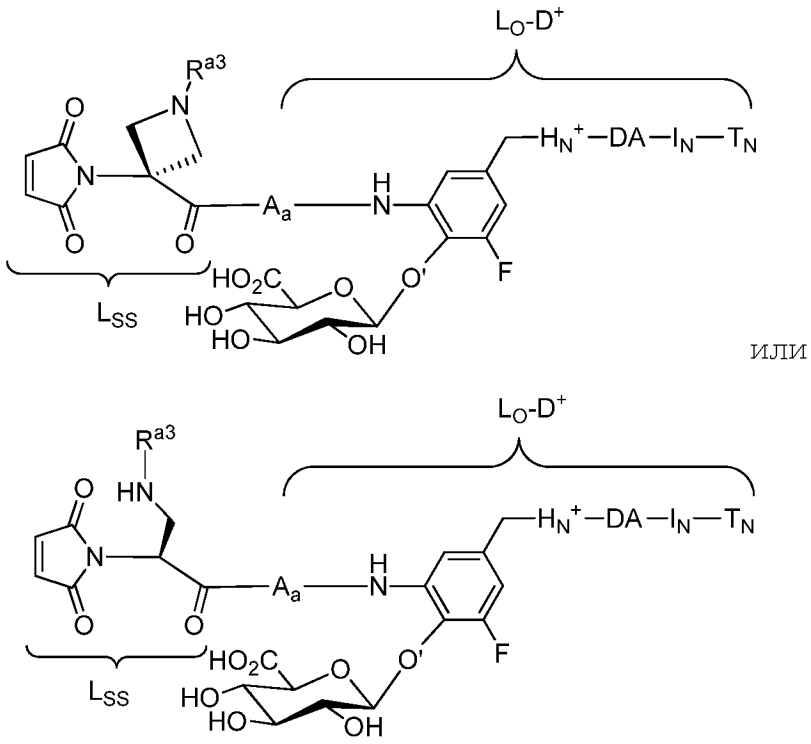
или



[0396] и L_S–содержащие фрагменты линкера кватернизированного лекарственного средства, полученные в результате контролируемого гидролиза вышеуказанных L_{SS}–содержащих фрагментов линкера лекарственного средства в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1b, в которой подстрочный индекс p заменен p', имеют структуры:



[0397] и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы Ia представлены:



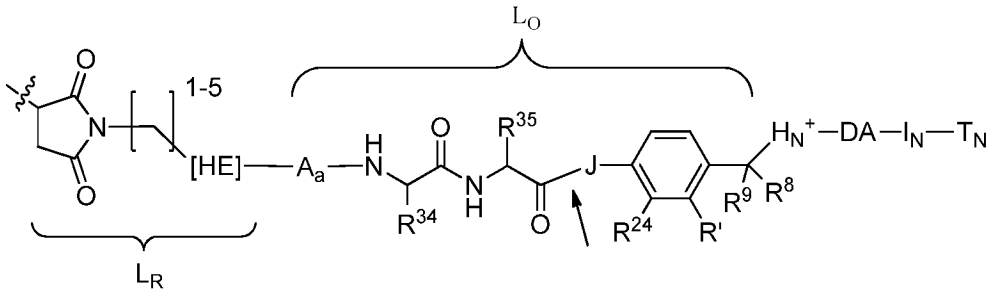
[0398] где D^+ является $–H_N^+–DA–I_N–T_N$, и O' представляют собой связанный гликозидной связью атом кислорода, связь с которым может расщепляться гликозидазой, с инициированием высвобождения D^+ в виде соединения NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$, и другие переменные группы являются такими, как описано ранее для фрагментов линкера лекарственного средства и соединений Линкера Лекарственного средства, имеющих гетероцикло циклическую Основную Единицу или ациклическую Основную

Единицу, и дополнительный линкер на основе Глюкуронида в конъюгатах Лиганда–Лекарственного средства и соединениях Линкера Лекарственного средства, и где атом азота, с которым связан R^{a3}, необязательно протонирован или находится в форме соли, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли, если R^{a3} не является защитной группой азота.

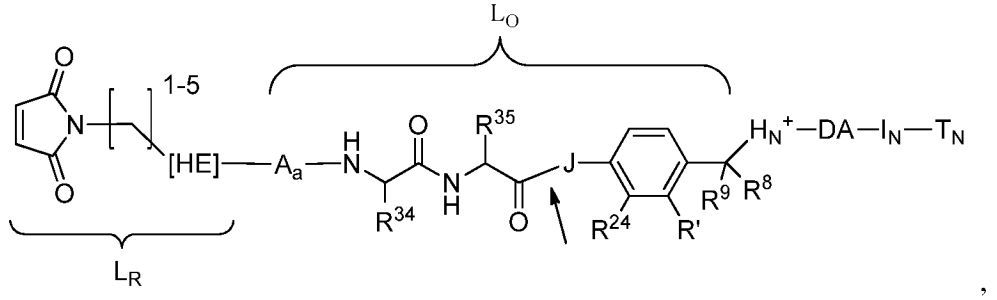
[0399] В вышеуказанных предпочтительных и более предпочтительных вариантах осуществления компоненты L_{SS} и L_S во фрагменте линкера кватернизированного лекарственного средства композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или его соединении представлены общей формулой M^2–A_R(BU)–A_O и M^3–A_R(BU)–A_O, соответственно, где BU является циклической Основной Единицей, и где [HE] в качестве A_O является –C(=O)–, где M^2 является сукцинимидным фрагментом, и M^3 является фрагментом амида янтарной кислоты, и L_{SS} соединения Линкера Лекарственного средства представлен общей формулой M^1–A_R(BU)–A_O, где BU является циклической Основной Единицей, которая является предшественником репрезентативных фрагментов L_{SS} конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства, состоящих из циклической Основной единицы, где M^1 является малеимидным фрагментом, и [HE] в качестве A_O является –C(=O)–.

[0400] В некоторых вышеуказанных вариантах осуществления, когда подстрочный индекс a равен 1, A или его субъединица, связанные с A_O в любой из представленных выше структур L_R–L_O–D^+, в которых L_R является L_{SS} или L_S, предпочтительно имеет структуру, соответствующую независимо выбранной аминсодержащей кислоте (например, аминокислотному остатку), где C–конец аминсодержащей кислоты связан с W в виде сложного эфира или амида, предпочтительно в виде амида, и его N–конец связан с L_{SS} формулы M^1–A_R(BU)–A_O или M^2–A_R(BU)–A_O, или L_S формулы M^3–A_R(BU)–A_O, где BU является циклической Основной Единицей, через карбонилсодержащую функциональную группу. В нескольких из таких вариантов осуществления, A_O является [HE] или состоит из [HE], где HE является карбонилсодержащей функциональной группой, при этом ее карбонильный углерод связан с N–концом W, если подстрочный индекс a равен 0, или с N–концом A или его субъединицы, если подстрочный индекс a равен 1.

[0401] В предпочтительных вариантах осуществления, в которых W является Пептидной Расщепляемой Единицей и не содержит Основную Единицу, L_R–содержащий фрагмент линкера кватернизированного лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства Формулы 1, в которой подстрочный индекс p заменен p', и содержит L_O структуры s1, представлен:

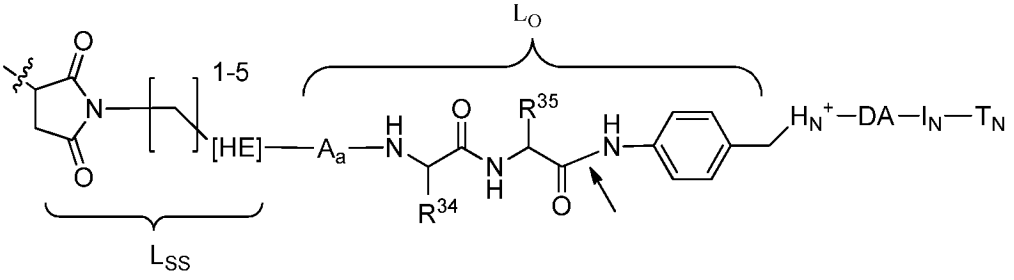


[0402] и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы I представлены:

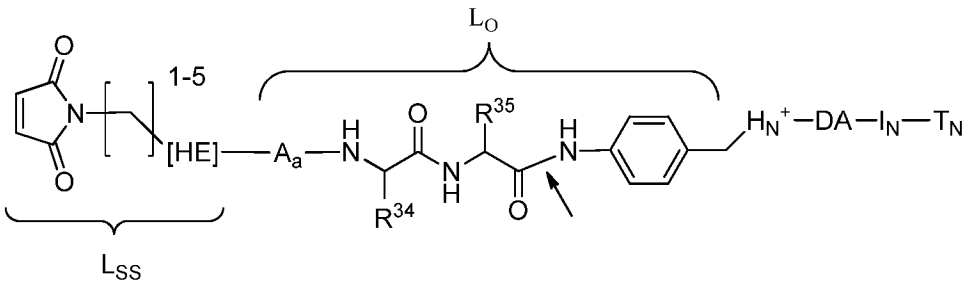


[0403] где J является $–N(R^{33})–$, O или S, где R^{33} является водородом или $C_1–C_4$ алкилом; и расщепление указанной связи W–J в L_O вызывает высвобождение соединения NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$, HE является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей, A является необязательной первой Удлиняющей Единицей, подстрочный индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно; и R^{34} и R^{35} являются такими, как определено ранее для Пептидных Расщепляемых Единиц, и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее для фрагментов линкера лекарственного средства и соединений Линкера Лекарственного средства, состоящих из таких Пептидных Расщепляемых Единиц.

[0404] В более предпочтительных вариантах осуществления $–L_R–$содержащие фрагменты линкера кватернизированного лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства Формулы 1, в которой подстрочный индекс p заменен p', и имеющие L_O структуры s1, в котором W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и имеющие гетероцикло циклическую Основную единицу, представлены:



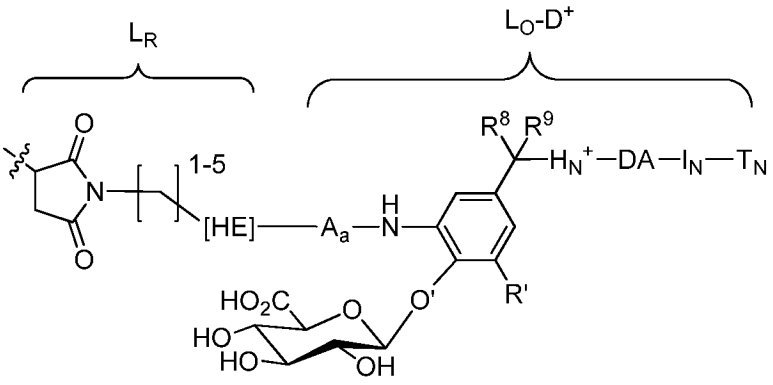
[0405] и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы I представлены:



,

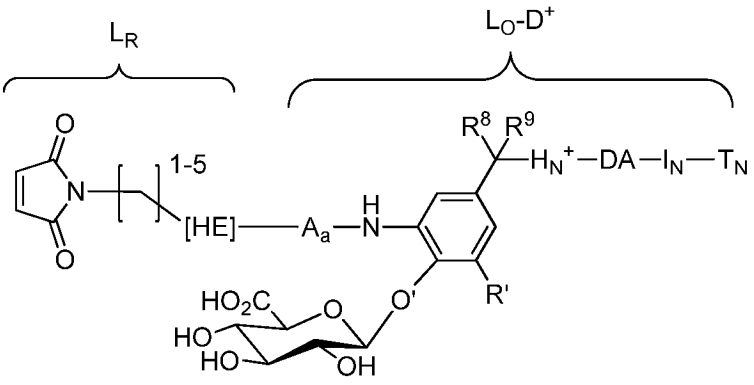
[0406] где расщепление протеазой указанной анилидной связи в L_O вызывает высвобождение соединения NAMPTi или его производного, имеющего формулу H_N–DA–I_N–T_N, где T_N, I_N, DA и H_N/H_N^+ являются такими, как определено для соединений NAMPTi и кватернизированных Единиц NAMPT Лекарственного средства, основный азот, с которым связан R^{a3}, необязательно протонирован, если R^{a3} не является защитной группой азота, и R^{34} и R^{35} являются такими, как определено ранее для Пептидных Расщепляемых Единиц, и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее для фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства и соединений Линкера Лекарственного средства, имеющих пептидный расщепляемый дополнительный линкер.

[0407] В других предпочтительных вариантах осуществления –L_R–содержащие фрагменты линкера кватернизированного лекарственного средства, имеющие Глюкуронидную Единицу формулы –Y(W)–, заменяющей W в конъюгате Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1, в которой подстрочный индекс p заменен p', и L_O имеет структуру s2, и не имеющие Основную единицу, имеют следующую структуру:



,

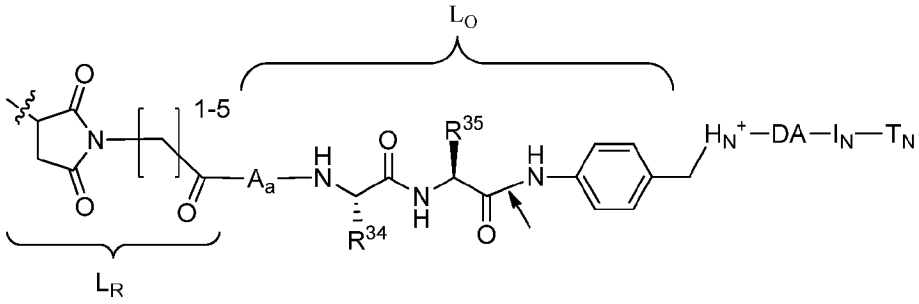
[0408] и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы I представлены:



,

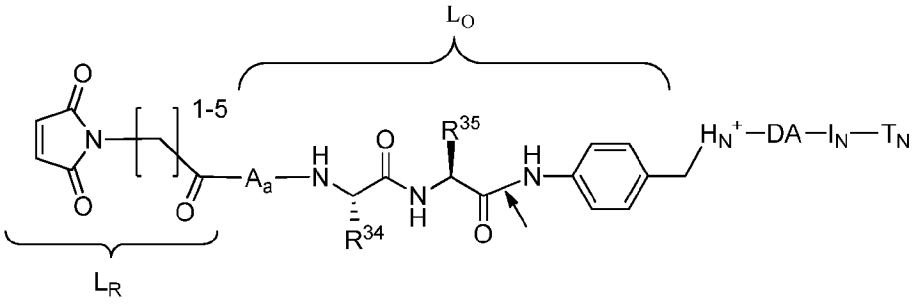
[0409] где D^+ является $–H_N^+–DA–I_N–T_N$, где O' представляет собой связанный гликозидной связью кислород, связь с которым может расщепляться гликозидазой с инициированием высвобождения D^+ в виде соединения NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$; и другие переменные группы являются такими, как описано ранее для фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства на основе Глюкуронида в конъюгатах Лиганда–Лекарственного средства и соединениях Линкера Лекарственного средства.

[0410] В более предпочтительных вариантах осуществления $–L_R–$содержащие фрагменты линкера кватернизированного лекарственного средства в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1a, в которой подстрочный индекс p заменен p', и имеющие L_O структуры s1, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и не имеющие Основной единицы, представлены:



,

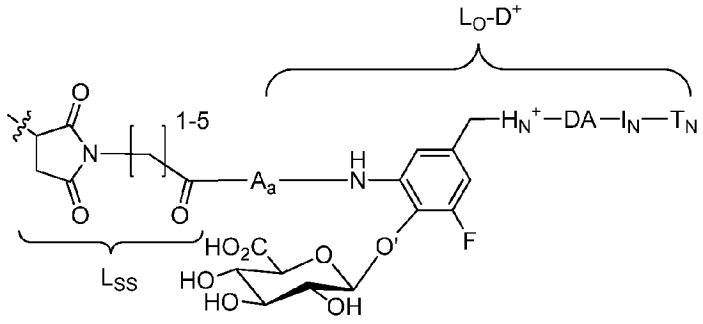
[0411] и соответствующие более предпочтительные соединения Линкера Лекарственного средства Формулы I представлены:



или

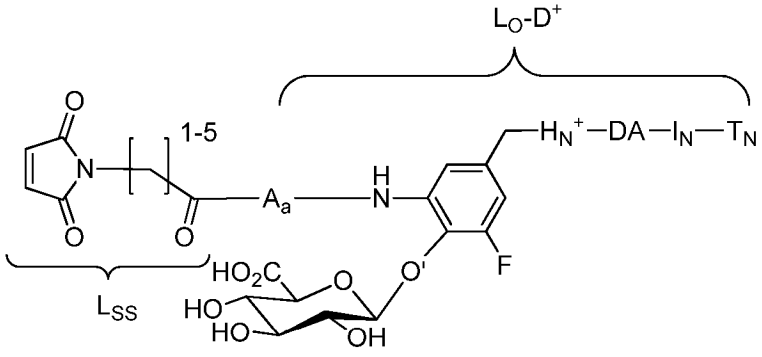
[0412] где D^+ является $–H_N^+–DA–I_N–T_N$, и расщепление протеазой указанной анилидной связи инициирует высвобождение D^+ в виде соединения NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$, где переменные группы являются такими, как описано ранее для фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства и соединений Линкера Лекарственного средства, имеющих пептидный расщепляемый дополнительный линкер в конъюгатах Лиганда–Лекарственного средства и соединениях Линкера Лекарственного средства.

[0413] В других более предпочтительных вариантах осуществления $–L_R–$содержащие фрагменты линкера кватернизированного лекарственного средства, имеющие Глюкуронидную Единицу, в которой L_O имеет структуру s2, и не имеющие Основную единицу, в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1, в которой подстрочный индекс p заменен p', представлены:



,

[0414] и соответствующие соединения Линкера Лекарственного средства Формулы I представлены:



,

[0415] где D^+ является $–H_N^+–DA–I_N–T_N$, и O' представляют собой связанный гликозидной связью атом кислорода, связь с которым может расщепляться гликозидазой с инициированием высвобождения D^+ в виде соединения NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$, и другие переменные группы являются такими, как описано ранее для фрагментов линкера лекарственного средства и соединений Линкера Лекарственного средства, имеющих дополнительный линкер на основе Глюкуронида в конъюгатах Лиганда–Лекарственного средства и соединениях Линкера Лекарственного средства.

[0416] В вышеуказанных предпочтительных и более предпочтительных вариантах осуществления компоненты L_R, не имеющие Основную единицу во фрагменте линкера кватернизированного лекарственного средства конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, представлены общей формулой $M^2–A_R–A_O–$ и $M^3–A_R–A_O–$, соответственно, в которой [HE] в качестве A_O является –C(=O)–, где M^2 является сукцинимидным фрагментом, и L_R соединения Линкера Лекарственного средства представлены общей формулой $M^1–A_R–A_O–$, которая является предшественником репрезентативных фрагментов L_R конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства, не имеющих Основную Единицу, где M^1 является малеимидным фрагментом, и [HE] в качестве A_O является –C(=O)–.

[0417] В некоторых вышеуказанных вариантах осуществления, когда подстрочный индекс a равен 1, A, в случае присутствия в качестве отдельной единицы, связан с A_O в любой из представленных выше структур $–L_R–L_O–D^+$, $–L_{SS}–L_O–D^+$ или $–L_S–L_O–D^+$ в композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства Формулы 1, Формулы 1a или Формулы 1b или его соединении одной из этих формул, в которых подстрочный индекс p заменен p', или одна из представленных выше структур $L_R–L_O–D^+$ или $L_{SS}–L_O–D^+$

соединения Линкера Лекарственного средства Формулы I, Формулы Ia или Формулы Ib предпочтительно имеет структуру, соответствующую независимо выбранной аминсодержащей кислоте (например, аминокислотному остатку), где C–конец аминсодержащей кислоты связан с W в виде сложного эфира или амида, предпочтительно в виде амида, а ее N–конец связан с L_R формулы $M^1–A_R–A_O–$ или $M^2–A_R–A_O–$, L_{SS} формул $M^1–A_R(BU)–A_O$ или $M^2–A_R(BU)–A_O$ или L_S формулы $M^3–A_R(BU)–A_O$, где единица и BU является циклической Основной Единицей, через карбонилсодержащую функциональную группу. В нескольких таких вариантах осуществления, A_O является [HE] или состоит из [HE], где HE является карбонилсодержащей функциональной группой, при этом ее карбонильный углерод связан с N–концом W, если W является Пептидной Расщепляемой Единицей, или с N–концом A, если W является Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W)–.

[0418] В других вышеуказанных вариантах осуществления, когда подстрочный индекс a равен 1, A, в случае присутствия в виде двух или более различных субъединиц, соответствующих независимо выбранным аминсодержащим кислотам (например, аминокислотным остаткам), проксимальная субъединица A связана с карбонилсодержащей функциональной группой A_O через функциональную аминогруппу субъединицы, и C–конец дистальной субъединицы A связан с W в виде сложного эфира или амида. В нескольких таких вариантах осуществления, A_O является [HE] или состоит из [HE], где HE является карбонилсодержащей функциональной группой, при этом ее карбонильный углерод связан с N–концом W, если W является Пептидной Расщепляемой Единицей, или с N–концом A или ее субъединицей, если W является Глюкуронидной Единицей.

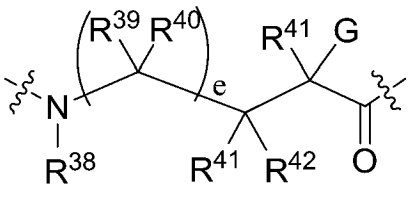
[0419] В других вариантах осуществления A или ее субъединица имеет формулу –L^P(ПЭГ)–, где L^P является Параллельной Соединительной Единицей, и ПЭГ является ПЭГ Единицей. В таких вариантах осуществления ПЭГ Единица содержит в общей сложности 2–36 мономерных этиленокси единиц, и L^P состоит из аминсодержащего кислотного остатка, предпочтительно аминокислотного остатка, ковалентно присоединенного к W. В более предпочтительных вариантах осуществления ковалентное присоединение L^P в Линкерной Единице фрагмента линкера лекарственного средства конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или соединения Линкера Лекарственного средства осуществляется через амидные функциональные группы. В других более предпочтительных вариантах осуществления ПЭГ Единица содержит в общей сложности 4–24 смежных мономерных этиленокси единицы.

[0420] В любой из вышеуказанных субструктур $–L_R–L_O–D^+$ конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства, не имеющих Основную Единицу, субструктур $–L_{SS}–L_O–D^+$ и $–L_S–L_O–D^+$ конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства, имеющих гетероцикло циклическую Основную Единицу или ациклическую Основную Единицу, структур $L_R–L_O–D^+$ соединений Линкера Лекарственного средства, не имеющих Основную Единицу, и структур $L_{SS}–L_O–D^+$ соединений Линкера Лекарственного средства, имеющих гетероцикло

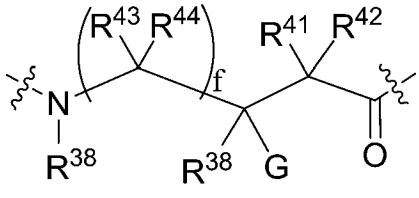
циклическую Основную Единицу или ациклическую Основную Единицу; и имеющих расщепляемую протеазой Пептидную Расщепляемую Единицу, R^{34} предпочтительно является метилом, изопропилом или $–CH(OH)CH_3$, и R^{35} является метилом, $–(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$ или $–(CH_2)_2CO_2H$.

[0421] В любой из вышеуказанных субструктур $–L_R–L_O–D^+$ конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства, не имеющих Основную Единицу, субструктур $–L_{SS}–L_O–D^+$ и $–L_S–L_O–D^+$ конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства, имеющих гетероцикло циклическую Основную Единицу или ациклическую Основную Единицу, структур $L_R–L_O–D^+$ соединений Линкера Лекарственного средства, не имеющих Основную Единицу, и структур $L_{SS}–L_O–D^+$ соединений Линкера Лекарственного средства, имеющих гетероцикло циклическую Основную Единицу или ациклическую Основную Единицу; и имеющих расщепляемую гликозидазой Глюкуронидную Единицу, R^{45} предпочтительно является $–CO_2H$.

[0422] В предпочтительных вариантах осуществления, в которых A, W', Y находятся в ортогональной конфигурации относительно D^+, присутствует первая Удлиняющая Единица (A), которая является отдельной единицей или состоит из 2 или более субъединиц, предпочтительно 2, где отдельная Единица или каждая субъединица независимо имеет структуру, определенную ранее для формулы (3) или формулы (4), или имеет структуру формулы (3a) или формулы (4a):



(3a),



(4a),

[0423] где подстрочный индекс e или f равен 0 или 1, а G и $R^{39}–R^{44}$ являются такими, как определено ранее, и волнистая линия к карбонильной группе любой из структур формулы (3), (3a), (4) и (4a) обозначает сайт присоединения A к J', предпочтительно через амидную функциональную группу, и где волнистая линия к аминогруппе или одной из этих структур обозначает сайт присоединения к карбонилсодержащей функциональной группе второй Удлиняющей Единицы A_O или к карбонильному углероду [HE] в качестве A_O. В предпочтительных вариантах осуществления формулы (3) или формулы (4), L' отсутствует (т.е. подстрочный индекс q равен 0), и G является водородом, $–CO_2H$ или $–NH_2$, или боковой цепью природной аминокислоты, такой как аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота или лизин. В других предпочтительных вариантах осуществления L' и K являются углеродом, а R^{41}, R^{42}, R^{43} и R^{44} при каждом появлении являются водородом. В других предпочтительных вариантах осуществления $R^{38}–R^{44}$ при каждом появлении являются водородом. Другие предпочтительные варианты осуществления имеют формулу (3), где K является азотом, и один из R^{41}, R^{42} отсутствует, а другой является водородом. Другие предпочтительные варианты осуществления имеют формулу (4), где подстрочный индекс r равен 1, K

является азотом, и один из R^{41}, R^{42} отсутствует, а другой является водородом. В других предпочтительных подстрочных индексах вариантов осуществления p и q в структуре (3) являются 0, или подстрочные индексы q и r в структуре (4) являются 0. Другие предпочтительные варианты осуществления имеют структуру (3), где подстрочные индексы p и q являются 0, и K вместе с R^{41} и R^{42} являются –C(=O)–. Другие предпочтительные варианты осуществления имеют структуру (4), где подстрочный индекс q равен 1, и L' вместе с R^{43} и R^{44} являются –C(=O)–.

[0424] В предпочтительных вариантах осуществления, в которых A, W, Y находятся в линейной конфигурации относительно D^+, присутствует первая Удлиняющая Единица (A), имеющая такие же предпочтительные переменные группы, как описано выше для предпочтительных вариантов осуществления, в которых W', Y и D^+ находятся в ортогональной конфигурации. В таких предпочтительных вариантах осуществления волнистая линия к карбонильной группе любой из структур формулы (3), (3a), (4) и (4a) обозначает сайт присоединения A, когда A является одной единицей, или ее дистальной субъединицы, когда A имеет множество субъединиц, к N–концу W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы, и волнистая линия к аминогруппе или одной из этих структур обозначает сайт присоединения к карбонилсодержащей функциональной группе проксимальной субъединицы A, когда у A имеет множество субъединиц, или к карбонильному углероду в [HE] в качестве A_O, когда A является отдельной дискретной единицей.

[0425] В других предпочтительных вариантах осуществления присутствуют A и A_O, причем A или его субъединицы независимо выбраны из группы, состоящей из формулы (3), (3a), (4) и (4a). В более предпочтительных вариантах осуществления, A или ее субъединица являются альфа–амино, бета–амино или другим аминсодержащим кислотным остатком. В более предпочтительных вариантах осуществления, A или ее субъединица являются альфа–амино, бета–амино или другим аминсодержащим кислотным остатком.

[0426] В любой из вышеуказанных субструктур $–L_R–L_O–D^+$ конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства, не имеющих Основную Единицу, субструктур $–L_{SS}–L_O–D^+$ и $–L_S–L_O–D^+$ конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства, имеющих гетероцикло циклическую Основную Единицу или ациклическую Основную Единицу, структур $L_R–L_O–D^+$ соединений Линкера Лекарственного средства, не имеющих Основную Единицу, и структур $L_{SS}–L_O–D^+$ соединений Линкера Лекарственного средства, имеющих гетероцикло циклическую Основную Единицу или ациклическую Основную Единицу, в которой присутствует первая необязательная Удлиняющая Единица, предпочтительные аминсодержащие кислотные остатки, которые соответствуют A или ее субъединице, имеют структуру $–NH–X^1–C(=O)–$, где X^1 является необязательно замещенным $C_1–C_6$–алкиленом.

[0427] Особенно предпочтительные конъюгаты Лиганда–Лекарственного средства представлены любыми из вышеуказанных субструктур $–L_R–L_O–D^+$, $–L_{SS}–L_O–D^+$ и $–L_S–L_O–$

D^+ конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства, связанных с L, где L является иммуноглобулиновой Лигандной единицей, связанной с фрагментом L_R, L_{SS} или L_S.

[0428] **1.3.1** Лигандная единица

[0429] В некоторых вариантах осуществления изобретения присутствует Лигандная Единица. Лигандная Единица (L) является направляющим фрагментом конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, который специфично связывается с молекулой–мишенью. Лигандная Единица может селективно и специфично связываться с компонентом клетки, который служит в качестве молекулы–мишени, или с другими молекулами–мишенями, представляющими интерес. Лигандная Единица действует путем направленного взаимодействия и презентирования кватернизированной Единицы Лекарственное средства (D^+) конъюгата Лиганда–Лекарственного средства в конкретной популяции клеток–мишеней, с которым Лигандная единица взаимодействует с селективным высвобождением D^+ в виде соединения NAMPTi. Направляющие средства, которые обеспечивают Лигандные Единицы, включают, без ограничения перечисленным, белки, полипептиды и пептиды. Примеры Лигандных Единиц включают, без ограничения перечисленными, Единицы, полученные из белков, полипептидов и пептидов, таких как антитела, например, полноразмерные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, интерфероны, лимфокины, гормоны, факторы роста и колониестимулирующие факторы. Другие подходящие Лигандной Единицы являются Единицами, полученными из витаминов, молекул–переносчиков питательных веществ или любой другой связывающей клетку молекулы или вещества. В некоторых вариантах осуществления Лигандная Единица получена из неиммуноглобулинового белкового направляющего средства. В других вариантах осуществления Лигандная Единица получена из белкового направляющего средства, такого как антитело. Предпочтительными направляющими средствами являются белки с большой молекулярной массой, например, имеющие молекулярную массу по меньшей мере приблизительно 80 кДа.

[0430] Направляющее средство взаимодействует с фрагментом L_R, не имеющим Основную Единицу, или фрагментом L_{SS} соединения Линкера Лекарственного средства, который содержит циклическую или ациклическую Основную Единицу, с образованием Лигандной Единицы, ковалентно присоединенной к фрагменту линкера кватернизированного лекарственного средства, где фрагмент линкера кватернизированного лекарственного средства имеет формулу $–L_R–L_O–D^+$ или $–L_{SS}–L_O–D^+$. Направляющее средство имеет или изменено с целью введения соответствующего количества сайтов присоединения для прикрепления требуемого количества фрагментов линкера лекарственного средства, определяемого подстрочным индексом p, которые могут быть природными или не существующими в природе (например, рекомбинантными). Например, для того, чтобы значение подстрочного индекса p составляло от 6 до 14, направляющее средство должно быть способно образовывать связь с 6–14 фрагментами линкера лекарственного средства.

[0431] Направляющее средство способен образовывать связь с фрагментом L_R или

L_{SS} Линкерной Единицы соединения Линкера Лекарственного средства через реакционноспособный или активируемый гетероатом или гетероатом–содержащую функциональную группу направляющего средства. Реакционноспособные или активируемые гетероатомы или гетероатом–содержащие функциональные группы, которые могут присутствовать на направляющем средстве, включают серу (в одном варианте осуществления из тиольной функциональной группы направляющего средства), C=O (в одном варианте осуществления из карбонильной или карбоксильной группы направляющего средства) и азот (в одном варианте осуществления из первичной или вторичной аминогруппы направляющего средства). В некоторых вариантах осуществления реакционноспособные или активируемые гетероатомы присутствуют на направляющем средстве в естественном состоянии направляющего средства, например в природном антителе, или в других вариантах осуществления введены в направляющее средство с помощью химической модификации или генной инженерии.

[0432] В одном варианте осуществления направляющее средство имеет тиольную функциональную группу, и Лигандная Единица, полученная на его основе, присоединена к фрагменту линкера кватернизированного лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства через атом серы тиольной функциональной группы.

[0433] В другом варианте осуществления направляющее средство содержит остатки лизина, которые реагируют с активированным сложным эфиром, включающим, без ограничения, N–гидроксисукцинимидные, пентафторфенильные и п–нитрофенильные сложные эфиры, фрагмента L_R, не имеющего Основную Единицу, с образованием в результате амидной связи между атомом азота из Лигандной Единицы и функциональной группой C=O из Линкерной Единицы соединения Линкера Лекарственного средства.

[0434] В еще одном варианте осуществления направляющее средство содержит один или более остатков лизина, которые могут быть химически модифицированы с целью введения одной или более тиольных функциональных групп. Лигандная Единица, полученная на основе такого направляющего средства, присоединена к Линкерной Единице через атом серы введенной тиольной функциональной группы. Реагенты, которые используют для модификации лизина, включают, без ограничения, N–сукцинимидил–S–ацетилтиоацетат (SATA) и гидрохлорид 2–иминотиолана (реагент Трота).

[0435] В другом варианте осуществления направляющее средство имеет одну или более углеводных групп, которые химически модифицированы так, чтобы оно содержало одну или более реакционноспособных тиольных функциональных групп. Лигандная Единица из такого направляющего средства присоединена к Линкерной Единице через атом серы введенной тиольной функциональной группы, или направляющее средство имеет одну или более углеводных групп, которые окислены с получением альдегидной (–CHO) группы (см., например, Laguzza, et al., 1989, J. Med. Chem. 32(3):548–55). Соответствующий альдегид при этом способен реагировать с фрагментом L_R соединения

Линкера Лекарственного средства, имеющего нуклеофильный атом азота. Другие реакционноспособные сайты на L_R, способном реагировать с карбонильной группой на направляющем средстве, включают, без ограничения, гидразин и гидроксиламин. Другие методы модификации белков для присоединения фрагментов линкера лекарственного средства описаны в публикации Coligan et al., Current Protocols in Protein Science, vol. 2, John Wiley & Sons (2002) (включенной в настоящий документ посредством отсылки).

[0436] В предпочтительных вариантах осуществления реакционноспособная группа L_R или L_{SS}, иногда обозначаемых как L_R' или L_{SS}', чтобы показать, что они являются предшественниками L_R или L_{SS}, соответственно, соединения Линкера Лекарственного средства является малеимидным (M^1) фрагментом, при этом ковалентное присоединение L к L_R или L_{SS} фрагмента линкера лекарственного средства осуществляется через атом серы реакционноспособной тиольной функциональной группы направляющего средства, таким образом, тиозамещенный сукцинимидный (M^2) фрагмент образуется посредством присоединения Михаэля. В некоторых вариантах осуществления реакционноспособная тиольная функциональная группа присутствует на направляющем средстве в естественном состоянии направляющего средства, например, природный остаток, или в других вариантах осуществления введена в направляющее средство с помощью химической модификации и/или генной инженерии.

[0437] Для биоконъюгатов наблюдалось, что сайт конъюгирования лекарственного средства может влиять на ряд параметров, включающих легкость конъюгирования, стабильность линкера–лекарственного средства, влияние на биофизические свойства получаемых биоконъюгатов и цитотоксичность in vitro. Что касается стабильности кватернизированного линкера–лекарственного средства, то сайт конъюгирования фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства с направляющим средством с получением композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или его соединения в некоторых случаях влияет на способность конъюгированного фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства подвергаться реакции элиминирования, при этом, чтобы фрагмент линкера кватернизированного лекарственного средства можно было переносить из Лигандной Единицы соединения конъюгата Лиганда Лекарственного средства на альтернативную реакционноспособную тиольную функциональную группу, присутствующую в окружении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, такую как, например, атом серы реакционноспособного цистеинового тиола в альбумине, свободный цистеин или глутатион в плазме. Сайты для ковалентного присоединения к фрагменту линкера лекарственного средства включают, например, восстановленные межцепочечные дисульфиды, а также выбранные цистеин–модифицированные сайты. В некоторых вариантах осуществления конъюгаты Лиганда–Лекарственного средства, описанные в настоящем документе, конъюгированы с тиольными остатками в сайтах, которые в меньшей степени подвержены реакции элиминирования (например, в положениях 239 в соответствии с индексом EU, как указано в публикации Кэбата), а в других вариантах осуществления такие менее подверженные

сайты используются в дополнение к другим сайтам для получения требуемой нагрузки кватернизированного лекарственного средства.

[0438] В еще одном варианте осуществления направляющее средство представляет собой антитело, и реакционноспособная тиольная функциональная группа химически введена в антитело, например, путем введения остатка цистеина. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления Линкерная Единица соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства конъюгирована с фрагментом линкера кватернизированного лекарственного средства через атом серы введенного остатка цистеина.

[0439] Таким образом, в более предпочтительных вариантах осуществления направляющее средство является антителом, и реакционноспособная тиольная функциональная группа получена в результате восстановления межцепочечного дисульфида, таким образом, Линкерная Единица конъюгирована с остатком(ами) цистеина восстановленных межцепочечных дисульфидов Лигандной Единицы. В других более предпочтительных вариантах осуществления направляющее средство является антителом, и реакционноспособная тиольная функциональная группа получена из остатка(ов) цистеина восстановленных межцепочечных дисульфидов Лигандной Единицы и остатка(ов) цистеина, введенного методами генной инженерии.

[0440] Когда конъюгат включает неиммунореактивный белок, полипептид или пептидные лиганды вместо антитела, полезный неиммунореактивный белок, полипептид или пептидные лиганды включают, без ограничения перечисленными, трансферрин, эпидермальные факторы роста ("EGF"), бомбезин, гастрин, гастрин–рилизинг пептид, фактор роста тромбоцитов, IL–2, IL–6, трансформирующие факторы роста ("TGF"), такие как TGF–α и TGF–β, фактор роста вируса осповакцины ("VGF"), инсулин и инсулиноподобные факторы роста I и II, соматостатин, лектины и апопротеин из липопротеина низкой плотности.

[0441] Наиболее предпочтительными направляющими средствами являются антитела, в том числе интактные антитела. Фактически, в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Лигандная Единица может быть единицей антитела. Подходящие поликлональные антитела представляют собой гетерогенную популяцию молекул антител, полученных из сыворотки иммунизированных животных. Подходящие моноклональные антитела представляют собой гомогенную популяцию антител к конкретной антигенной детерминанте (например, антигену раковой клетки, вирусному антигену, микробному антигену, белку, пептиду, углеводу, химическому соединению, нуклеиновой кислоте или их фрагментам). Моноклональное антитело (мАт) к представляющему интерес антигену получают при использовании любой методики, известной в уровне техники, что в некоторых вариантах осуществления предусматривает получение молекул антитела с применением стабльных клеточный линий в культуре.

[0442] Подходящие моноклональные антитела включают, без ограничения

перечисленным, человеческие моноклональные антитела, гуманизированные моноклональные антитела или химерные человеческие–мышиные (или из других видов) моноклональные антитела. Антитела включают полноразмерные антитела и их их антигенсвязывающие фрагменты. Человеческие моноклональные антитела могут быть получены любым из многочисленных методов, известных в уровне техники (например, Teng et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80:7308–7312; Kozbor et al., 1983, Immunology Today 4:72–79; и Olsson et al., 1982, Meth. Enzymol. 92:3–16).

[0443] В некоторых вариантах осуществления антитело является функционально активным фрагментом, производным или аналогом антитела, который иммуноспецифично связывается с клетками–мишенями (например, антигенами раковых клеток, вирусными антигенами или микробными антигенами) или другими антителами, связанными с опухолевыми клетками или матриксом. В этом отношении "функционально активный" означает, что фрагмент, производное или аналог способны иммуноспецифично связываться с клетками–мишенями. Для определения, какие CDR–последовательности связывают антиген, синтетические пептиды, содержащие CDR–последовательности, иногда используют в анализах связывания с антигеном при использовании любого анализа связывания, известного в данной области (например, анализа BIAcore) (См., например, Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md; Kabat E et al., 1980, J. Immunology 125(3):961–969).

[0444] Другие подходящие антитела включают фрагменты антител, такие как, без ограничения перечисленными, $F(ab')_2$ фрагменты, Fab–фрагменты, Fv–фрагменты, одноцепочечные антитела, диатела, триатела, тетратела, scFv, scFv–FV или любую другую молекулу с такой же специфичностью, что и у антитела.

[0445] Кроме того, подходящими антителами являются рекомбинантные антитела, такие как химерные и гуманизированные моноклональные антитела, включающие как человеческие, так и нечеловеческие части, которые в некоторых вариантах осуществления получены при использовании стандартных методов рекомбинантных ДНК. Химерное антитело представляет собой молекулу, в которой различные части получены из животных разных видов, такие как, например, антитела, которые содержат вариабельную область из мышиного моноклонального антитела и константные области из человеческого иммуноглобулина (см., например, патент США 4,816,567; и патент США 4,816,397, которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки). Гуманизированные антитела представляют собой молекулы антител из не относящихся к человеку видов, содержащие одну или более определяющих комплементарность областей (CDR–областей) из не относящихся к человеку видов и каркасную область из молекулы человеческого иммуноглобулина (см., например, патент США 5,585,089, который полностью включен в настоящий документ посредством отсылки). Такие химерные и гуманизированные моноклональные антитела могут быть получены любым из методов рекомбинантных ДНК, известных в уровне техники, например, с помощью методов, каждый из которых прямо включен в настоящий документ посредством отсылки, как

описано в Международной Публикации WO 87/02671; Европейской патентной публикации 0 184 187; Европейской патентной публикации 0 171 496; Европейской патентной публикации 0 173 494; Международной Публикации WO 86/01533; патенте США 4,816,567; Европейской патентной публикации 012 023; Berter et al., Science (1988) 240:1041–1043; Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) (1987) 84:3439–3443; Liu et al., J. Immunol. (1987) 139:3521–3526; Sun et al. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) (1987) 84:214–218; Nishimura et al. Cancer. Res. (1987) 47:999–1005; Wood et al., Nature (1985) 314:446–449; Shaw et al., J. Natl. Cancer Inst. (1988) 80:1553–1559; Morrison, Science (1985) 229:1202–1207; Oi et al. BioTechniques (1986) 4:214; U.S. Patent No. 5,225,539; Jones et al., Nature 1986) (321:552–525; Verhoeyan et al., Science (1988) 239:1534; и Beidler et al., J. Immunol. (1988)141:4053–4060.

[0446] Полностью человеческие антитела особенно предпочтительны и, в некоторых вариантах осуществления, получены при использовании трансгенных мышей, которые неспособны экспрессировать эндогенные гены тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, но которые могут экспрессировать человеческие гены тяжелой и легкой цепи.

[0447] Антитела включают аналоги и производные, которые либо модифицированы, то есть в результате ковалентного присоединения молекулы любого типа, при условии, что такое ковалентное присоединение позволяет антителу сохранять свою антигенсвязывающую иммуноспецифичность. В качестве примера, но без ограничения перечисленным, производные и аналоги антител включают такие, которые были дополнительно модифицированы, например, путем гликозилирования, ацетилирования, ПЭГилирования, фосфорилирования, амидирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протеолитического расщепления, связывания с клеточной единицей антитела или другм белком и т.д. Может использоваться любая из многочисленных химических модификаций, выполняемых известными методами, включающих, без ограничения, специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез в присутствии туникамицина и т.д. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления аналог или производное содержат одну или более неприродных аминокислот.

[0448] В некоторых вариантах осуществления антитела содержат модификации (например, замены, делеции или вставки) аминокислотных остатков, которые взаимодействуют с Fc–рецепторами. В частности, такие антитела содержат модификации по аминокислотным остаткам, которые определены как участвующие во взаимодействии между анти Fc–доменом и FcRn рецептором (см., например, Международную Публикацию WO 97/34631, которая полностью включена в настоящий документ посредством отсылки).

[0449] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления могут использоваться известные антитела для лечения рака. В другом определенном варианте осуществления антитела для лечения аутоиммунного заболевания используются в

соответствии с композициями и способами изобретения.

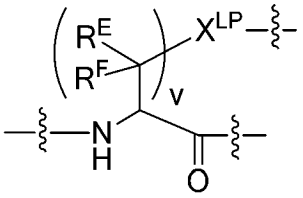
[0450] В некоторых вариантах осуществления полезные антитела способны связываться с рецептором или рецепторным комплексом, экспрессируемым на активированном лимфоците. В некоторых таких вариантах осуществления рецептор или рецепторный комплекс включает представителя суперсемейства иммуноглобулиновых генов, представителя суперсемейства рецептора ФНО, интегри, цитокиновый рецептор, хемокиновый рецептор, белок главного комплекса гистосовместимости, лектин или белок регуляции комплемента.

[0451] В некоторых вариантах осуществления антитело специфично связывается с CD19, CD30, CD33, CD70 или Liv–1.

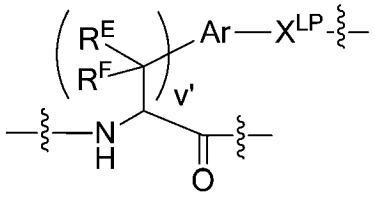
[0452] Антитело может быть гуманизированным антителом против CD33 (US 2013/0309223, полностью и во всех отношениях включенный в настоящий документ посредством отсылки), гуманизированное антитело против Beta6 (см., например, WO 2013/123152, полностью и во всех отношениях включенную в настоящий документ посредством отсылки), гуманизированное антитело против Liv–1 (см., например, US 2013/0259860 полностью и во всех отношениях включенный в настоящий документ посредством отсылки) или гуманизированное антитело AC10 (hAC10) (см., например, US 8,257,706, полностью и во всех отношениях включенный в настоящий документ посредством отсылки). Примерное присоединение Линкерной Единицы к Лигандной Единицей антитела осуществляют через тиоэфирные связи. Тиоэфирные связи образуются после восстановления(й) межцепочечной дисульфидной связи, введения остатков цистеина и комбинации этого.

[0453] **1.3.2** Параллельная Соединительная Единица

[0454] В некоторых вариантах осуществления A или A_O является Параллельной Соединительной Единицей (L^P), имеющей структуру Формулы A или Формулы B:



(Формула A)

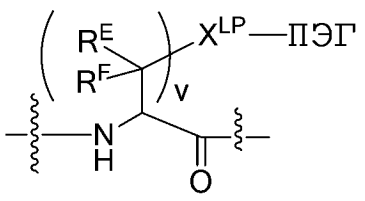


(Формула B)

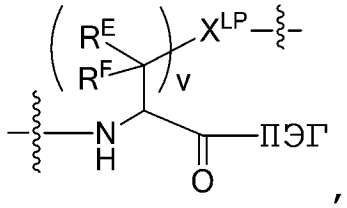
[0455] где подстрочный индекс v является целым числом в пределах от 1 до 4; подстрочный индекс v' является целым числом в пределах от 0 до 4; X^{LP} представлен боковой цепью природной или неприродной аминокислоты или выбран из группы, состоящей из –O–, $–NR^{LP}–$, –S–, –S(=O), $–S(=O)_2–$, –C(=O)–, $–C(=O)N(R^{LP})–$, $–N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})–$ и $–N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})–$ или гетероцикло, где каждый R^{LP} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного $C_1–C_{12}$ алкила, предпочтительно водорода и необязательно замещенного $C_1–C_6$ алкила, или два из R^{LP}, вместе с атомами между ними, определяют необязательно замещенный $C_3–C_{20}$ гетероциклил, предпочтительно необязательно замещенный $C_3–C_6$ гетероциклил, и любые

оставшиеся R^{LP} являются такими, как определено ранее; Ar является необязательно замещенным C_6–C_{24} ариленом или необязательно замещенным C_5–C_{24} гетероариленом, предпочтительно необязательно замещенным фениленом; каждый R^E и R^F независимо выбраны из группы, состоящей из –H, необязательно замещенного C_1–C_{12} алкила, необязательно замещенного C_6–C_{24} арила и необязательно замещенного C_5–C_{24} гетероарила, предпочтительно из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного фенила, или R^E и R^F вместе с углеродом, к которому они присоединены, или R^E и R^F от смежных углеродов, вместе с этими углеродами, определяют необязательно замещенный C_3–C_{20} карбоцикло, предпочтительно необязательно замещенный C_3–C_6 карбоцикло, и любые оставшиеся заместители R^E и R^F являются такими, как определено ранее; и где волнистые линии обозначают ковалентное присоединение структуры Формулы A или Формулы B в структуре конъюгата Линкера–Лекарственного средства или соединения Линкера Лекарственного средства.

[0456] В некоторых вариантах осуществления –L^P(ПЭГ)– имеет структуру Формулы A1 или A2:



(Формула A1)



(Формула A2)

[0457] где переменные группы являются такими, как определено в Формуле A.

[0458] В предпочтительных вариантах осуществления L^P имеет структуру Формулы A1, где X^{LP} представлен боковой цепью природной или неприродной аминокислоты.

[0459] В предпочтительных вариантах осуществления Формулы A Формулы A1, Формулы A2 или Формулы B, R^E и R^F независимо выбраны из группы, состоящей из –H и –C_1–C_4 алкила. В предпочтительных вариантах осуществления Формулы A, Формулы A1 или Формулы A2, X^{LP} выбран из группы, состоящей из –O–, –NH, –S– и –C(=O)–.

[0460] В некоторых вариантах осуществления L^P выбран из группы, состоящей из лизина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты, цистеина, пеницилламина, серина и треонина, каждый из которых находится в D– или L–стереохимической конфигурации.

[0461] В других вариантах осуществления L^P выбран из группы, состоящей из лизина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты, цистеина и пеницилламина, каждый из которых находится в D– или L–стереохимической конфигурации.

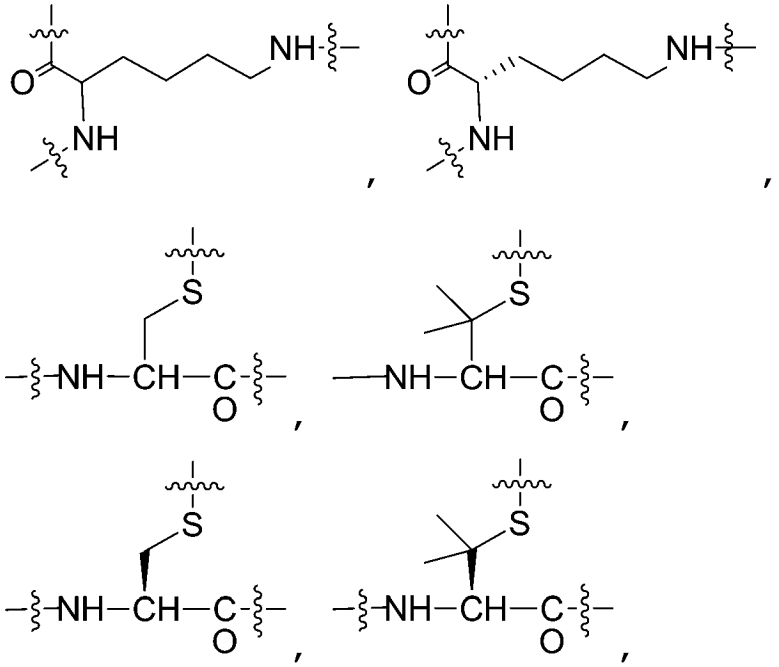
[0462] В других вариантах осуществления L^P является тиолсодержащим аминокислотным остатком в D– или L–стереохимической конфигурации. Тиолсодержащей аминокислотой предпочтительно является цистеин, гомоцистеин или пеницилламин.

[0463] В других вариантах осуществления L^P является остатком

аминоалкандикарбоновой кислоты. Предпочтительными аминоалкандикарбоновыми кислотами являются N–алкиламиноалкандикарбоновая кислота, 2–аминогександикарбоновая кислота, 2–аминогептандикарбоновая кислота и 2–аминооктандикарбоновая кислота (H–Asu–OH).

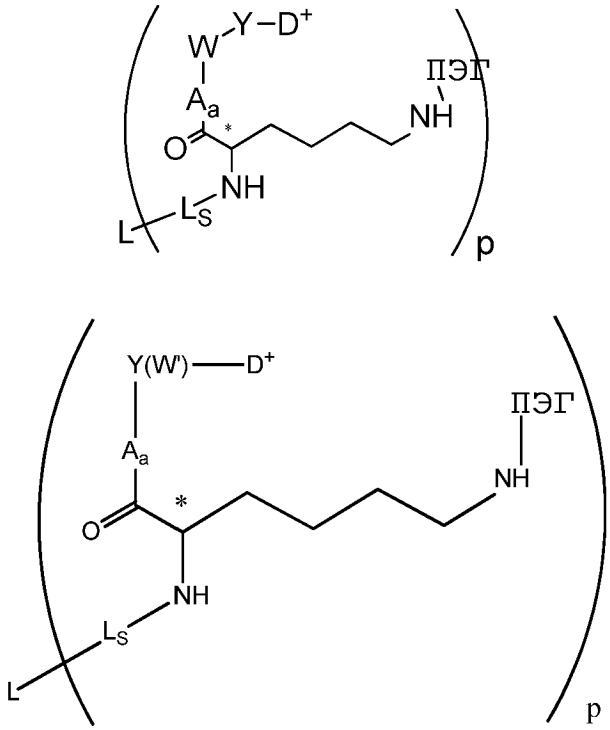
[0464] В других вариантах осуществления L^P является остатком диаминоалкановой кислоты. Предпочтительными диаминоалкановыми кислотами являются N–алкил–диаминоалкановая кислота, N, N–диалкиламиноалкановые кислоты, α,γ–диаминомасляная кислота (H–Dab–OH) и α,β–диаминопропионовая кислота.

[0465] В предпочтительных вариантах осуществления аминокислотные остатки лизина, цистеина или пеницилламина в L^P показаны ниже:



[0466] где волнистые линии обозначают положения ковалентного присоединения к ПЭГ и L^P в L^P(ПЭГ)– Линкерной Единицы фрагмента линкера лекарственного средства или соединения Линкера Лекарственного средства.

[0467] Предпочтительные конъюгаты Линкера–Лекарственного средства, содержащие лизин в качестве L^P единицы, показаны ниже, где L, L_S, A, A_O, W, W', Y, D^+, ПЭГ и подстрочные индексы a и p являются такими, как описано в настоящем документе. (R)– и (S)–стереоизомеры в указанном (*) положении подходят для применения в настоящем документе.



[0468] **1.3.3** ПЭГ Единица

[0469] ПЭГ Единицы, как описано в настоящем документе, служат для придания подходящего уровня маскирования гидрофобности гидрофобной кватернизированной Единицы (Единиц) NAMPT Лекарственного средства и других гидрофобных компонентов фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства в конъюгате Линкера–Лекарственного средства. По этой причине включение ПЭГ Единицы, как описано в настоящем документе, особенно подходит для гидрофобных кватернизированных Единиц NAMPT Лекарственного средства, которые отрицательно влияют на фармакокинетику получаемого конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по сравнению с неконъюгированным направляющим средством, которое соответствует или включено в его Лигандную Единицу. Такие ухудшенные фармакокинетические свойства включают более сильный плазматический клиренс, который иногда связывают с гидрофобностью гидрофобного соединения NAMPTi или его производного, входящего в или соответствующего кватернизированной Единице NAMPT Лекарственного средства конъюгата Лиганда–Лекарственного средства. Таким образом, конъюгаты Линкера–Лекарственного средства, имеющие гидрофобную кватернизированную Единицу NAMPT Лекарственного средства, которые демонстрируют значительно более сильный плазматический клиренс и, соответственно, более низкую экпозицию в плазме по сравнению с неконъюгированным направляющим средством, получат преимущества с Линкерной Единицей, к которой присоединена такая гидрофобная кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства, имеющая Удлиняющую Единицу или ее субъединицу формулы $–L^P(ПЭГ)–$, где L^P является Параллельной Соединительной Единицей, и ПЭГ является ПЭГА Единицей. Конъюгаты Лиганда–Лекарственного

средства, Линкерные Единицы которых состоят из таких Удлиняющих Единиц, будет обладать такими более благоприятными фармакокинетическими свойствами благодаря параллельной ориентации в гидрофобном фрагменте линкера кватернизированного лекарственного средства гидрофобной кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства и ПЭГ Единице, присоединенной к L^P, в результате чего негативное влияние гидрофобности гидрофобной кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства, которое может быть дополнительно усилено другими гидрофобными компонентами фрагмента линкера лекарственного средства, на плазматический клиренс в достаточной степени уменьшается или по существу устраняется (т.е. гидрофобность фрагмента линкера лекарственного средства маскируется).

[0470] ПЭГ Единица будет присоединена непосредственно к конъюгату Лиганда–Лекарственного средства (или его Промежуточному соединению) в Параллельной Соединительной Единице. Другой конец (или концы) ПЭГ Единицы буде свободным и несвязанным и может иметь форму метокси, карбоксильной, спиртовой или другой подходящей функциональной группы. Метокси, карбоксильная, спиртовая или другая подходящая функциональная группа действуют в качестве кэпа концевой субъединицы ПЭГ, называемого Кэпирующей Единицей ПЭГ, ПЭГ Единицы. Специалисту будет очевидно, что ПЭГ Единица в дополнение к повторяющимся полиэтиленгликолевым субъединицам также может содержать материал не на основе ПЭГ (например, для облегчения связывания множества цепей ПЭГ друг с другом или облегчения связывания с Параллельной Соединительной Единицей). Материал не на основе ПЭГ относится к атомам в ПЭГ Единице, которые не являются частью повторяющихся субъединиц – CH_2CH_2O–. В некоторых вариантах осуществления ПЭГ Единица включает две мономерных цепи ПЭГ, связанные друг с другом через элементы не на основе ПЭГ.

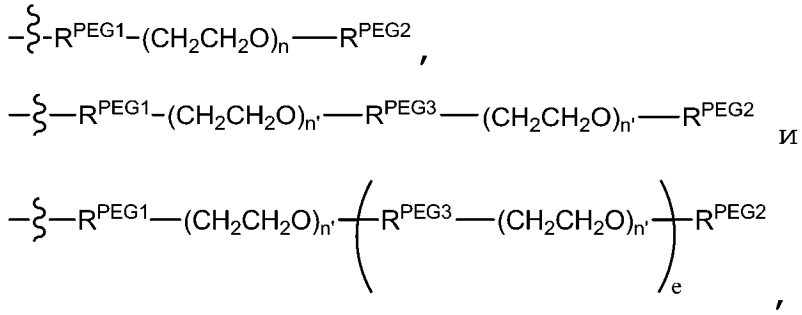
[0471] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления ПЭГ Единица ковалентно связана с аминокислотным остатком в L^P через реакционноспособную функциональную группу $L^{P'}$, которая является прекурсором L^P. Реакционноспособные функциональные группы являются такими группами, с которыми может быть связана активированная молекула ПЭГ (например, свободная аминогруппа или карбоксильная группа). Например, N–концевые аминокислотные остатки и остатки лизина (K) имеют свободную аминогруппу; а C–концевые аминокислотные остатки имеют свободную карбоксильную группу. Сульфгидрильные группы (например, присутствующие на остатках цистеина) также могут использоваться в качестве реакционноспособной функциональной группы $L^{P'}$ для присоединения ПЭГ Единицы к L^P. Кроме того, были описаны методы с применением ферментов для облегчения специфичного введения активированных групп (например, гидразидных, альдегидных и ароматических аминогрупп) на C–конец полипептида (см. Schwarz, et al. (1990) Methods Enzymol. **184**:160; Rose, et al. (1991) Bioconjugate Chem. **2**:154; и Gaertner et al. (1994) J. Biol. Chem. **269**:7224).

[0472] Присоединение ПЭГ Единиц может оказывать два потенциальных

воздействия на фармакокинетику получаемого в результате конъюгата Лиганда–Лекарственного средства. Требуемым воздействие является снижение клиренса (и, следовательно, увеличение экспозиции), которое является результатом уменьшения неспецифичных взаимодействий, вызванных поверхностными гидрофобными элементами линкера лекарственного средства. Второе воздействие может быть нежелательным и способствует уменьшению объема и скорости распределения, которые могут являться результатом увеличения молекулярной массы соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, имеющего фрагмент $-L^P(ПЭГ)-$ в Линкерных Единицах его фрагментов линкера кватернизированного лекарственного средства. Увеличение числа субъединиц ПЭГ увеличивает гидродинамический радиус конъюгата, что приводит к снижению диффузионной способности. В свою очередь, сниженная диффузионная способность может уменьшать способность конъюгата Лиганда–Лекарственного средства проникать в опухоль (Schmidt and Wittrup, Mol. Cancer Ther. (2009) 8:2861–2871). Из–за этих двух конкурирующих фармакокинетических эффектов желательно иметь ПЭГ Единицу, которая является достаточно большой, чтобы снижать клиренс соединений конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства вводимой композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, увеличивая, таким образом, экспозицию в плазме, но не настолько большой, чтобы значительно уменьшить его диффузионную способность, что может уменьшить способность соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства достигать предполагаемой целевой популяции клеток.

[0473] В предпочтительных вариантах осуществления ПЭГ Единица представляет собой дериватизированную линейную одиночную цепь ПЭГ, содержащую от 2 до 72, от 2 до 60, от 2 до 48, от 2 до 36 или от 2 до 24 субъединиц, или от 4 до 72, от 4 до 60, от 4 до 48, от 4 до 36 или от 4 до 24 субъединиц, или от 6 до 72, от 6 до 60, от 6 до 48, от 6 до 36 или от 6 до 24 субъединиц, или от 8 до 72, от 8 до 60, от 8 до 48, от 8 до 36 или от 8 до 24 субъединиц, или от 12 до 72, от 12 до 60, от 12 до 48, от 12 до 36 или от 12 до 24 субъединиц, или от 8 до 36, от 8 до 24 или от 8 до 12 субъединиц.

[0474] Предпочтительные линейные ПЭГ Единицы для применения в любом из вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, являются следующими:

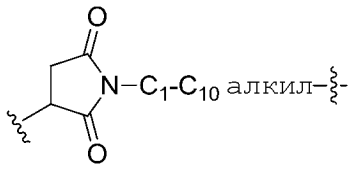


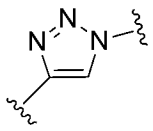
[0475] где волнистая линия обозначает сайт присоединения Параллельной Соединительной Единицы к L^P; R^{PEG1} является Присоединительной Единицей ПЭГ, R^{PEG2} является Кэпирующей Единицей ПЭГ; R^{PEG3} является Связывающей Единицей ПЭГ (т.е.

для связывания цепей множества субъединиц ПЭГ друг с другом), подстрочный индекс n выбран из 2–72, предпочтительно 4–72, более предпочтительно 6–72, 8–72, 10–72, 12–72, 6–24 или 8–24, и наиболее предпочтительно из 8–12; подстрочный индекс e равен 2–5; и каждый подстрочный индекс n' независимо выбран из 1–72.

[0476] В более предпочтительных вариантах осуществления в ПЭГ Единице присутствет не больше чем 72 или 36 субъединиц ПЭГ. В других более предпочтительных вариантах осуществления подстрочный индекс n равен 8 или приблизительно 8, 12 или приблизительно 12, или 24 или приблизительно 24.

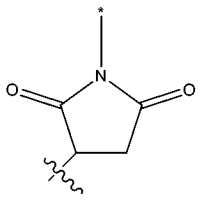
[0477] Присоединительная Единица ПЭГ (R^{PEG1}) является частью ПЭГ Единицы и служит для соединения ПЭГ Единицы с Параллельной Соединительной Единицей (L^P) через функциональную группу ПЭГ Единицы. Функциональные группы для присоединения ПЭГ Единицы к L^P включают сульфгидрильные группы с образованием дисульфидных связей или тиоэфирных связей, альдегидные, кетоновые или гидразиновые группы с образованием гидразоновых связей, гидроксиламин с образованием оксимных связей, карбоксильные или аминогруппы с образованием пептидных связей, карбоксильные или гидроксигруппы с образованием сложноэфирных связей, сульфоновые кислоты с образованием сульфонамидных связей, спирты с образованием карбаматных связей и амины с образованием сульфонамидных связей, карбаматных связей или амидных связей. Таким образом, ПЭГ Единица в некоторых вариантах осуществления присоединена к L^P через дисульфидные, тиоэфирные, гидразоновые, оксимные, пептидные, сложноэфирные, сульфонамидные, карбаматные или амидные связи.

[0478] В некоторых вариантах осуществления R^{PEG1} представляет собой –C(O)–, –O–, –S–, –S(O)–, –NH–, –C(O)O–, –C(O)C_1–C_{10}алкил, –C(O)C_1–C_{10}алкил–O–, –C(O)C_1–C_{10}алкил–CO_2–, –C(O)C_1–C_{10}алкил–NH–, –C(O)C_1–C_{10}алкил–S–, –C(O)C_1–C_{10}алкил–C(O)–NH–, –C(O)C_1–C_{10}алкил–NH–C(O)–, –C_1–C_{10}алкил, –C_1–C_{10}алкил–O–, –C_1–C_{10}алкил–CO_2–, –C_1–C_{10}алкил–NH–, –C_1–C_{10}алкил–S–, –C_1–C_{10}алкил–C(O)–NH–, –C_1–C_{10}алкил–NH–C(O)–, –$CH_2CH_2SO_2$–C_1–C_{10}алкил–, –CH_2C(O)–C_1–C_{10} алкил–, =N–(O или NH)–C_1–C_{10}алкил–O–, =N–(O или NH)–C_1–C_{10}алкил–NH–, =N–(O or NH)–C_1–C_{10}алкил–CO_2–, =N–(O или NH)–C_1–C_{10}алкил–S–, 

или 

, где в каждом случае C_1–C_{10} необязательно замещен.

[0479] В предпочтительных вариантах осуществления R^{PEG1} является –NH–, –C(=O)–, триазол–связанными группами или –S–, или малеимидо–связанными группами,

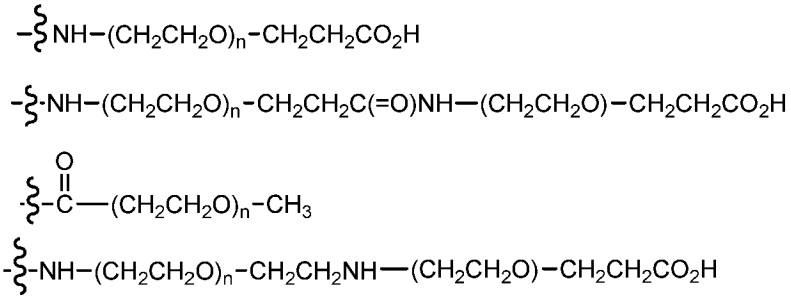
такими как  , где волнистая линия обозначает сайт присоединения к L^P, а звездочка обозначает сайт присоединения в ПЭГ Единице.

[0480] Кэпирующая Единица ПЭГ (R^{PEG2}) является частью ПЭГ Единицы и служит в качестве концевой группы ПЭГ Единицы на ее свободном конце, который является дистальным по отношению к связанному концу ПЭГ Единицы.

[0481] В примерах осуществления, R^{PEG2} независимо представляет собой –C_1–C_{10} алкил, –C_2–C_{10} алкил–CO_2H, –C_2–C_{10} алкил–OH, –C_2–C_{10} алкил–NH_2, –C_2–C_{10} алкил–NH(C_1–C_3 алкил) или –C_2–C_{10} алкил–N(C_1–C_3 алкил)$_2$, где каждый C_1–C_3 алкил выбран независимо, и где C_1–C_{10}, C_2–C_{10} и C_1–C_3 необязательно замещены.

[0482] R^{PEG3} является частью ПЭГ Единицы, когда в ПЭГ Единице содержатся две линейных последовательности смежных субъединиц ПЭГ, и служит для соединения этих последовательностей друг с другом в одну линейную цепь. В примерах осуществления R^{PEG3} представляет собой –C_1–C_{10} алкил–C(O)–NH–, –C_1–C_{10} алкил–NH–C(O)–, –C_2–C_{10} алкил–NH–, –C_2–C_{10} алкил–O–, –C_1–C_{10} алкил–S– или –C_2–C_{10} алкил–NH–, где C_1–C_{10} алкил и C_2–C_{10} алкил необязательно замещены.

[0483] Предпочтительные линейные ПЭГ Единицы, которые могут применяться в любом из вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, являются следующими:



[0484] где волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к L^P, и каждый подстрочный индекс n независимо выбран из 4–72, 6–72, 8–72, 10–72, 12–72, 6–24 или 8–24. В некоторых аспектах подстрочный индекс n равен приблизительно 8, приблизительно 12 или приблизительно 24.

[0485] Следует понимать, что в случае, когда указаны субъединицы ПЭГ, и в зависимости от контекста, количество субъединиц может представлять среднее число, например, если указана популяция конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства или Промежуточных Соединений (например, соединений Линкера Лекарственного средства), и/или при использовании полидисперсных ПЭГ.

[0486] **1.3.4** Расщепляемая единица

[0487] Расщепляемая Единица является компонентом дополнительного линкера во

фрагменте линкера лекарственного средства Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или является компонентом Линкерной Единицы соединения Линкера Лекарственного средства, где Расщепляемая Единица содержит реакционноспособный сайт, который в случае ферментативного или неферментативного воздействия на него приводит к расщеплению ковалентной связи в дополнительном линкере с инициированием высвобождения кватернизированного NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi. В некоторых вариантах осуществления реакционноспособность в отношении этого сайта является более высокой в или в окружении гиперпролиферирующей клетки или гиперстимулированной иммунной клетки, которые являются примерными измененными клетками, по сравнению с нормальной клеткой, таким образом, воздействие на этот сайт приводит к избирательному действию на измененную клетку соединения NAMPTi при высвобождении D^+ в виде такого соединения из фрагмента линкера лекарственного средства соединения Конъюгата Линкера–Лекарственного средства. В некоторых таких вариантах осуществления Расщепляемая Единица содержит реакционноспособный сайт, расщепляемый ферментом, активность или представленность которого больше в или в окружении гиперпролиферирующей, иммуностимулирующей или другой измененной или нежелательной клетки по сравнению с нормальными клетками, или активность или представленность которого больше вблизи от нормальных клеток, которые удалены от участка локализации измененных или нежелательных клеток. В предпочтительных вариантах осуществления W или W' представляют субстрат фермента, где W находится в форме Пептидной Расщепляемой Единицы, и W' является связанным гликозидной связью углеводным фрагментом в тех случаях, когда W заменена Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W'), где Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей. В некоторых таких вариантах осуществления, W или W' с большей вероятностью подвергаются ферментативному воздействию после клеточной интернализации соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства в измененную клетку–мишень. Такая интернализация с более высокой вероятностью происходит в таких клетках по сравнению с нормальными клетками из–за большего презентирования молекулы–мишени, распознаваемой направляющим фрагментом (т.е. Лигандной Единицей) соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства на клеточной мембране измененных клеток–мишеней. Таким образом, клетки–мишени с более высокой вероятностью будут внутриклеточно подвергаться воздействию соединения NAMPTi, высвобожденного из соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства при высвобождении его кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства. Расщепляемая Единица в некоторых вариантах осуществления включает один или более сайтов, восприимчивых к расщеплению в условиях сайта–мишени или в клетках–мишенях, и в других вариантах осуществления содержит только один такой сайт.

[0488] Пептидная Расщепляемая Единица является субстратом протеазы, предпочтительно регуляторной протеазы, и W' является субстратом гликозидазы, где

протеаза или гликозидаза локализованы внутриклеточно в клетках–мишенях (т.е. реакционноспособный сайт W или W' является пептидной связью или гликозидной связью, соответственно, расщепляемой протеазой или гликозидазой). В таких вариантах осуществления пептидная или гликозидная связь в W/W' может подвергаться селективному расщеплению внутриклеточной регуляторной протеазой или гликозидазой по сравнению с сывороточными протеазами или гликозидазами. Тпете внутриклеточные регуляторные протеазы или гликозидазы в более предпочтительных вариантах осуществления являются более специфичными в отношении измененных клеток–мишеней по сравнению с нормальными клетками, удаленными от участка локализации измененных клеток. В других вариантах осуществления W/W' является субстратом для протеазы или гликозидазы, выделяемой в больших количествах измененными клетками–мишенями по сравнению с нормальными клетками, удаленными от участка локализации измененных клеток, таким образом, W или W' могут подвергаться селективному расщеплению экскретируемой протеазой или гликозидазой, соответственно. В других вариантах осуществления W/W' является субстратом для протеазы или гликозидазы, присутствующей в или избирательно секретируемым нормальными клетками, которые специфичны для окружения измененных клеток по сравнению с другими нормальными клетками в периферии.

[0489] В других вариантах осуществления соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства избирательно интернализируется в нормальные клетки–мишени, которые специфичны для окружения измененных клеток, по сравнению с нормальными клетками в периферии, в результате чего ферментативное действие W/W' соединения Конъюгата высвобождает кватернизированную Единицу NAMPT Лекарственного средства в виде соединения NAMPTi, таким образом, избирательно подвергая воздействию этого соединения NAMPTi соседние измененные клетки.

[0490] В любом из таких вариантов осуществления, W или W' в Линкере Лекарственного средства или фрагменте линкера кватернизированного лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства ковалентно присоединена к Спейсерной Единице (Y), которая включает или состоит из саморасщепляющегося фрагмента, в результате чего ферментативное действие W или W' вызывают саморазрушение этой Единицы в $Y–D^+$ $–W–Y–D^+$ или $–Y(W')–D^+$ такого Линкера Лекарственного средства или фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, с высвобождением D^+ в виде соединения NAMPTi, в котором скелетный атом азота гетероциклила или гетероарила кватернизированной Головной Единицы NMAPT перестает быть кватернизированным, где W представляет собой Пептидную Расщепляемую Единицу, и –Y(W')– является Глюкуронидной Единицей, заменяющей W.

[0491] Фермент протеаза или гликозидаза, требуемый для процессинга Линкерной Единицы с высвобождением D^+ в виде соединения NAMPTi, не должен избирательно вырабатываться измененными клетками–мишенями по сравнению с нормальными

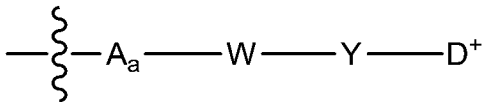
клетками, если процессирующий фермент не вырабатывается нормальными клетками в такой степени, которая вызывала бы нежелательные побочные эффекты в результате преждевременного высвобождения соединения или фрагмента лекарственного средства. В других случаях необходимый фермент протеаза или гликозидаза может секретироваться, но при этом для предотвращения нежелательного преждевременного высвобождения кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства предпочтительно, чтобы процессирующий фермент выделялся вблизи измененных клеток и оставался локализованным в этом окружении, вне зависимости от его продукции измененными клетками или соседними нормальными клетками в ответ на измененное окружение, индуцированное измененными клетками. В этом отношении, W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы или W' Глюкуронидной Единицы, в которой W заменена –Y(W')–, выбрана для избирательного воздействия протеазы или гликозидазы внутри или в окружении измененных клеток в отличие от свободно циркулирующих ферментов. В таких случаях соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства с меньшей вероятностью будет высвобождать свою кватернизированную Единицу NAMPT Лекарственного средства в виде соединения NAMPTi вблизи нецелевых нормальных клеток, и при этом он не будет интернализироваться нормальными клетками, которые внутриклеточно продуцируют, но не выделяют фермент, предназначенный для действия на соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, поскольку такие клетки с меньшей вероятностью будут экспонировать молекулу–мишень, требуемую для входа соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства.

[0492] В некоторых вариантах осуществления, W в качестве Пептидной Расщепляемой Единицы состоит из аминокислоты или включает или состоит из одной или более аминокислотных последовательностей, которые представляют субстрат для протеазы, присутствующей в измененных клетках, или протеазы, локализованной в окружении этих измененных клеток. Таким образом, Пептидная Расщепляемая Единица может включать или состоять из дипептидного, трипептидного, тетрапептидного, пентапептидного, гексапептидного, гептапептидного, октапептидного, нонапептидного, декапептидного, ундекапептидного или додекапептидного фрагмента, введенного в Линкерную Единицу через амидную связи с саморасщепляющимся фрагментом саморасщепляющегося Y, где такой фрагмент представляет собой последовательность узнавания этой протеазы. В других аспектах, W' в Глюкуронидной Единице формулы –Y(W')–, заменяющей W, где W' является углеводным фрагментом (Su), имеющим гликозидную связь с необязательно замещенный гетероатомом (E'), где гетероатом может быть необязательно замещен, где это возможно, как описано в настоящем документе, присоединенный к саморасщепляемому фрагменту саморасщепляемой Спейсерной Единицы (Y) Глюкуронида, которая расщепляется гликозидазой, предпочтительно продуцируемой измененными клетками или в соседних нормальных клетках, специфичных для окружения измененных клеток, или присутствующей в таких клетках, в которые конъюгат Линкера–Лекарственного средства, имеющий такую

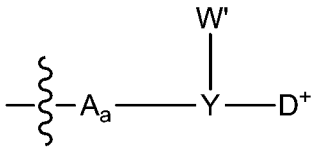
саморасщепляемую Спейсерную Единицу и углеводный фрагмент, может селективно проникать из–за большего присутствия молекулы–мишени на клетках–мишенях по сравнению с нецелевыми нормальными клетками.

[0493] **1.3.4** Спейсерные Единицы

[0494] Дополнительный линкер (L_O), когда он связан с кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства (D^+) в Линкерной Единице, присоединенной только к одной такой Единице Лекарственного средства и имеющий PAB или PAB–подобную саморасщепляемую Спейсерную Единицу, представлен структурой s1 или s2:



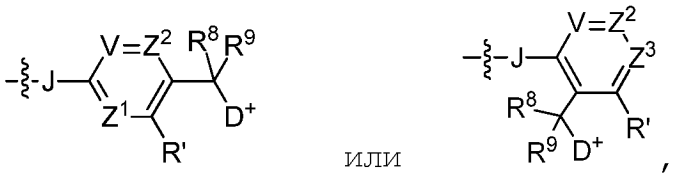
(s1)



(s2)

[0495] где в структуре s1: W является Пептидной Расщепляемой Единицей, Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей PAB или PAB–типа, и где пептидная связь Пептидной Расщепляемой Единицы, предпочтительно между W и Y, может расщепляться протеазой с инициированием высвобождения D^+ в виде соединения NAMPTi, и где структура s2 получена из структуры s1 в результате замены W–Y Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, где Y является Спейсерной Единицей PAB или PAB–типа, и W' является связанным гликозидной связью углеводом, где гликозидная связь между W' и Y может расщепляться гликозидазой с инициированием высвобождения D^+ в виде соединения NAMPTi, и где или в любой из формул A является необязательной первой Удлиняющей Единицей, и подстрочный индекс a равен 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие A, соответственно.

[0496] Примерные PAB или PAB–подобные саморасщепляемые фрагменты, в случае присутствия в дополнительном линкере, связанном с $–D^+$, содержат центральный арилен или гетероарилен, замещенный маскированной электронодонорной группой (EDG), и бензильный углерод, связанный непосредственно с D^+, где заместители маскированная EDG и бензильный углерод находятся в орто или параположении друг к другу (т.е. 1,2 или 1,4 схема замещения). Примерные, но не ограничивающие, структуры саморасщепляемых Спейсерных Единиц, содержащих PAB или PAB–подобный саморасщепляемый фрагмент, связанные непосредственно с D^+ и с Пептидной Расщепляемой Единицей, в которой центральный (гетеро)арилен имеет требуемую 1,2 или 1,4 схему замещения, которая допускает 1,4– или 1,6–фрагментацию с высвобождением D^+ в виде соединения NAMPTi, представлены:



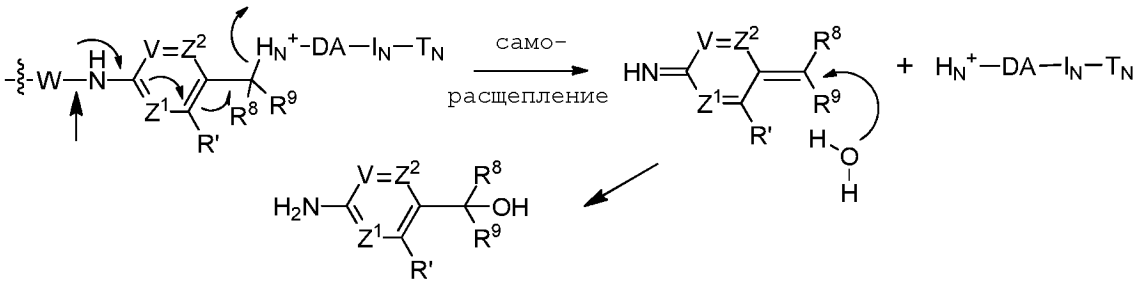
[0497] где волнистая линия к J обозначает сайт ковалентного присоединения к Пептидной Расщепляемой Единице через J или через функциональную группу, включающую J, где J является необязательно замещенный гетероатомом, где это возможно, как описано в настоящем документе (как в некоторых необязательно замещенных –NH–фрагментах), D^+ является кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства, и где V, Z^1, Z^2, Z^3 независимо являются =N или =C(R^{24})–, где каждый R^{24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1–C_{12} алкила, C_2–C_{12} алкенила, C_2–C_{12} алкинила, C_6–C_{24} арила, (C_6–C_{24} арил)–C_1–C_{12} алкила–, C_5–C_{24} гетероарила и (C_5–C_{24} гетероарил)–C_1–C_{12} алкила–, необязательно замещенных, галогена и других электроноакцепторных групп и электронодонорных групп; R' является водородом или C_1–C_{12} алкилом, C_2–C_{12} алкенилом, C_2–C_{12} алкинилом, C_6–C_{24} арилом, (C_6–C_{24} арил)–C_1–C_{12} алкилом–, C_5–C_{24} гетероарилом или (C_5–C_{24} гетероарил)–C_1–C_{12} алкилом, необязательно замещенными, электронодонорной группой или электроноакцепторной группой; и R^8 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1–C_{12} алкила, C_2–C_{12} алкенила, C_2–C_{12} алкинила, C_6–C_{24} арила и C_5–C_{24} гетероарила, необязательно замещенных, или R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный C_3–C_{20} карбоцикло. В предпочтительных вариантах осуществления один или более из V, Z^1/Z^3, Z^2 является =CH–, и любые оставшиеся являются –N= или =C(R^{24})–, где R^{24} не является водородом. В других предпочтительных вариантах осуществления R' является водородом или электронодонорной группой, включающей C_1–C_6 алкокси, такой как $–OCH_3$ и $–OCH_2CH_3$, или один из R^8, R^9 является водородом, а другой является водородом или C_1–C_4 алкилом. В более предпочтительных вариантах осуществления два или более из V, Z^1/Z^3 и Z^2 являются =CH–, и любые оставшиеся являются –N=или =C(R^{24})–, где R^{24} не является водородом. В любом из таких предпочтительных вариантов осуществления, более предпочтительными являются такие, в которых каждый R^8, R^9 и R' является водородом.

[0498] В некоторых вариантах осуществления саморасщепляемая Спейсерная Единица, имеющая фрагмент PAB или PAB–типа, связанный с D^+ в Линкерной единице, состоящей из Пептидной Расщепляемой Единицы, имеет следующую структуру:

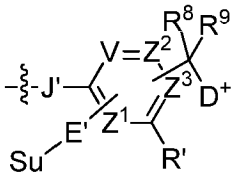
[0499] где волнистая линия рядом с атомом азота обозначает сайт ковалентного присоединения к W, где связь с W расщепляется протеазой, и R^{33} является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, при этом –N(R^{33}) является примерным

необязательно замещенным гетероатомом, который соответствующим образом замещен, предпочтительно водородом или C_1–C_4 алкилом, более предпочтительно водородом, $–CH_3$ или $–CH_2CH_3$. В более предпочтительных вариантах осуществления R^{33} является водородом, при этом атом азота является незамещенным гетероатомом формы –NH–, и каждый V, Z^1 и Z^2 является =CH–, и R^{24} и R' являются водородом, или один из V, Z^1 и Z^2 является =N– или $=C(R^{24})–$, где R^{24} является электронодонорной группой или электронодонорной группой, или каждый из V, Z^1 и Z^2 является =CH–, и R^{24} или R' является электронодонорной группой или электроноакцепторной группой. Предпочтительные электронодонорные группы R^{24} и R' являются необязательно замещенным C_1–C_6 алкокси, более предпочтительно $–OCH_3$ или $–OCH_2CH_3$. В более предпочтительных вариантах осуществления каждый из V, Z^1 и Z^2 является =CH–, и каждый R^{24} и R' является водородом

[0500] Без ограничения теорией, механизм саморасщепления Y, в которой R^{33} является –H, представлен для конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства и соединений Линкера Лекарственного средства, имеющих Пептидную Расщепляемую Единицу, следующим образом:



[0501] В некоторых вариантах осуществления, $–Y(W')–D^+$, как показано в структуре s2, в которой присутствует Глюкуронидная Единица формулы –Y(W')–, имеет следующую структуру:

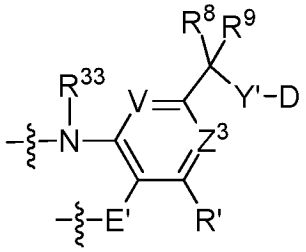


,

[0502] где J' является необязательно замещенным гетероатомом, где это возможно, как описано в настоящем документе, включающим O, S и необязательно замещенный –NH–, и волнистая линия к J' обозначает сайт стабильного ковалентного связывания (т.е. не расщепляемого ферментативно или стабильного в целевом участке) с L_R, который предпочтительно является L_{SS} или L_S, или остальной частью дополнительного линкера, через указанный гетероатом или функциональную группу, состоящую из этого гетероатома; E', независимо выбранный из J', является электронодонорным фрагментом, таким как –O–, –S– или $–N(R^{33})–$, где R^{33} является таким, как определено выше, где электронодонорная способность E' снижается при его связывании с углеводным фрагментом (Su) в W', где W' является –E'–Su, где Su связанный с E', обеспечивает сайт

расщепления гликозидазы, и E' и бензильный углерод во фрагменте $–C(R^8)(R^9)–D^+$ связаны с центральным (гетеро)ариленом в положениях, определенных V, Z^1, Z^2 или Z^3, что требует, чтобы по меньшей мере два из V, Z^1, Z^2, Z^3 являлись $=C(R^{24})–$, где заместитель R^{24} является фрагментом $–C(R^8)(R^9)–D^+$, и другой являлся W', таким образом, W' и фрагмент $–C(R^8)(R^9)–D^+$ находятся в 1,2 или 1,4 отношении, допуская 1,4– или 1,6–фрагментацию при расщеплении с высвобождением D^+ в виде соединения NAMPTi; и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее для PAB или PAB–подобных саморасщепляемых Спейсерных Единиц, которые связаны с Пептидной Расщепляемой Единицей. В предпочтительных вариантах осуществления, J' является –O–, $–N(R^{33})–$, где R^{33} предпочтительно является водородом или $C_1–C_4$ алкилом, где связь с J' и остальной частью фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства не должна быть расщепляемой. В других предпочтительных вариантах осуществления одна или обе из оставшихся переменных групп V, Z^1, Z^2, Z^3, не связанные с W' и $–C(R^8)(R^9)–D^+$, являются =CH–. В других предпочтительных вариантах осуществления R' является водородом или электроноакцепторной группой, включая $–NO_2$ или один из R^8, R^9 является водородом, а другой является водородом или $C_1–C_4$ алкилом. В более предпочтительных вариантах осуществления обе оставшихся переменных группы из V, Z^1, Z^2, Z^3 являются =CH–.

[0503] В некоторых вариантах осуществления, для фрагмента вторичного линкера–D^+ структуры s2, саморасщепляемая Спейсерная Единица, имеющая фрагмент PAB или PAB–типа, связанный с D^+, имеет следующую структуру:



,

[0504] где переменные группы являются такими, как определено ранее. В предпочтительных вариантах осуществления оба из V, Z^3 являются =CH–. В других предпочтительных вариантах осуществления R^{33} является водородом. В других более предпочтительных вариантах осуществления каждый R^8 и R^9 является водородом, и R' является водородом.

[0505] Центральный (гетеро)арилен саморасщепляемого фрагмента может быть дополнительно замещен с изменением кинетики 1,2– или 1,4–элиминирования с целью модуляции высвобождения D^+ для улучшения физиохимических свойств конъюгата Лиганда–Лекарственного средства (например, для уменьшения гидрофобности), в который он включен, и/или для увеличения чувствительности связи к расщеплению протеазой или гликозидазой. Например, когда E' в W' является атомом кислорода гликозидной связи в Глюкуронидной Единице, которая по определению расщепляется гликозидазой, для увеличения чувствительности к расщеплению гликозидазой R' может

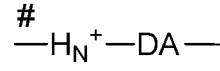
быть электроноакцепторной группой, предназначенной для увеличения чувствительности к расщеплению гликозидазой.

[0506] Иллюстративные и неограничивающие примеры саморасщепляемых структур представлены в публикациях Alouane et al. "Self–immolative spacers: Kinetic aspects, structure–property relationships, and applications" Angew. Chem. Int. Ed. (2015): 54: 7492–7509; Blencowe et al. "Self–immolative linkers in polymeric delivery systems" Polym. Chem. (2011) 2: 773–790; Greenwald et al. "Drug delivery systems employing 1,4– or 1,6–elimination: poly(ethylene glycol) prodrugs of amine–containing compounds" J. Med. Chem. (1999) 42: 3657–3667; и в патентах США 7,091,186; 7,754,681; 7,553,816; и 7,989,434, которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки, и представленные в них структуры и переменные группы прямо включены посредством отсылки.

[0507] **1.4** Кватернизированная Единица NAMPT лекарственного средства

[0508] Кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства (D^+) ковалентно присоединена к L_O Линкерной Единицы Формулы 1, Формулы 1a или Формулы 1b соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, в котором подстрочный индекс p заменен p', или Линкерной Единицы соединения Линкера Лекарственного средства Формулы I или Формулы Ia, предпочтительно через его кватернизированную Головную Единицу NAMPT (H_N^+), где при высвобождении из соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства или соединения Линкера Лекарственного средства эта Единица становится Головной Единицей NAMPT (H_N) соединения NAMPTi, которая способна взаимодействовать с ферментативно компетентным гомодимером NAMPT на его никотинамидсвязывающем участке. Такое высвобождение происходит после ферментативного процессинга в дополнительном линкере (L_O) Линкерной Единицы соединения Конъюгата или соединения Линкера Лекарственного средства. В Формуле 1a и Формуле Ia, W является Пептидной Расщепляемой Единицей, которая способна к процессингу протеазой, предпочтительно с расщеплением пептидной связи с Y, где Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, и в Формуле 1b и Формуле Ib, W заменен –Y(W'), которая является Глюкуронидной Единицей, где Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, и W' присоединен к этой Спейсерной Единице через гликозидную связь, которую может расщеплять гликозидаза.

[0509] В предпочтительных вариантах осуществления кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства (D^+) имеет общую формулу:

[0510] 

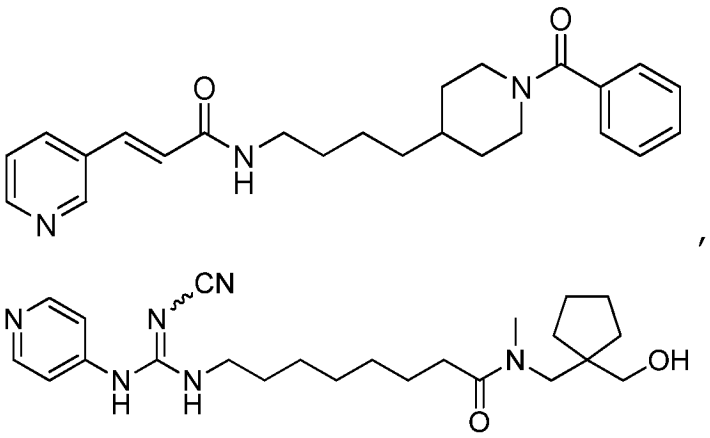
[0511] в форме подходящей соли, предпочтительно такой, которая является фармацевтически приемлемой, где знак решетки (#) обозначает сайт ковалентного присоединения к L_O через кватернизированный азот H_N^+ в Формуле 1, Формуле 1a, Формуле 1b, Формуле I или Формуле Ia; H_N^+ является кватернизированной Головной

Единицей NAMPT, DA является Донорно–акцепторной Единицей NAMPT, I_N является Соединительной Единицей NAMPT, и T_N является Хвостовой Единицей NAMPT.

[0512] В таких вариантах осуществления H_N^+ включает или соответствует H_N соединения NAMPTi или его производного и формально получена при кватернизации H_N путем присоединения к L_O через скелетный атом азота гетероарила, включающего H_N, где ароматичность гетероарила сохраняется или нарушается в H_N^+. Такая формальная кватернизация не ограничивается идентичностью кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства, так как это не указывает на способ получения таких соединений, поскольку остальная часть кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства может быть скоструирована после ковалентного присоединения H_N или H_N–DA с получением $–H_N^+$ или $–H_N^+$–DA. Кроме того, кватернизированный азот может быть азотом предшественника H_N^+, как, например, когда H_N^+ состоит из частично ненасыщенной гетероциклической кольцевой системы, содержащей скелетный атом азота, который является кватернизированным, который затем становится полностью ароматическим.

[0513] В одном варианте осуществления инициирование высвобождения D^+ в виде соединения NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N, где H_N является Головной Единицей NAMPT, а другие переменные группы являются такими, как описано для кватернизированных Единиц NAMPT Лекарственного средства, происходит при расщеплении протеазой Пептидной Расщепляемой Единицы в дополнительном линкере Лигандной Единицы. В другом варианте осуществления инициирование высвобождения D^+ происходит при расщеплении гликозидазой Глюкуронидной Единицы в дополнительном линкере с образованием соединения NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N. В предпочтительных вариантах осуществления ковалентная связь W–D^+, в которой W является Пептидной Расщепляемой Единицей, расщепляется протеазой. В другом варианте осуществления инициирование высвобождения D^+ в виде соединения NAMPTi происходит при расщеплении гликозидазой Глюкуронидной Единицы формулы –Y(W')–, которая заменяет W в Формуле 1, Формуле 1a, Формуле 1b, Формуле I или Формуле Ia, где Y является саморасщепляемой Единицей. В любом из таких вариантов осуществления, в которых H_N^+ состоит из частично ненасыщенной гетероциклической кольцевой системы, высвобождение D^+ приводит к соединению NAMPTi, при этом гетероциклическая кольцевая система превращается в гетероароматическую кольцевую систему, включающую H_N.

[0514] Особенно предпочтительные соединения NAMPTi, представленные комбинациями Головной NAMPT (H_N), Донорно–акцепторной NAMPT (DA), Связывающей NAMPT (I_N) и Хвостовой NAMPT (T_N) Единиц, имеют следующие структуры:



,

[0515] и их соль, включая, без ограничения, фармацевтически приемлемые соли.

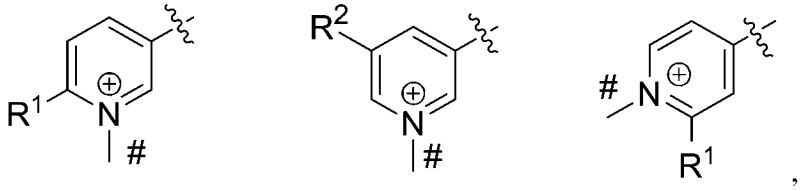
[0516] **1.4.1** Кватернизированная Головная Единица NAMPT

[0517] Кватернизированная Головная Единица NAMPT (H_N^+) является компонентом кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) формулы $–H_N^+–DA–I_N–T_N$, в которой H_N^+ ковалентно присоединена или включает полностью или частично Донорно–акцепторную Единицу (DA) NAMPT D^+, и способна взаимодействовать со связывающим участком NAMPT, обычно занятым пиридиновой группой никотинамида перед его ферментативным превращением в никотинамидмононуклеотид (НМН), после высвобождения в виде H_N в соединении NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$. В некоторых вариантах осуществления кватернизированная Головная Единица NAMPT (H_N^+) или фрагмент $H_N^+–DA$, в котором H_N^+ включает DA Единицу, по меньшей мере частично, представляет собой $C_5–C_{24}$ гетероарил или частично ненасыщенный или частично ароматический $C_8–C_{24}$ гетероциклил, необязательно замещенный, или один из которых состоит из необязательно замещенной 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной гетероциклической или гетероароматической кольцевой системы. В таких вариантах осуществления, в которых H_N^+ Единица включает DA Единицу, по меньшей мере частично, такое включение предпочтительно принимает форму необязательно замещенной 5– или 6–членной ароматической или неароматической кольцевой системы, в которой DA Единица, присоединенная к H_N^+ через скелетный углерод необязательно замещенной 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы, включающей H_N^+, формально циклизированную с этой кольцевой системой, как описано в настоящем документе, с определением фрагмента $H_N^+–DA$, содержащего частично ненасыщенные, частично ароматические или полностью ароматические 6,5– или 6,6–конденсированные кольцевые системы.

[0518] В предпочтительных вариантах осуществления H_N^+ является H_N^+ миметика пиридина, в котором скелетный атом азота кватернизирован L_O соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства или соединения Линкера Лекарственного средства, где необязательно замещенный $C_5–C_{24}$ гетероарил или частично ароматический $C_8–C_{24}$ гетероциклил миметика пиридина до кватернизации имеет pKa от приблизительно –2 до

приблизительно 7, при этом другие скелетные атомы азота не имеют pKa больше 7, и поэтому является слабоосновным или остается по существу незаряженным при нормальных физиологических условиях, и способен взаимодействовать с участком связывания никотинамида ферментативно компетентного димера NAMPT в одном или более взаимодействиях при связывании пиридиновой группы никотинамида, при высвобождении D^+ в виде соединения NAMPTi, в результате чего H_N^+ превращается в H_N.

[0519] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления миметик пиридина состоит из 6–членной необязательно замещенной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы, скелетный атом азота которой кватернизирован с образованием H_N^+, и более предпочтительно является пиридин–3–илом или пиридин–4–илом, необязательно замещенным и/или необязательно конденсированным с необязательно замещенным C_5 или C_6 гетероциклом, в соответствующих случаях, где пиридинильный фрагмент присоединен через ароматический атом углерода к Донорно–акцепторной (DA) Единице. Таким образом, более предпочтительными H_N^+ кватернизированных миметиков пиридина являются такие, которые имеют одну из следующих структур:



,

[0520] или их соль, предпочтительно фармацевтически приемлемая соль, где R^1 является водородом, электронодонорной группой или электроноакцепторной группой, предпочтительно водородом, $–NH_2$ или хлором; R^2 является галогеном, предпочтительно фтором; знак решетки обозначает сайт присоединения L_O соединения Линкера Лекарственного средства или фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA, и смежный с ним ароматический атом углерода является сайтом формальной необязательной циклизации DA с образованием H_N^+–DA, в котором H_N^+ включает, по меньшей мере, часть DA.

[0521] В других предпочтительных вариантах осуществления пиридиновый миметик состоит из 5,6–конденсированной азотсодержащей, необязательно замещенной гетероароматической кольцевой системы, скелетный атом азота которой кватернизирован с получением H_N^+.

[0522] В некоторых других предпочтительных вариантах осуществления DA ковалентно присоединена к H_N^+, где эта Единица является кватернизированным пиридиновым миметиком, состоящим из 6–членной азотсодержащей, необязательно замещенной гетероароматической кольцевой системы, где такое присоединение к скелетному ароматическому атому углерода этой кольцевой системы происходит без циклизации обратно с H_N^+.

[0523] В других более предпочтительных вариантах осуществления DA формально

циклизирована, по меньшей мере частично, обратно с кватернизированным пиридиновым миметиком, содержащим 6–членную азотсодержащую, необязательно замещенную гетероароматическую кольцевую систему на смежном скелетном ароматическом углероде этой кольцевой системы, с образованием фрагмента H_N^+–DA, в котором DA, по меньшей мере частично, включена в H_N^+. В некоторых из таких предпочтительных вариантов осуществления формальная циклизация проходит через гетероатом DA или через гетероатом кислорода, серы или азота, необязательно замещенные, введенные между H_N^+ и DA, которая в одном из случаев включает, по меньшей мере частично, Донорно–акцепторную Единицу (DA) в H_N^+ в форме 5–членной ароматической кольцевой системы, с определением фрагмента H_N^+–DA, имеющего полностью ароматическую или частично ароматическую 6,5–конденсированную кольцевую систему.

[0524] В других предпочтительных вариантах осуществления, в которых DA формально циклизирована, по меньшей мере частично, обратно с кватернизированным пиридиновым миметиком на смежном скелетном ароматическом углероде, с образованием фрагмента H_N^+–DA, в котором H_N^+ включает, по меньшей мере частично, DA, при этом DA циклизирована с этим смежным скелетным атомом углерода через необязательно замещенный метилен, введенный между H_N^+ и DA в форме неароматического 5–членного кольца, с определением фрагмента H_N^+–DA, содержащего частично ароматическую 6,5 конденсированную кольцевую систему. Такие варианты осуществления, определяющие фрагмент H_N^+–DA, иногда коллективно именуются как кватернизированные никотинамидные фрагменты и приводят к частично ненасыщенному или частично или полностью ароматическому кватернизированному никотинамидному миметику, при высвобождении D^+, содержащей такой фрагмент H_N^+–DA, в виде соединения NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N.

[0525] В любом из вышеуказанных вариантов осуществления, более предпочтительно H_N в качестве пиридинового миметика или H_N–DA в качестве никотинамидного миметика соответствует или включен в кватернизированную Единицу NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде H_N^+ и H_N^+–DA, соответственно, и способен при высвобождении D^+ в виде соединения NAMPTi из соединения Линкера Лекарственного средства или фрагмента линкера кватернизированного лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства взаимодействовать с Phe 193 на одном мономере NAMPT и/или Tyr 18' другого мономера, когда эти мономеры образуют ферментативно компетентный гомодимер NAMPT, и где каждый мономер NAMPT имеет аминокислотную последовательность Референсной Последовательности NCBI NP_005737.1. Без ограничения теорией, такие взаимодействия могут происходить в результате π–π стэкинг–взаимодействия со смещением с одной или обеими ароматическими боковыми цепями этих двух аминокислотных остатков.

[0526] **1.4.2** Донорно–Акцепторная Единица NAMPT

[0527] Донорно–Акцепторная Единица NAMPT (DA) является компонентом соединения NAMPTi или кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного

средства, который связан с или включен, по меньшей мере частично, в Головную Единицу NAMPT (H_N) в виде фрагмента H_N–DA или в кватернизированную Головную Единицу NAMPT (H_N^+), а также связан со Связывающей Единицей NAMPT (I_N) такого соединения или кватернизированной Единицы. Донорно–Акцепторная Единица (DA) состоит из функциональной группы донора или акцептора водородной связи, где гетероатом этой функциональной группы присоединен к HN/H_N^+, или DA является органическим фрагментом, состоящим из этой функциональной группы, где атом углерода органического фрагмента присоединен к HN/H_N^+, который в некоторых вариантах осуществления является атомом углерода, к которому присоединена функциональная группа донор или акцептор водородной связи, где в некоторых вариантах осуществления присоединение гетероатома или атома углерода функциональной группы органического фрагмента DA происходит со скелетным атомом углерода в положении 2 или 3 5–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы H_N/H_N^+.

[0528] В других вариантах осуществления присоединение гетероатома или атома углерода функциональной группы органического фрагмента DA осуществляется в 3 или 4 положении 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы H_N или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной гетероциклической кольцевой системы H_N^+ с необязательной циклизацией DA Единицы формально обратно со смежным скелетным атомом углерода люббой азотсодержащей кольцевой системы через гетероатом DA или через введенный необязательно замещенный неароматический атом углерода или ароматический необязательно замещенный атом азота, кислорода или серы, с получением фрагмента H_N–DA, содержащего необязательной замещенную, частично ароматическую или полностью ароматическую конденсированную кольцевую систему, или фрагмента H_N^+–DA, содержащего необязательно замещенную частично ненасыщенную, частично ароматическую или полностью ароматическую кольцевую систему.

[0529] В любом из вариантов осуществления указанное связывание DA происходит относительно скелетного атома азота 5–или 6–членной азотсодержащей ароматической кольцевой системы H_N или частично ненасыщенной или частично или полностью ароматической гетероциклической кольцевой системы H_N^+, и где указанная формальная необязательная циклизация со смежным скелетным атомом углерода азотсодержащей гетероароматической или гетероциклической кольцевой системы по существу сохраняет способность к образованию водородной связи донорной или акцепторной функциональной группы DA до формальной циклизации.

[0530] В предпочтительных вариантах осуществления H_N является пиримидиновым миметиком, при этом фрагмент H_N–DA– с или без формальной циклизации DA обратно с пиридиновым миметиком является никотинамидным миметиком. В таких вариантах осуществления, в которых DA формально циклизирована, по меньшей мере частично, обратно с пиридиновым фрагментом, это происходит с образованием частично ароматической или полностью ароматической 6,5– или 6,6–конденсированной кольцевой системы, которая включает, по меньшей мере частично, DA Единицу. Таким образом, в

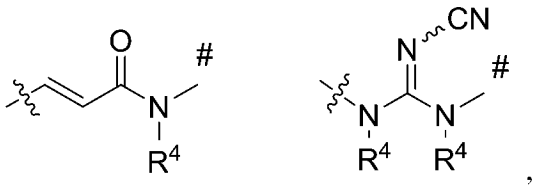
предпочтительных вариантах осуществления H_N^+ и H_N^+–DA–, кватернизированный пиридиновый или никотинамидный миметик без формальной циклизации DA является 5– или 6–членным гетероарилом, в котором скелетный атом азота кватернизирован, и с которым связана DA. В таких вариантах осуществления, в которых DA формально циклизирована, по меньшей мере частично, обратно с H_N^+, H_N+–Da– является частично ненасыщенным или частично ароматическим гетероциклилом, содержащим 6,5– или 6,6–конденсированную кольцевую систему, в котором скелетный атом азота его 6–членной частично ненасыщенной или ароматической кольцевой системы кватернизирован, и который включает, по меньшей мере частично, DA Единицу, или является 6,5–конденсированным гетероарилом, в котором скелетный атом азота его 6–членной ароматической кольцевой системы кватернизирован, и который включает, по меньшей мере частично, DA Единицу.

[0531] В других предпочтительных вариантах осуществления DA состоит из необязательно замещенной амидной функциональной группы, которая является функциональной группой донором или акцептором водородной связи в DA и способна взаимодействовать на никотинамидсвязывающем участке с одним или более такими же взаимодействиями, что и амидная функциональная группа никотинамида. В некоторых вариантах осуществления DA в кватернизированной Единице NAMPT Лекарственного средства, таким образом, способна взаимодействовать с Ser 275 мономера NAMPT ферментативно компетентного гомодимера NAMPT при высвобождении из соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства или соединения Линкера Лекарственного средства, где каждый мономер NAMPT имеет аминокислотную последовательность Референсной Последовательности NCBI NP_005737.1. В некоторых таких вариантах осуществления амидная функциональная группа DA способна взаимодействовать с Ser 275 в гидроксильной боковой цепи этого аминокислотного остатка посредством образования водородной связи и/или также способна взаимодействовать с одним или более аминокислотными остатками, выбранными из группы, состоящей из Asp 219, Ser 241 и Val 242 либо непосредственно, путем образования водородной связи, либо косвенно, путем образования сети(ей) водородных связей, включающих посредничество молекулы (молекул) воды.

[0532] В более предпочтительных вариантах осуществления DA является акриламидной Донорно–акцепторной Единицей, характеризуемой необязательно замещенной амидной функциональной группой, которая служит донором или акцептором водородной связи, и необязательно замещенным C_2–C_{20} алкениленом, и в котором один из sp^2 атомов углерода алкенилена связан с карбонильным углеродом амидной функциональной группы, атом азота которой является сайтом присоединения к Соединительной Единице NAMPT (I_N), и в котором другой sp^2 углерод алкенилена, не присоединенным к амидной функциональной группе, является сайтом ковалентного присоединения такой DA Единицы к необязательно замещенной 5– или 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системе H_N или 5– или 6–членной,

частично ненасыщенной гетероциклической или гетероароматической кольцевой системе H_N^+. В других более предпочтительных вариантах осуществления DA является биоизостером такой акриламидной Донорно–акцепторной Единицы. Акриламидный биоизостер акриламидной DA Единицы представляет собой органический фрагмент, который стерически и функционально эквивалентен данному типу DA Единицы, объединяя H_N/H_N^+ и I_N Единицы с сохранением множества взаимодействий, характерных для исходного соединения, в интерфейсе ферментативно компетентного димера NAMPT.

[0533] Предпочтительные акриламидные DA и амидные биоизостерные DA Единицы содержат или состоят, соответственно, из следующих структур:

[0534] 

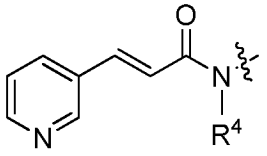
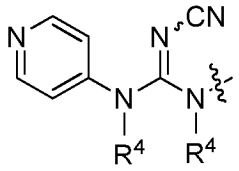
,

[0535] и их солей, включая, без ограничения, фармацевтически приемлемые соли, где знак решетки (#) обозначает сайт ковалентного присоединения DA к I_N; волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к H_N/H_N^+ или остальной части DA, которая связана с H_N/H_N^+, и дистальный атом углерода акриламида DA Единицы является сайтом указанной формальной необязательной циклизации с H_N/H_N^+; и каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1–C_4 алкила, предпочтительно из группы, состоящей из водорода, метила и этила, более предпочтительно каждый R^4 является водородом.

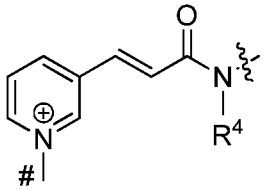
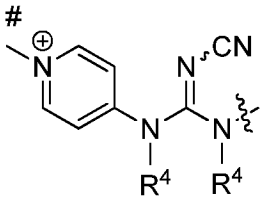
[0536] Когда акриламидная DA Единица формально циклизирована, по меньшей мере частично, обратно с соседним скелетным атомом углерода необязательно замещенной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы H_N, или когда акриламидная DA Единица формально циклизирована, по меньшей мере частично, обратно с соседним скелетным атомом углерода необязательно замещенной азотсодержащей частично ненасыщенной гетероциклической или гетероароматической кольцевой системы H_N^+, то в особенно предпочтительных вариантах осуществления это происходит с 6–членной необязательно замещенной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системой H_N или 6–членной необязательно замещенной азотсодержащей частично ненасыщенной гетероциклической или гетероароматической кольцевой системой H_N^+ через sp^2 атом углерода алкениленового фрагмента, проксимального к амидной функциональной группе, через гетероатом кислорода, серы или азота, необязательно замещенный, введенный между этим проксимальным sp^2 атомом углерода и соседним атомом углерода, с определением 5–членной гетероароматической кольцевой системы, конденсированной с 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системой H_N или 6–членной азотсодержащей частично ненасыщенной гетероциклической или гетероароматической кольцевой системой H_N^+. Когда 6–членная необязательно замещенная азотсодержащая гетероароматическая кольцевая система представляет собой пиридиновый миметик, а DA, связанная с ним,

является акриламидной DA Единицей, фрагмент H_N–DA, в котором DA необязательно формально циклизирована обратно с H_N, как описано, в некоторых случаях именуется никотинамидным миметиком. Когда 6–членная необязательно замещенная азотсодержащая, частично ненасыщенная гетероциклическая или гетероароматическая кольцевая система представляет собой кватернизованный пиридиновый миметик, и DA, связанная с ним, является акриламидной DA Единицей, фрагмент H_N^+–DA, в котором DA необязательно формально циклизирована обратно с H_N^+, как описано, иногда именуется кватернизованным никотинамидным миметиком. Другие фрагменты H_N–DA или H_N^+–DA или никотинамидные или кватернизованные никотинамидные миметики содержат или состоят из амидной функциональной группы или ее биоизостера, как описано выше, с необязательной формальной циклизацией обратно с H_N или H_N^+ в таких вариантах осуществления, в которых H_N или H_N^+ до такой формальной циклизации являются пиридиновым или кватернизованным пиридиновым миметиком, соответственно, если это возможно стерически.

[0537] Особенно предпочтительные фрагменты HN–DA или никотинамидные миметики, в которых DA не циклизирована обратно с H_N, имеют следующую структуру:

[0538]   , или

[0539] их соли, предпочтительно фармацевтически приемлемая соль, и особенно предпочтительные фрагменты H_N^+–DA или кватернизированные никотинамидные миметики, в которых DA не циклизирована обратно с H_N^+, имеют следующую структуру:

[0540]  

[0541] в форме соли, предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли,

[0542] где каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1–C_4 алкила, предпочтительно из группы, состоящей из водорода, метила и этила, более предпочтительно каждый R^4 является водородом; волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N; и знак решетки (#) обозначает сайт ковалентного присоединения к L_O соединения Конъюгата Лекарственного средства или фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства.

[0543] Другие H_N–DA или никотинамидные миметики и другие H_N^+–DA или никотинамидные миметики, не перечисленные выше, которые формально могут быть получены с различными комбинациями H_N/H_N^+ и DA Единиц, описанных в настоящем документе, с или без формальной циклизации DA обратно с H_N/H_N^+, рассматриваются с

предпочтительными комбинациями H_N и DA, имеющими некоторое расстояние между слабоосновным или незаряженным азотом, который не связан с DA 5– или 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы H_N и атомом DA, удаленным от этого атома азота на расстояние а пределах от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,3 ангстремов, более предпочтительно от приблизительно 7,1 до приблизительно 7,2 ангстремов, когда соединение NAMPTi или его производное находятся в MM2 минимизированной конформации. Таким образом, предпочтительные комбинации H_N^+ и DA формально могут быть при кватернизации слабоосновного или по существу незаряженного азота H_N в H_N–DA или никотинамидного миметика. В других предпочтительных комбинациях расстояние между атомом H_N/H_N^+, связанным с DA, и атомом Соединительной Единицы NAMPT (I_N), к которой присоединена Хвостовая Единица NAMPT (T_N) в такой минимизированной структуре, находится в пределах от приблизительно 8,0 ангстремов до приблизительно 9,5 ангстремов, более предпочтительно от приблизительно 8,3 ангстремов до приблизительно 9,2 ангстремов.

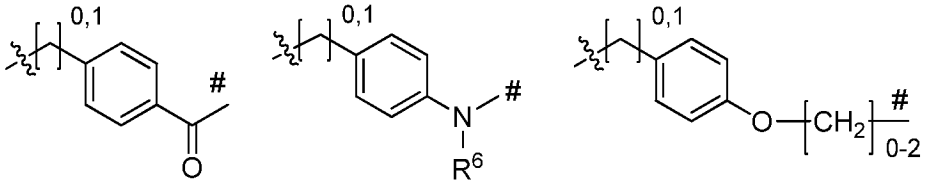
[0544] **1.4.3** Соединительная единица NAMPT

[0545] Соединительная Единица NAMPT (I_N) является компонентом соединения NAMPTi или кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства, который связывает их Донорно–акцепторную (DA) и Хвостовую (T_N) Единицы. В некоторых вариантах осуществления, I_N способна к взаимодействиям Ван–дер–Ваальса с гидрофобными боковыми цепями аминокислот, которые формируют канал в области между DA и Хвостовой Единицами в ферментативно компетентном гомодимере NAMPT, и позволяет участвовать Хвостовой Единице в одном или более вышеуказанных взаимодействиях, чтобы фиксировать соединение NAMPTi в интерфейсе димера. Как правило, длина Соединительной Единицы также подобрана так, чтобы T_N могла выходить в доступное для растворителя пространство при связывании соединения NAMPTi, образующегося в результате высвобождения D^+ из соединения Линкера Лекарственного средства или конъюгата Лиганда–Лекарственного средства. С этой целью предпочтительные варианты осуществления I_N состоят из гидрофобного остатка, выбранного из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1–C_8 алкилена, необязательно замещенного C_6–C_{24} арилена, необязательно замещенного C_5–C_6 гетероарилена или их комбинации, в которой конец гидрофобного остатка, дистального по отношению к сайту присоединения к H_N–DA или H_N^+–DA, необязательно функционализирован для присоединения к Хвостовой Единице NAMPT (T_N), или I_N состоит или дополнительно содержит необязательно замещенный C_2–C_{12} гетероалкилен, необязательно замещенный C_5–C_{20} гетероцикло или необязательно замещенный –C_6–C_{20} арил–(C_1–C_4) алкил–, в котором конец I_N, дистальный по отношению к его сайту присоединения к H_N–DA или H_N^+–DA, необязательно функционализирован для присоединения к Хвостовой Единице NAMPT (T_N). В некоторых неограничивающих вариантах осуществления дополнительная функционализация обеспечена –$S(=O)_2$–, –C(=O)–, –O– или –NH–, или необязательно замещенным –C(=O)NH–.

[0546] В предпочтительных комбинациях H_N/H_N^+, DA и I_N в соединениях NAMPTi и кватернизированных Единицах NAMPT Лекарственного средства, I_N или I_N–T_N соединения NAMPTi при высвобождении этой кватернизированной Единицы Лекарственного средства из соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства или соединения Линкера Лекарственного средства способна взаимодействовать с одним или более, предпочтительно с двумя или более, аминокислотными остатками мономера NAMPT ферментативно компетентного гомодимера NAMPT, выбранными из группы, состоящей из Val 242, Ile 309, Ile 351 и His 191 в NAMPT, где мономер NAMPT имеет аминокислотную последовательность Референсной Последовательности NCBI NP_005737.1.

[0547] В других предпочтительных вариантах осуществления I_N Единица представляет собой или состоит из $–X^1–[C(=O)]_{0,1}–$, $–X^1–S(=O)_{1,2}–$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен–$[C(=O)]_{0,1}–$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен–$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен–O–, $–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен–$[C(=O)_{0,1}]–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен–$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}–$, $–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен–O– или $–X^2–C_3–C_{20}$ гетероцикло–$[C(=O)_{0,1}]–$, где арилен, гетероарилен и гетероцикло необязательно замещены, где X^1 является необязательно замещенным $C_5–C_7$ алкиленом, и X^2 отсутствует или является необязательно замещенным $C_1–C_4$ алкиленом. В более предпочтительных вариантах осуществления I_N является $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–CH_2–$, $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–CH_2–O–$, $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–C(=O)–$, $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–S(=O)_2–$ или $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–S(=O)–$. В некоторых таких вариантах осуществления атом углерода X^1 или X^2 является сайтом необязательной циклизации T_N обратно с I_N.

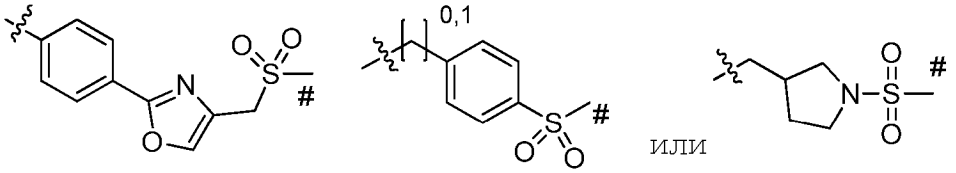
[0548] В других более предпочтительных вариантах осуществления I_N содержит или состоит из следующей структуры:



,

[0549] где волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA или остальной части I_N, которая связана с DA, и знак решетки (#) обозначает сайт ковалентного присоединения к T_N; и R^6 является водородом или необязательно замещенным насыщенным или ненасыщенным $C_1–C_6$ алкилом, предпочтительно $C_1–C_4$ алкилом, $–CH_2CH=C(CH_3)_2$ или $–CH_2–C≡CH$.

[0550] В других более предпочтительных вариантах осуществления I_N содержит или состоит из следующей структуры:



[0551] **1.4.4** Хвостовая Единица NAMPT

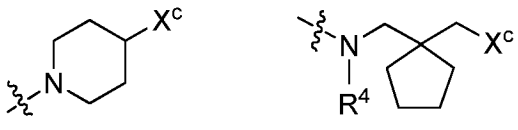
[0552] Хвостовая Единица NAMPT (T_N) является компонентом соединения NAMPTi или кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства, который связан с их Соединительной Единицей (I_N). В некоторых вариантах осуществления Хвостовая Единица NAMPT (T_N) состоит из необязательно замещенного амино–спиртового остатка или необязательно замещенного карбоксильно–спиртового остатка, атом азота аминогруппы или атом углерода карбонильной группы которого связан с I_N или остальной частью T_N, который связан с I_N.

[0553] В других вариантах осуществления T_N состоит из необязательно замещенного бензамидного фрагмента, атом амидного азота которого связан с I_N или остальной частью T_N, который связан с I_N, с формальной необязательной циклизацией этого атома обратно с I_N или остальной частью T_N, где указанная циклизация включена в формулу I_N–T_N. В некоторых вариантах осуществления такая необязательная циклизация осуществляется с атомом углерода X^1 или X^2 в I_N, как определено в настоящем документе. В любом из случаев ароматическое кольцо бензамидного фрагмента необязательно замещено гидроксильным, тиольным или амино остатком предпочтительно в положении 3 или 4 относительно сайта, к которому присоединен амид карбонильный атом углерода бензамидного фрагмента.

[0554] В других вариантах осуществления T_N представляет собой или состоит из необязательно замещенного C_5–C_{24} арила, C_5–C_{24} гетероарила или их комбинации, независимо выбранной в форме биарила, ароматический атом которого связан с I_N или остальной частью T_N, который связан с I_N, где ароматическое кольцо(а) необязательно независимо замещено одним или заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксильного, тиольного и амино остатков, необязательно замещенных, и галогеном или T_N, или состоит из азотсодержащего C_5–C_{20} гетероциклила, скелетный атом азота которого ковалентно присоединен к I_N.

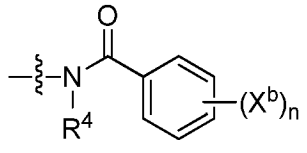
[0555] В любой из вышеуказанных предпочтительных групп вариантов осуществления T_N, остальная часть T_N для связывания с I_N предпочтительно является необязательно замещенным C_2–C_4 гетероалкиленом или необязательно замещенным C_3–C_{20} гетероцикло, или их комбинацией.

[0556] Более предпочтительные T_N Единицы являются или состоят из аминоспиртовых остатков, имеющих структуры:

[0557]  , и их солей, включающих, без ограничения, фармацевтически приемлемые соли, где X^C является водородом, галогеном, –OH или C_1–C_4 алкокси; R^4 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом, предпочтительно водородом или метилом; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к остальной части T_N, которая связана с I_N, или с I_N.

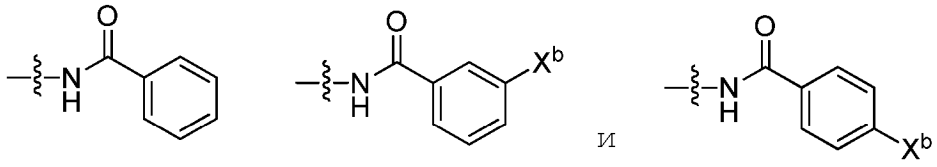
[0558] Другие предпочтительные варианты осуществления T_N Единицы являются

или состоят из необязательно замещенных бензамидных фрагментов, содержащих или состоящих из следующей структуры:

[0559]  ,

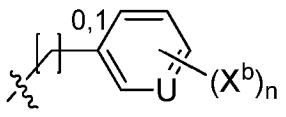
[0560] где подстрочный индекс n равен 0, 1 или 2; X^b, в случае присутствия, выбран из группы, состоящей из NH_2, –OH, C_1–C_4 алкокси, C_1–C_4 алкила, необязательно замещенного, и галогена, при условии, что в том случае, когда подстрочный индекс n является 2, один из X^b является NH_2, –OH, C_1–C_4 алкокси или C_1–C_4 алкилом, необязательно замещенным, или галогеном, а другой является C_1–C_4 алкокси или C_1–C_4 алкилом, необязательно замещенным, или галогеном, и где фенил, который необязательно замещен X^b, необязательно конденсирован с 5– или 6–членной гетероциклической или гетероароматической кольцевой системой; R^4 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом, предпочтительно водородом, метилом или этилом; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N или остальной части T_N, которая связана с I_N, и амидный атом азота бензамидного фрагмента является сайтом формальной необязательной циклизации T_N с I_N или остальной частью T_N, которая связана с I_N, при этом R^4, присоединенный к этому атому азота, заменен связью.

[0561] В более предпочтительных вариантах осуществления T_N Единицы являются необязательно замещенными бензамидными фрагментами, имеющими следующие структуры:



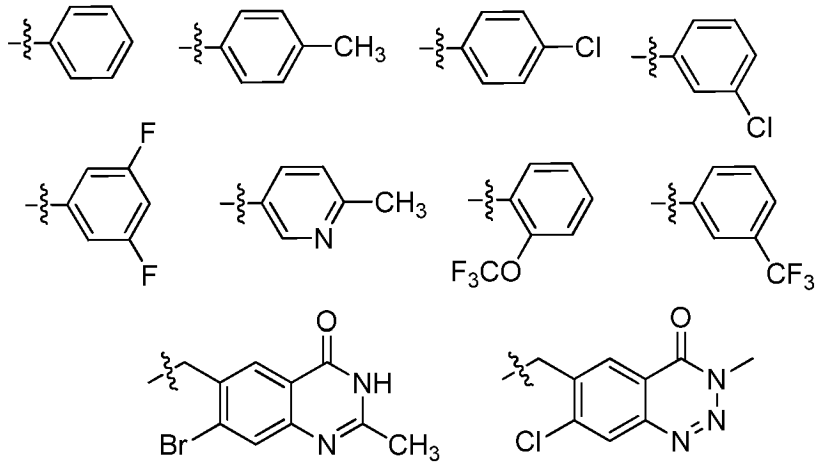
[0562] где X^b является необязательно замещенным –NH_2, –OH, C_1–C_4 алкокси или C_1–C_4 алкилом, необязательно замещенным, или галогеном, предпочтительно –NH_2, –$N(CH_3)_2$, –$N(CH_2CH_3)_2$, –F, –Cl, –OH, –OCH_3, –OCH_2CH_3 или –CH_3, более предпочтительно –F или –Cl; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N или остальной части T_N, которая связана с I_N, и амидный атом азота бензамидного фрагмента является сайтом необязательной циклизации T_N с I_N, при этом атом водорода, присоединенный к этому амидному азоту, заменен связью.

[0563] В других предпочтительных вариантах осуществления T_N Единицы являются или состоят из арильного или гетероарильного фрагмента, имеющего структуру:

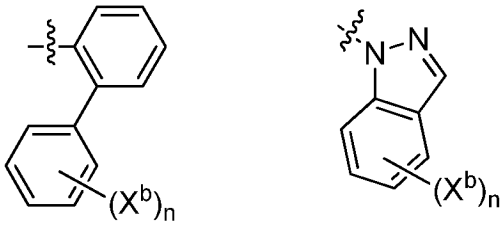
[0564]  , где U является =C(R^{24})– или =N–, подстрочный индекс n равен 0, 1 или 2, с необязательной конденсацией арила с 5– или 6–членной гетероциклической или гетероароматической кольцевой системой, и его солей, включая,

без ограничения, фармацевтически приемлемые соли, где подстрочный индекс n равен 0, 1 или 2; где R^{24} является водородом или X^b, где каждый X^b независимо выбран из группы, состоящей из NH_2, –OH, C_1–C_4 алкокси и C_1–C_4 алкила, необязательно замещенного, и галогена, и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N или остальной части T_N, которая связана с I_N. В некоторых таких вариантах осуществления подстрочный индекс n равен 0, и R^{24} является водородом. В других вариантах осуществления подстрочный индекс n равен 0, и R^{24} является галогеном или необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом, таким как $–CH_3$ или $–CF_3$. В других вариантах осуществления подстрочный индекс n равен 1, R^{24} является водородом или галогеном, предпочтительно –Cl или –F, если галогеном, и X^b независимо является галогеном, необязательно замещенным C_1–C_4 алкокси, таким как $–OCH_3$ или $–OCF_3$.

[0565] Неограничивающие примеры T_N Единиц, состоящих из арильного или гетероарильного фрагмента, имеют следующую структуру:

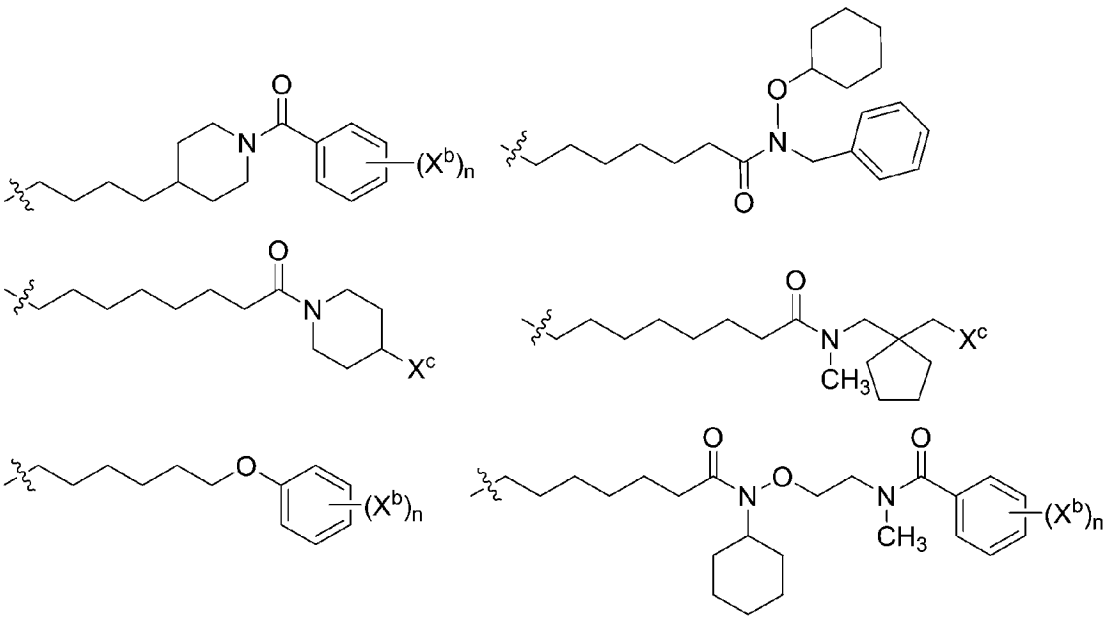


[0566] или являются или состоят из биарильного или гетероарильного фрагмента, ароматический скелетный атом которого связан с I_N, как представлено следующими неограничивающими примерами:

[0567] 

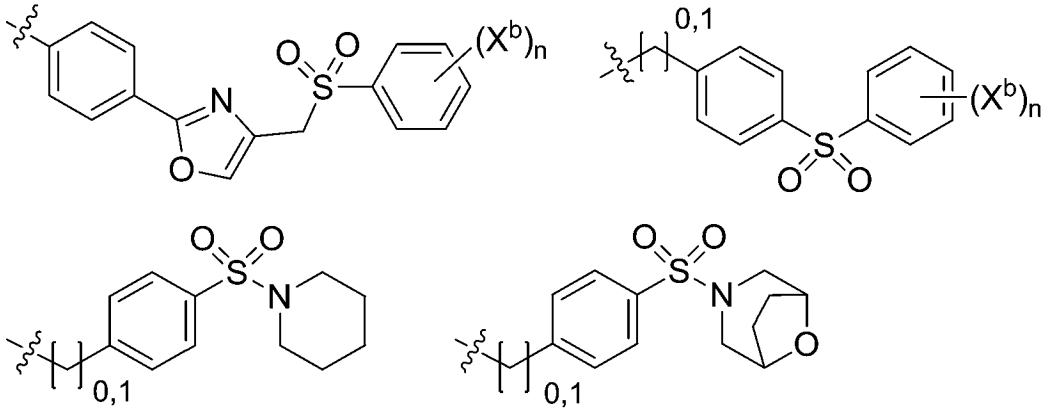
[0568] и их солями, включающими, без ограничения, фармацевтически приемлемые соли, где подстрочный индекс n и X^b являются такими, как определено ранее для T_N Единиц, содержащих арильный фрагмент.

[0569] Предпочтительные комбинации T_N и I_N Единиц (т.е. $–I_N–T_N$) имеют следующие структуры:



[0570] где X^b и подстрочный индекс n являются такими, как определено ранее для Хвостовых Единиц NAMPT для соединений NAMPTi или кватернизированных Единиц NAMPT Лекарственного средства, и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA. Предпочтительно, когда подстрочный индекс n равен 1 или 2, X^b независимо является галогеном, более предпочтительно выбран из группы, состоящей из –F и –Cl.

[0571] Другие предпочтительные I_N–T_N фрагменты имеют структуры:



[0572] где X^b, подстрочный индекс n и волнистая линия являются такими, как определено ранее для Хвостовых Единиц NAMPT для соединений NAMPTi или кватернизированных Единиц NAMPT Лекарственного средства. В предпочтительных вариантах осуществления подстрочный индекс n равен 1, и X^b является –CH3, –Cl, –F или $–OCF_3$, или подстрочный индекс n равен 2, и X^b независимо выбран из группы, состоящей из Cl и F.

[0573] Также рассматриваются T_N Единицы в комбинации с любой из вышеуказанных H_N/H_N^+, DA и I_N Единиц, не перечисленных конкретно. В предпочтительных комбинациях T_N высвобождаемой кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства из соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства или соединения Линкера Лекарственного средства в виде соединения NAMPTI

способна взаимодействовать с одним или более, предпочтительно с двумя или более, и более предпочтительно с тремя или более аминокислотными остатками мономера NAMPT ферментативно компетентного гомодимера NAMPT, выбранными из группы, состоящей из Ile 309, Pro 307, Val 350, Ile 378 и Ala 379, где мономер NAMPT имеет аминокислотную последовательность Референсной Последовательности NCBI NP_005737.1. Другие предпочтительные варианты осуществления T_N представляют собой T_N из высвобождаемой кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства в виде соединения NAMPTI из соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства или соединения Линкера Лекарственного средства, в которых T_N или I_N–T_N способны взаимодействовать с одним или более, предпочтительно с двумя или более, и более предпочтительно с тремя или более аминокислотными остатками мономера NAMPT ферментативно компетентного гомодимера NAMPT, выбранными из группы, состоящей из Tyr 188, Lys 189, Ala 379, Asn 377, Glu 376, Val 350, Arg 349 и Pro 307, где мономеры NAMPT имеют аминокислотную последовательность Референсной Последовательности NCBI NP_005737.1.

[0574] Другие T_N Единицы в соединении NAMPTi или его производном или в Единице NAMPT Лекарственного средства такого соединения или производного в соединении конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или соединении Линкера Лекарственного средства, не перечисленного конкретно выше, предпочтительно находятся на расстоянии от гетероатома, который служит сайтом конъюгирования этого соединения или производного, или от сайта конъюгирования их соответствующей кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства с атомом T_N, который присоединен к I_N, когда соединение NAMPTi или его производное находятся в их MM2 минимизированной конформации, в пределах от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,0 ангстремов или более предпочтительно приблизительно 5,9 ангстремов.

[0575] **1.5** Лечение гиперпролиферативных состояний

[0576] В некоторых вариантах осуществления конъюгаты Лиганда–Лекарственного средства, описанные в настоящем документе, могут применяться для лечения гиперпролиферативных состояний, включая лечение рака у субъекта или пациента, путем ингибирования размножения опухолевой клетки или раковой клетки, индукции апоптоза в опухолевой или раковой клетке, включая лечение рака у субъекта или пациента. Таким образом, конъюгаты Лиганда–Лекарственного средства применяются соответственно в различных условиях для лечения онкологических заболеваний. С этой целью конъюгаты Лиганда–Лекарственного средства применяются для доставки соединения NAMPTi в опухолевую клетку или раковую клетку или вблизи от таких клеток, включая доставку в соседние нормальные клетки, которые характерны для окружения измененных клеток. Без ограничения теорией, в одном варианте осуществления Лигандная Единица соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства связывается или ассоциирует с эпитопом антигена клеточной поверхности раковой клетки или другого опухолеассоциированного клеточного антигена или рецептора, и после этого связывания или ассоциации конъюгат

Лиганда–Лекарственного средства может быть захвачен (интернализирован) в клетки–мишени путем антиген– или рецептор–опосредованного эндоцитоза или другого механизма интернализации. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления антиген присоединен к опухолевой клетке или раковой клетке или является внеклеточным матриксным белком, ассоциированным с опухолевой клеткой или раковой клеткой. В другом предпочтительном варианте осуществления антиген является антигеном соседних нормальных клеток, которые характерны для окружения измененных клеток. После попадания в клетку–мишень, посредством ферментативного или неферментативного механизма расщепления, в зависимости от компонентов Линкерной Единицы, кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства высвобождается в клетке в виде соединения NAMPTi. В альтернативном варианте осуществления кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства отщепляется от конъюгата Лиганда–Лекарственного средства вблизи от опухолевой клетки или раковой клетки, и соединение NAMPTi после высвобождения D^+ затем проникает в клетку.

[0577] Конъюгаты Лиганда–Лекарственного средства, таким образом, обеспечивают конъюгат–специфичное направленное воздействие на опухоль или раковую опухоль соединения NAMPTi, уменьшая, таким образом, общее токсическое действие такого лекарственного средства.

[0578] В некоторых вариантах осуществления Линкерные Единицы стабилизируют конъюгаты Лиганда–Лекарственного средства в крови, но при этом сохраняют способность высвобождать соединение NAMPTi при попадании в клетку.

[0579] В одном варианте осуществления Лигандная единица связывается с опухолевой клеткой или раковой клеткой.

[0580] В другом варианте осуществления Лигандная единица является иммуноглобулиновой Лигандной единицей, связывается с эпитопом антигена опухолевой клетки или раковой клетки, который находится на поверхности опухолевой клетки или раковой клетки.

[0581] В другом варианте осуществления Лигандная единица является иммуноглобулиновой Лигандной единицей, которая связывается с эпитопом, ассоциированным с антигеном опухолевой клетки или раковой клетки, который происходит из внеклеточного матриксного белка, ассоциированного с опухолевой клеткой или раковой клеткой.

[0582] Специфичность Лигандной единицы в отношении конкретной опухолевой клетки или раковой клетки является важным фактором для определения таких опухолей или раковых опухолей, которые наиболее эффективно поддаются лечению и наличия требуемого терапевтического индекса. Например, конъюгат Лиганда–Лекарственного средства, имеющий в качестве Лигандной Единицы антитело BR96, в некоторых случаях можно применять для лечения антигенположительных карцином, в том числе карцином легкого, молочной железы, толстой кишки, яичника и поджелудочной железы. В качестве другого неограничивающего примера, конъюгаты Линкера–Лекарственного средства,

имеющие в качестве Лигандной Единицы связывающее антитело против CD30 или против CD70, в некоторых случаях можно применять для лечения гемобластозов.

[0583] Предпочтительными типами раковых опухолей, которые можно лечить с применением конъюгатов Лиганда–Лекарственного средства, являются солидные опухоли и раковые опухоли из клеток крови, такие как острые и хронические лейкозы и лимфомы.

[0584] Примерами солидных опухолей для лечения конъюгатом Лиганда–Лекарственного средства, являются, без ограничения перечисленными, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, рак толстой кишки, рак толстой и прямой кишки, рак почки, рак поджелудочной железы, рак кости, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, рак пищевода, рак желудка, рак ротовой полости, рак носовой полости, рак горла, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовых желез, карцинома сальных желез, папиллярная карцинома, папиллярная аденокарцинома, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечно–клеточная карцинома, гепатома, карцинома желчных протоков, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, мелкоклеточная карцинома легкого, карцинома мочевого пузыря, рак легкого, эпителиальная карцинома, глиома, мультиформная глиобластома, астроцитома, медуллобластома, краниофарингиома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, невринома слухового нерва, олигодендроглиома, менингиома, рак кожи, меланома, нейробластома и ретинобластома.

[0585] Примерами злокачественных опухолей из клеток крови для лечения конъюгатом Лиганда–Лекарственного средства, являются, без ограничения перечисленными, острый лимфообластный лейкоз "ОЛЛ", острый лимфообластный В–клеточный лейкоз, острый лимфообластный Т–клеточный лейкоз, острый миелобластный лейкоз "ОМЛ", острый промиелоцитарный лейкоз "ОПЛ", острый монобластный лейкоз, острый эритролейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый нелимфоцитарный лейкоз, острый недифференцированный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз "ХМЛ", хронический лимфолейкоз "ХЛЛ", волосатоклеточный лейкоз и множественная миелома.

[0586] Лимфообластные, миелогенные, лимфоцитарные и миелоцитарные лейкозы включают острые и хронические.

[0587] Лимфомы включают болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезни тяжелых цепей и истинную полицитемию.

[0588] Раковые опухоли включают злокачественные образования, развившиеся из опухоли, метастаза или в результате других заболеваний или нарушений, характеризуемых гиперпролиферирующими клетками, которые поддаются лечению, или

их прогрессия ингибируется при введении композиции конъюгата Антитела–Лекарственного средства.

[0589] В других вариантах осуществления предложены способы лечения рака, предпочтительно путем введения субъекту или пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства и химиотерапевтического средства. В одном варианте осуществления не было обнаружено, что рак, подлежащий лечению химиотерапевтическим средством в комбинации с конъюгатом Лиганда–Лекарственного средства, устойчив к химиотерапевтическому средству. В другом варианте осуществления рак, подлежащий лечению химиотерапевтическим средством в комбинации с конъюгатом Лиганда–Лекарственного средства, является рефрактерным к химиотерапевтическому средству. Композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства можно вводить субъекту или пациенту, который также подвергался хирургическому вмешательству в качестве лечения рака.

[0590] В некоторых вариантах осуществления субъект или пациент также проходит дополнительное лечение, такое как лучевую терапию. В определенном варианте осуществления конъюгат Лиганда–Лекарственного средства вводят одновременно с другим химиотерапевтическим средством, которое может быть или может не быть другим конъюгатом Лиганда–Лекарственного средства, имеющим другую направляющую Лигандную Единицу, или с лучевой терапией. В другом определенном варианте осуществления химиотерапевтическое средство ненаправленного действия или лучевую терапию применяют до или после введения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства.

[0591] В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство, применяемое в комбинации с конъюгатом Лиганда–Лекарственного средства, вводят в течение серии процедур. Могут применять любое химиотерапевтическое средство или комбинацию химиотерапевтических средств, таких как химиотерапевтическое средство(а) стандарта лечения.

[0592] Кроме того, способы лечения рака конъюгатом Лиганда–Лекарственного средства представлены в качестве альтернативы химиотерапии или лучевой терапии, где химиотерапия или лучевая терапия обладают подтвержденным или могут обладать токсическим действием, например, вызывая неприемлемые или непереносимые побочные действия для субъекта или пациента, проходящего лечение. Субъект или пациент, проходящие лечение, необязательно могут получать другое противоопухолевое лечение, такое как хирургическое вмешательство, лучевую терапию или химиотерапию, в зависимости от того, какое лечение посчитают приемлемым или переносимым.

[0593] **1.6** Фармацевтические композиции, включающие LDC

[0594] В настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, включающие композицию конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, описанную в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции находятся в любой форме, которая позволяет вводить конъюгат Лиганда–Лекарственного средства субъекту или пациенту, нуждающемуся в этом, для лечения

нарушения, связанного с экспрессией антигена, с которым связывается Лигандная Единица. В качестве неограничивающего примера, фармацевтическая композиция находится в форме жидкости или лиофилизированного твердого вещества. Предпочтительным путем введения конъюгата Антитела–Лекарственного средства является парентеральный путь. Парентеральное введение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные и интрастернальные инъекции или инфузии. В других предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую конъюгат Лиганда–Лекарственного средства, вводят внутривенно в форме фармацевтически приемлемого жидкого раствора.

[0595] Фармацевтические композиции изготовлены в такой форме, чтобы обеспечить биодоступность соединения при введении композиции пациенту. Такие композиции могут иметь форму одной или более дозированных лекарственных форм, где, например, лиофилизированное твердое вещество может обеспечивать получение единичной лекарственной формы при восстановлении в виде раствора или суспензии при добавлении подходящего жидкого носителя.

[0596] Материалы, используемые при изготовлении фармацевтических композиций, предпочтительно являются нетоксичными в используемых количествах. Специалистам в данной области будет очевидно, что оптимальная доза действующего вещества (веществ) в фармацевтической композиции будет зависеть от множества факторов. Соответствующие факторы включают, без ограничения, тип животного (например, человек), конкретную форму фармацевтической композиции, способ введения и применяемую композицию конъюгата Лиганда–Лекарственного средства.

[0597] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме жидкости. В предпочтительных вариантах осуществления жидкость может применяться для доставки путем инъекции. В композицию для введения путем инъекции предпочтительно включают одно или более из поверхностно–активного вещества, консерванта, смачивающего вещества, диспергирующего вещества, суспендирующего вещества, буфера, стабилизатора и изотонического вещества.

[0598] Жидкие композиции, независимо от того, являются ли они растворами, суспензиями или другими подобными формами, предпочтительно содержат одно или более из следующих вспомогательных веществ: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, солевой раствор, предпочтительно физиологический раствор, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, нелетучие масла, такие как синтетические моно– или диглицериды, которые могут служить в качестве растворителя или суспендирующей среды, полиэтиленгликоли, глицерин, циклодекстрин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразователи, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как аминокислоты, ацетаты, цитраты или фосфаты; детергенты, такие как

неионогенные поверхностно–активные вещества, полиолы; а также вещества для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. В некоторых вариантах осуществления композиции для парентерального введения, такая композиция заключена в ампулу, шприц для одноразового применения или многодозовый флакон, изготовленный из стекла, пластика или другого материала. Физиологический солевой раствор является примером вспомогательного вещества. Фармацевтическая композиция для инъекций предпочтительно является стерильной и состоит из одного или более вышеуказанных вспомогательных веществ в фармацевтически приемлемой форме.

[0599] Количество конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, которое является эффективным при лечении конкретного нарушения или состояния, будет зависеть от природы нарушения или состояния, которое предпочтительно определяют с помощью стандартного клинического метода. Кроме того, анализы in vitro или in vivo необязательно применяются для определения оптимальных диапазонов доз. Точная доза, применяемая в композициях, также будет зависеть от пути введения и тяжести заболевания или нарушения и должна определяться в соответствии с решением медработника и обстоятельств каждого субъекта или пациента.

[0600] Фармацевтическая композиция включает эффективное количество композиции LDC, таким образом, подходящая доза будет получена при введении нуждающемуся в этом субъекту для лечения по показаниям гиперпролиферативного заболевания или состояния. Как правило, такое количество составляет по меньшей мере приблизительно 0,01% по весу фармацевтической композиции.

[0601] В случае внутривенного введения фармацевтическая композиция предпочтительно включает от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства на кг массы тела животного. В одном таком варианте осуществления фармацевтическая композиция включает от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства на кг массы тела субъекта или пациента. В предпочтительных вариантах осуществления вводимое количество композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 25 мг/кг массы тела.

[0602] Обычно доза композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, вводимая пациенту, изменяется в пределах от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг массы тела субъекта или пациента. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая субъекту или пациенту, составляет от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг массы тела субъекта или пациента. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая субъекту или пациенту, изменяется в пределах от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг массы тела субъекта или пациента. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая субъекту или пациенту, изменяется в пределах от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг массы тела субъекта или пациента. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза изменяется в пределах от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг или от

приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг массы тела субъекта или пациента. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза изменяется в пределах от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг массы тела субъекта или пациента. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза изменяется в пределах от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг массы тела субъекта или пациента. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза изменяется в пределах от приблизительно 0,1 до 4 мг/кг, предпочтительно от 0,1 до 3,2 мг/кг или более предпочтительно 0,1–2,7 мг/кг массы тела субъекта или пациента на курс лечения.

[0603] Конъюгат Лиганда–Лекарственного средства вводят любым подходящим путем, например, путем инфузии или болюсной инъекции, абсорбции через эпителиальные или кожно–слизистые оболочки (например, слизистую оболочку полости рта, прямой кишки и слизистую оболочку кишечника). Введение является системным или местным. Известны различные системы доставки, например, инкапсуляция в липосомах, микрочастицах, микрокапсулах, капсулах, которые могут использоваться для введения соединения субъекту или пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления субъекту или пациенту вводят больше одного соединения или композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства.

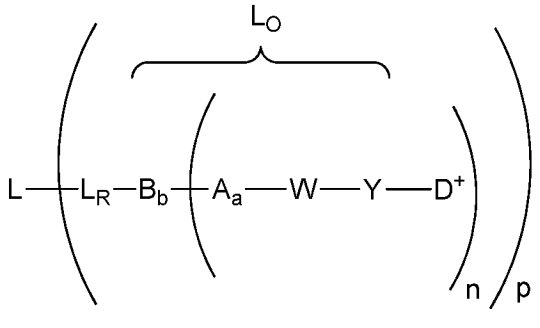
[0604] В одном варианте осуществления конъюгат Лиганда–Лекарственного средства изготовлен в соответствии со стандартными методами в форме фармацевтической композиции, пригодной для внутривенного введения субъекту, в частности пациентам, которые являются людьми. Обычно носители или растворители для внутривенного введения представляют собой стерильные изотонические водные буферные растворы. При необходимости такие композиции также включают солюбилизирующее вещество. Композиции для внутривенного введения необязательно содержат местный анестетик, такой как лидокаин, для облегчения боли на участке инъекции. Как правило, компоненты поставляются либо по отдельности, либо в смешанном виде в стандартной лекарственной форме, например, в виде сухого лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметично закрытом контейнере, таком как ампула или саше, с указанием количества действующего вещества. Когда конъюгат Лиганда–Лекарственного средства вводят путем инфузии, его дозируют, например, с использованием инфузионного флакона, содержащего стерильную воду или физиологический раствор для медицинского применения. Когда конъюгат Лиганда–Лекарственного средства вводят путем инъекции, может быть предоставлена ампула со стерильной водой для инъекций или физиологический раствор, чтобы компоненты можно было смешать перед введением.

[0605] Фармацевтические композиции обычно изготавливают стерильными, по существу изотоническими и в полном соответствии со всеми инструкциями стандарта Надлежащей практики организации производства (GMP) Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США.

[0606] **1.7** Пронумерованные варианты осуществления

[0607] Следующие пронумерованные варианты осуществления описывают дополнительные аспекты изобретения и не предназначены для его ограничения каким–либо образом.

[0608] **1.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, представленная Формулой 1:



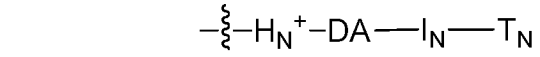
(1)

[0609] в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где L является Лигандной Единицей; W является Пептидной Расщепляемой Единицей, или W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W'), где W' представляет собой углеводный фрагмент с гликозидной связью с Y через необязательно замещенный гетероатом; и Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента PAB или PAB–типа; D^+ является кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства (D^+), ковалентно присоединенной к остальной части структуры композиции Формулы 1 через кватернизированный скелетный ароматический атом азота необязательно замещенного C_5–C_{24} гетероарила или кватернизированный скелетный неароматический атом азота частично ненасыщенного или частично ароматического, необязательно замещенного C_9–C_{24} гетероциклила, где неферментативное или ферментативное действие на W/W' фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции способно инициировать высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственное средство (D^+) в виде соединения NAMPTi, состоящего из необязательно замещенного C_5–C_{24} или C_9–C_{24} гетероарила, содержащего ранее кватернизированный скелетный атом азота;

[0610] где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства представлено Формулой 1, в которой подстрочный индекс p заменен p'; L_R является основным линкером, который соединяет Лигандную Единицу и Единицу Лекарственного средства через L_O, где L_O является необязательным дополнительным линкером, который присутствует; подстрочные индексы a и b независимо равны 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие, соответственно, A или B; подстрочный индекс n равен 1, 2, 3 или 4; A является первым необязательным Удлинителем; B является Разветвляющей Единицей, когда подстрочный индекс b равен 1, а подстрочный индекс n равен 2, 3 или 4, или B отсутствует, при этом подстрочный индекс b равен 0, когда подстрочный индекс n равен 1, где каждый из A и B является независимо выбранной отдельной единицей или необязательно включает или состоит из двух, трех или четырех независимо выбранных

субъединиц; и подстрочный индекс p является числом в пределах 1–24, и подстрочный индекс p' является целым числом в пределах 1–24.

[0611] **2.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **1**, где кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства представлена общей структурой:



[0612] в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где H_N^+ является кватернизированной Головной Единицей NAMPT в качестве кватернизированного компонента D^+, где необязательно замещенный C_5–C_{24} гетероарил или частично ненасыщенный или частично ароматический необязательно замещенный C_9–C_{24} гетероциклил этого компонента состоит из 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, скелетный атом азота которой является сайтом кватернизации с L_O, как обозначено волнистой линией к H_N^+;

[0613] DA является Донорно–акцепторной Единицей, где Донорно–Акцепторная Единица является или состоит из функциональной группы донора или акцептора водородной связи и связана со скелетным атомом углерода в положении 2 или 3 5–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы или в положении 3 или 4 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, с необязательной формальной циклизацией DA обратно со смежным скелетным атомом углерода 6–членной азотсодержащей кольцевой системы через введенный необязательно замещенный неароматический атом углерода или необязательно замещенный атом азота, кислорода или серы, с получением частично ненасыщенной, частично ароматической или полностью ароматической 6,5– или 6,6–конденсированной кольцевой системы, где указанное связывание DA происходит относительно скелетного атома азота 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, и где указанная формальная циклизация со смежным атомом углерода 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы по существу сохраняет способность образования водородной связи донорной или акцепторной функциональной группы DA в отсутствие указанной циклизации;

[0614] I_N является Соединительной Единицей, где Соединительная Единица является или состоит из $–X^1–[C(=O)]_{0,1}–$, $–X^1–S(=O)_{1,2}–$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен$–[C(=O)]_{0,1}–$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен$–[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен$–O–$, $–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен$–[C(=O)_{0,1}]–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен$–[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, $–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен$–O–$ или $–X^2–C_3–C_{20}$ гетероцикло$–[C(=O)_{0,1}]–$, где арилен, гетероарилен и гетероцикло необязательно замещены; X^1 является необязательно замещенным C_5–C_7 алкиленом; X^2 отсутствует или является необязательно замещенным C_1–C_4 алкиленом;

[0615] T_N является Хвостовой Единицей NAMPT, где Хвостовая Единица NAMPT

является или состоит из необязательно замещенного аминоспиртового остатка или карбоксильноспиртового остатка, азот аминогруппы или карбонильный углерод которого связан с I_N или T_N, или состоит из необязательно замещенного бензамидного фрагмента, или его биоизостера, амидный атом азота которого связан с I_N с необязательной циклизацией этого атома обратно с I_N или с остальной частью T_N, или T_N является или состоит из необязательно замещенного C_6–C_{24} арила, C_5–C_{24} гетероарила или их комбинации, независимо выбранной в форме биарила, ароматический атом которого связан с I_N или остальной частью T_N; и где T_N или его остальная часть является связью с I_N, где указанная остальная часть является необязательно замещенным C_2–C_7 гетероалкиленом или необязательно замещенным C_5–C_6 гетероцикло, и

[0616] где ферментативное действие на W/W' фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции может инициировать высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственное средство (D^+) в виде соединения NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N, где H_N является Головной Единицей NAMPT, которая является полностью ароматическим C_5–C_{24} или C_9–C_{24} гетероарилом, необязательно замещенным, состоящим из 5– или 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы, содержащей ранее кватернизированный скелетный атом азота, и другие переменные группы являются такими, как определено ранее, где H_N– или H_N–DA–соединения NAMPTi способны взаимодействовать с ферментативно компетентным гомодимером NAMPT на его никотинамидсвязывающем участке.

[0617] **3.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **2**, где Головная Единица NAMPT (H_N) является пиридиновым миметиком, и H_N^+ является такой Единицей, в которой скелетный ароматический атом азота пиридинового миметика кватернизирован.

[0618] **4.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **2** или **3**, где Донорно–Акцепторная Единица (DA) состоит из необязательно замещенной амидной функциональной группы или ее биоизостера.

[0619] **5.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **2**, где H_N–DA является никотинамидным миметиком, и H_N^+–DA является таким миметиком, в котором скелетный атом азота 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы H_N^+ кватернизирован.

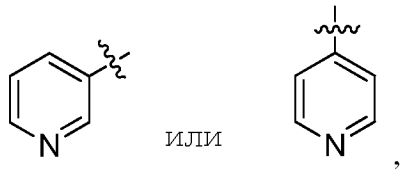
[0620] **6.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **2**, где 6–членная азотсодержащая гетероароматический кольцевая система Головной Единицы NAMPT (H_N) является такой кольцевой системой пиридина с необязательной циклизацией DA обратно с пиридиновой ароматической кольцевой системой через введенный ароматический атом кислорода, серы или необязательно замещенного азота, при этом H_N содержит 6–5 конденсированную ароматическую кольцевую систему, и H_N^+ является такой Единицей, в которой пиридиновая

ароматическая кольцевая система кватернизирована по своему скелетному атому азота.

[0621] **7.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **2–6**, где H_N в результате высвобождения кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) способна взаимодействовать с Phe 193 на одном мономере ферментативно компетентного гомодимера NAMPT и/или Tyr 18' другого мономера, где мономеры NAMPT имеют аминокислотную последовательность Референсной Последовательности NCBI NP_005737.1.

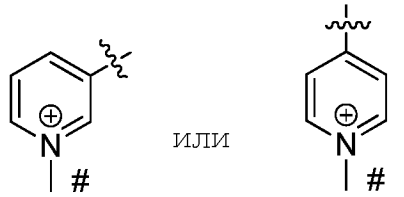
[0622] **8.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **7**, где указанное взаимодействие(я) Головной Единицы NAMPT осуществляется посредством π–π стэкинга с ароматической боковой цепью(ями) Phe 193 и/или Tyr 18'.

[0623] **9.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **2**, где Головная Единица NAMPT (H_N) имеет структуру:



,

[0624] или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, и H_N^+ имеет структуру:



,

[0625] в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где знак решетки (#) обозначает положение ковалентного присоединения к L_O; волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA, и смежный с ним ароматический атом углерода является сайтом указанной необязательной формальной циклизации DA с H_N/H_N^+.

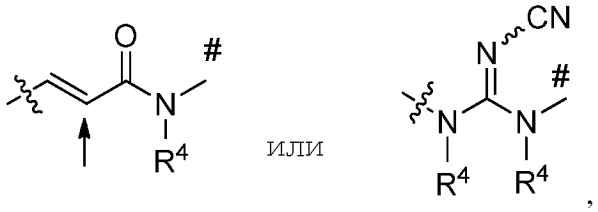
[0626] **10.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **2–9**, где Донорно–Акцепторная Единица (DA) является акриламидной DA Единицей, необязательно циклизированной со смежным скелетным атомом углерода азотсодержащей ароматической кольцевой системы H_N/H_N^+, к которой она присоединена, или является амидным биоизостером.

[0627] **11.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **2–10**, где Донорно–Акцепторная Единица (DA) высвобожденной Единицы Лекарственного средства NAMPT способна взаимодействовать с одним или более аминокислотными остатками мономера NAMPT ферментативно компетентного гомодимера NAMPT, выбранными из группы, состоящей из Asp 219, Ser 241, Val 242 и Ser 275, где мономер NAMPT имеет аминокислотную последовательность

Референсной Последовательности NCBI NP_005737.1.

[0628] **12.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **11**, где указанное взаимодействие(я) DA является образованием водородной связи либо напрямую, либо косвенно через образование сети(ей) водородных связей, включающее посредничество молекулы (молекул) воды.

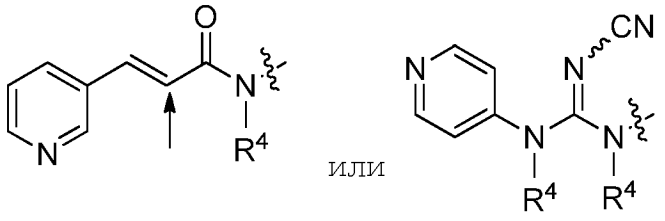
[0629] **13.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **2–11**, где Донорно–Акцепторная Единица (DA) является акриламидной DA Единицей или амидным биоизостером, имеющим следующие структуры:



,

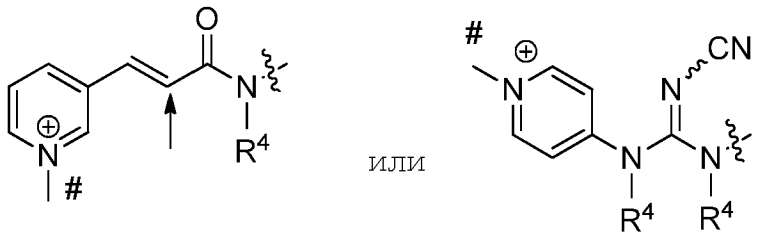
[0630] соответственно, или его соли, в частности фармацевтические приемлемые соли, где каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1–C_4 алкила; DA необязательно циклизирована с H_N/H_N^+, где указанная циклизация осуществляется с sp^2 атомом углерода акриламидной DA Единицы, ближайшей к карбонильному углероду (как указано) через введенный необязательно замещенный неароматический атом углерода или необязательно замещенный ароматический гетероатом; волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к H_N/H_N^+, и указанный атом углерода, смежный с ним, является сайтом указанной необязательной циклизации акриламидом DA; и знак решетки (#) обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N.

[0631] **14.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **2**, где H_N–DA– является никотинамидным миметиком, имеющим структуру:



,

[0632] или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, и H_N^+–DA имеет структуру:



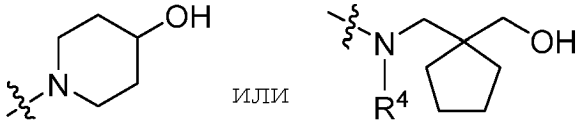
[0633] в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1–C_4 алкила; знак решетки (#) обозначает положение ковалентного присоединения к L_O; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N, и где sp^2 атом углерода, ближайший к карбонильному углероду, является сайтом (как указано) необязательной циклизации с H_N/H_N^+ через введенный необязательно замещенный неароматический атом углерода или необязательно замещенный ароматический гетероатом.

[0634] **15.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **2–14**, где Хвостовая Единица NAMPT (T_N) или –I_N–T_N– кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства при высвобождении в виде соединения NAMPTi способны взаимодействовать с одним или более аминокислотными остатками мономера NAMPT ферментативно компетентного гомодимер NAMPT, выбранными из группы, состоящей из Ile 309, Pro 307, Val 350, Ile 378 и Ala 379, где мономер NAMPT имеет аминокислотную последовательность Референсной Последовательности NCBI NP_005737.1.

[0635] **16.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из варианта осуществления **2–14**, где T_N или –I_N–T_N– кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства при высвобождении в виде соединения NAMPTi способны взаимодействовать с одним или более аминокислотными остатками мономера NAMPT ферментативно компетентного гомодимера NAMPT, выбранными из группы, состоящей из Tyr 188, Lys 189, Ala 379, Asn 377, Glu 376, Val 350, Arg 349 и Pro 307, где мономер NAMPT имеет аминокислотную последовательность Референсной Последовательности NCBI NP_005737.1.

[0636] **17.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **2–14**, где Хвостовая Единица NAMPT (T_N) является аминоспиртовым фрагментом, имеющим следующую структуру:

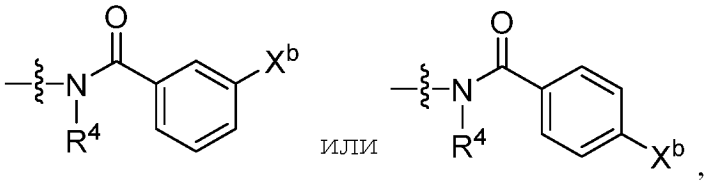


,

[0637] где R^4 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N.

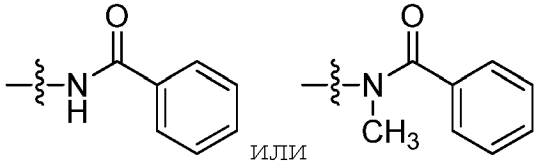
[0638] **18.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **2–14**, где Хвостовая Единица (T_N) является или состоит из необязательно замещенного бензамидного фрагмента, ковалентно присоединенного к I_N или остальной части T_N через его амидный атом азота.

[0639] **19.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **18**, где бензамидный фрагмент имеет следующую структуру:

[0640]  ,

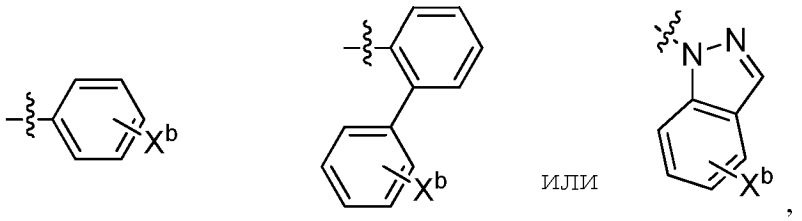
[0641] где X^b является –H, галогеном, –OH, необязательно замещенным C_1–C_4 алкокси, необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом или $–NH_2$, необязательно замещенным; R^4 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N; и где бензамидный фрагмент необязательно циклизирован с I_N, где амидный азот бензамидного фрагмента является сайтом указанной циклизации, при этом R^4 заменен ковалентной связью.

[0642] **20.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **19**, где бензамидный фрагмент имеет следующую структуру:

[0643]  .

[0644] **21.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **2–14**, где Хвостовая Единица NAMPT (T_N) является или состоит из необязательно замещенного (гетеро)арильного или биарильного фрагмента.

[0645] **22.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **21**, где Хвостовая Единица NAMPT (T_N) является арильным, гетероарильным или биарильным фрагментом, имеющим следующую структуру:

[0646]  ,

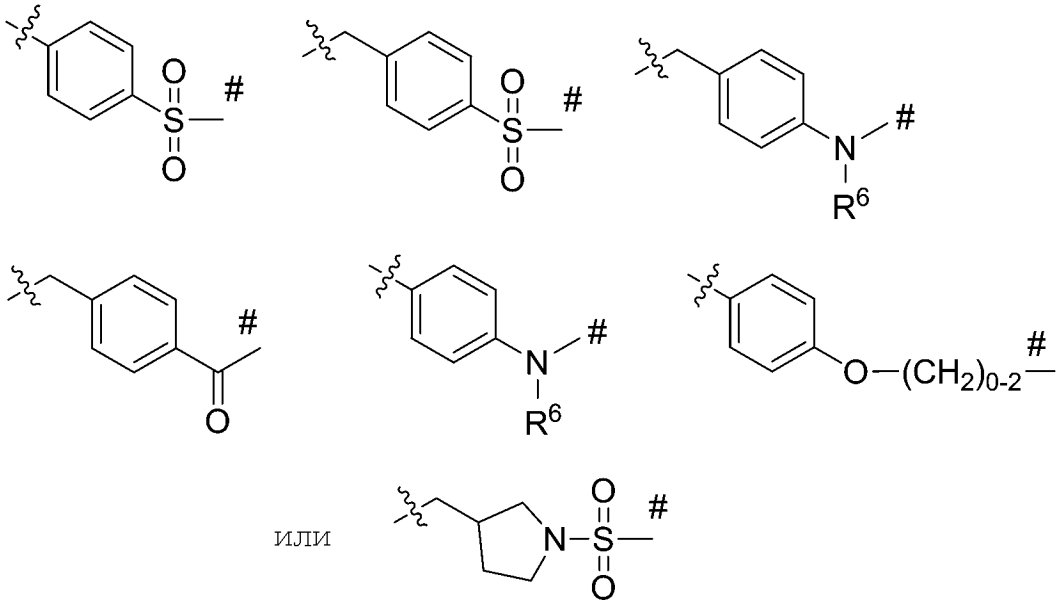
[0647] соответственно, где X^b является –H, галогеном, –OH, необязательно замещенным C_1–C_4 алкокси, необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом или $–NH_2$, необязательно замещенным; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N.

[0648] **23.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **2–22**, где I_N кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) при высвобождении в виде соединения NAMPTi способна взаимодействовать с одной или более аминокислотами мономера NAMPT ферментативно компетентного гомодимера NAMPT, выбранными из группы, состоящей из Val 242, Ile 309, Ile 351 и His 191 в NAMPT, где мономер NAMPT имеет аминокислотную последовательность Референсной Последовательности NCBI NP_005737.1

[0649] **24.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **2–22**, где I_N является $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–CH_2–$, $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–CH_2–$

O–, $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–C(=O)–$, $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–S(=O)_2–$ или $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–S(=O)–$.

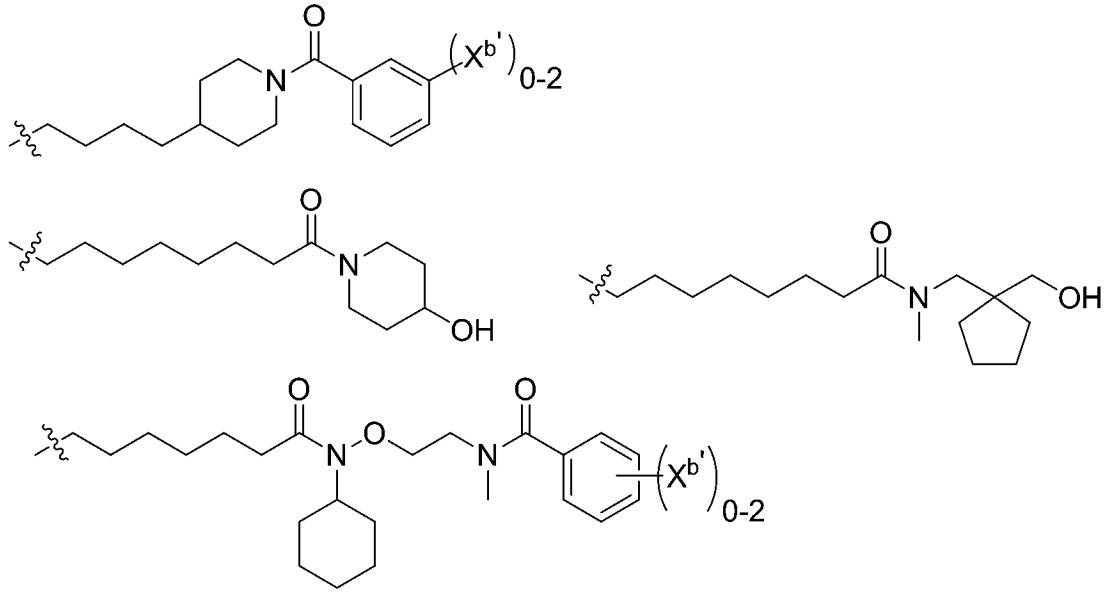
[0650] **25.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **2–22**, где I_N имеет следующую структуру:



,

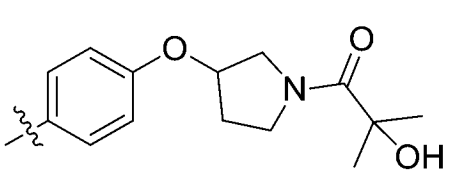
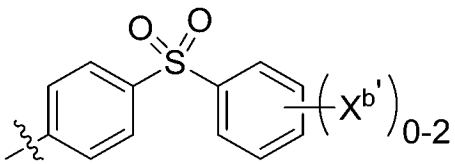
[0651] где волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA, и знак решетки (#) обозначает сайт ковалентного присоединения к T_N; и R^6 является водородом, $C_1–C_4$ алкилом, $–CH_2CH=C(CH_3)_2$ или $–CH_2–C≡CH$.

[0652] **26.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **2–14**, где $–I_N–T_N$ имеет следующую структуру:

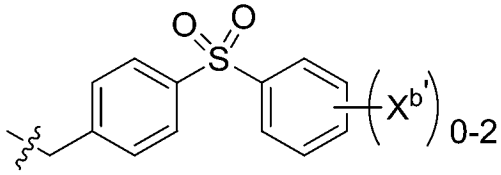


[0653] где $X^{b'}$ в случае присутствия независимо выбран из группы, состоящей из галогена, –OH, необязательно замещенного $C_1–C_4$ алкокси, необязательно замещенного $C_1–C_4$ алкила и $–NH_2$, необязательно замещенного; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA.

[0654] **27.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **2–14**, где $–I_N–T_N$ имеет следующую структуру:

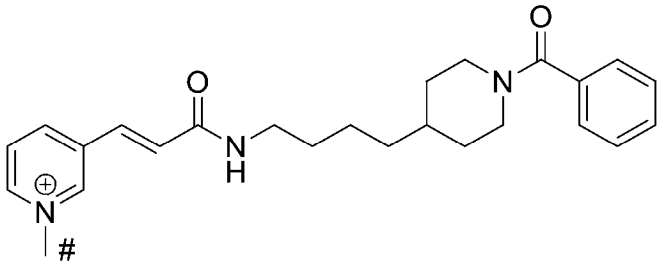



или

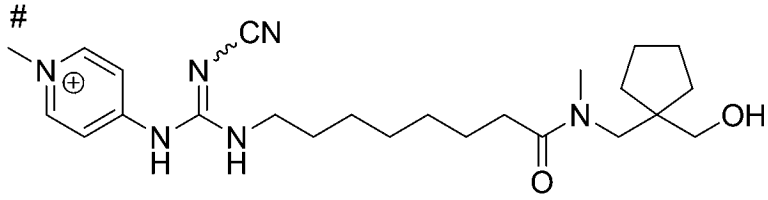


[0655] где $X^{b'}$ в случае присутствия выбран из группы, состоящей из –OH и NH_2, необязательно замещенного, и галогена, при условии, что, когда подстрочный индекс n равен 2, один из X^b является –OH или $–NH_2$ необязательно замещенным, или галогеном, а другой является галогеном; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA.

[0656] **28.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **1**, где кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства (D^+) имеет следующую структуру:

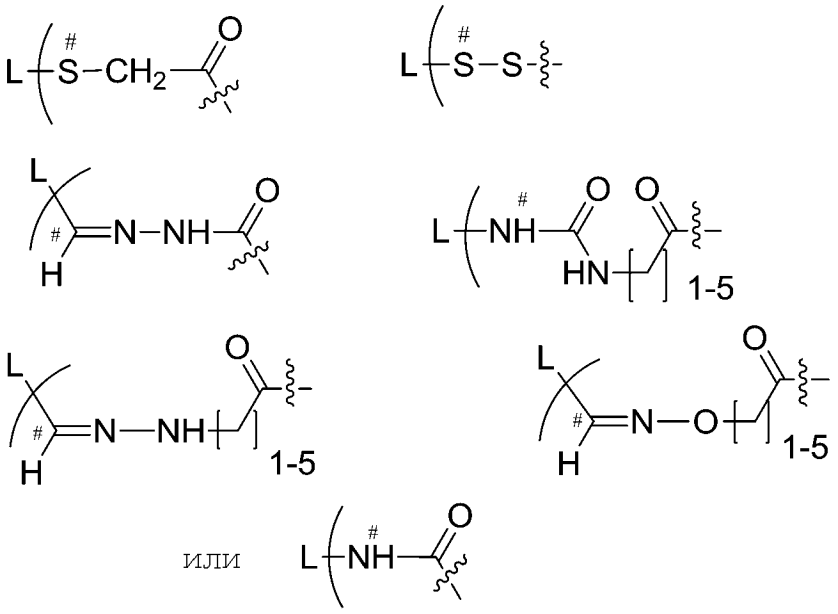


или



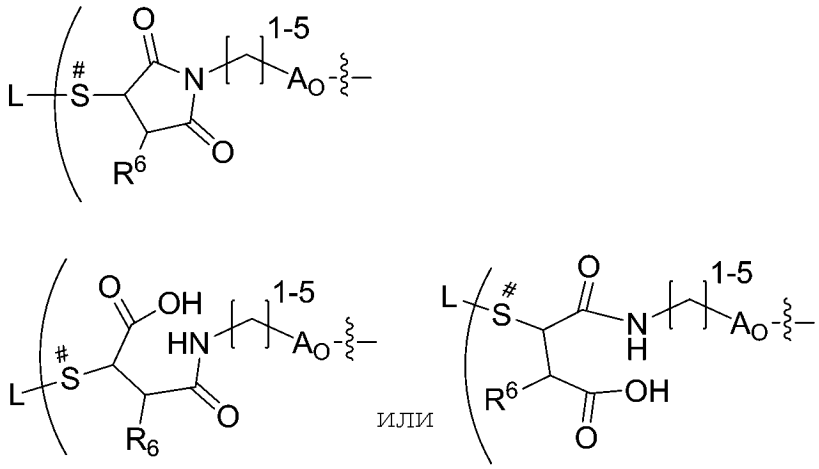
[0657] в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где знак решетки (#) обозначает сайт кватернизации линкером L_O.

[0658] **29.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **1–28**, где L–(L_R– имеет следующую структуру:



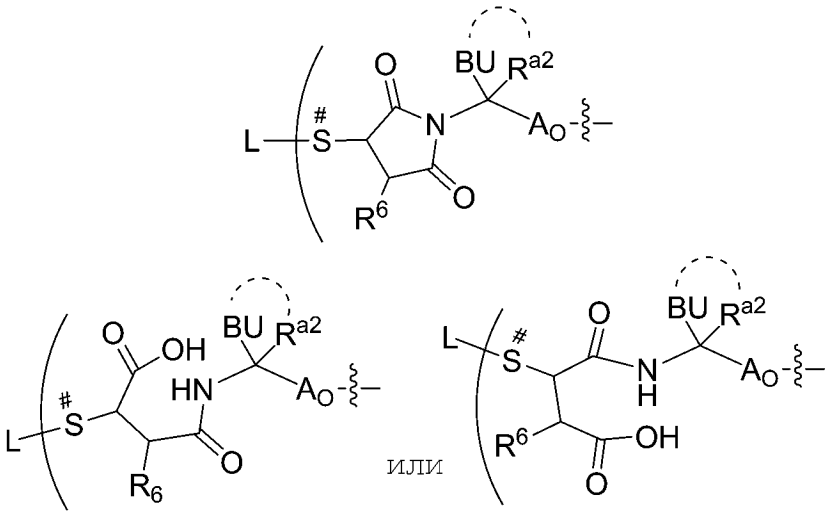
[0659] или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, где L является Лигандной Единицей, и обозначенный (#) атом происходит из Лигандной Единицы; и где волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к остальной части структуры Конъюгата.

[0660] **30.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **1–28**, где L–(L_R– имеет следующую структуру:



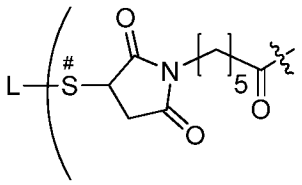
[0661] или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, где L является Лигандной Единицей, и обозначенный (#) атом серы происходит из Лигандной Единицы; R^6 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом; A_O является второй необязательной Удлиняющей Единицей; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к остальной части структуры Конъюгата.

[0662] **31.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **1–28**, где L–(L_R– имеет следующую структуру:



[0663] или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, где L является Лигандной Единицей, и обозначенный (#) атом серы происходит из Лигандной Единицы; и R^6 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом; A_O является второй необязательной Удлиняющей Единицей; BU является Основной Единицей; R^{a2} является необязательно замещенным C_1–C_{12} алкилом; пунктирная кривая линия указывает на дополнительную циклизацию, при этом в отсутствие указанной циклизации BU является ациклической Основной Единицей, или в присутствии указанной циклизации BU является циклизированной Основной Единицей, в которой R^{a2} и BU вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C_3–C_{20} гетероцикло, содержащий скелетный основный атом азота вторичной или третичной функциональной аминогруппы BU, где основный атом азота ациклической Основной Единицы или циклической Основной Единицы необязательно соответствующим образом защищен защитной группой азота в зависимости от степени замещения основного атома азота или необязательно протонирован; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к остальной части структуры Конъюгата.

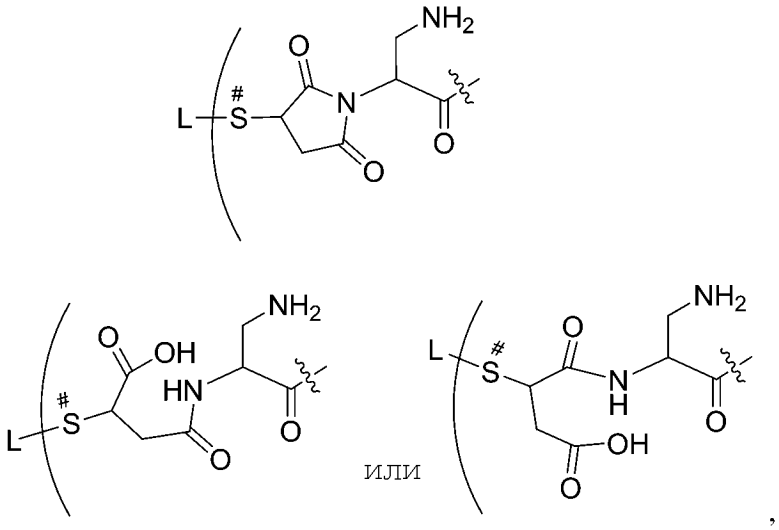
[0664] **32.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **30**, где L–(L_R– имеет следующую структуру:



,

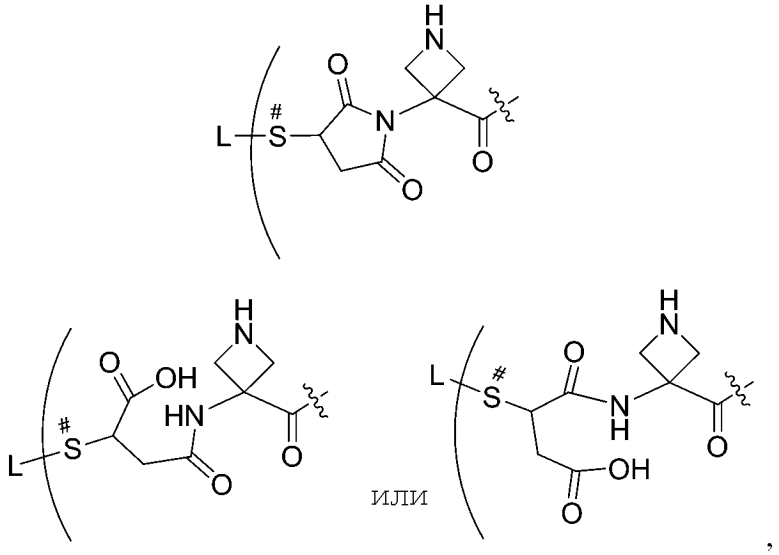
[0665] или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль.

[0666] **33.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **31**, где L–(L_R– имеет следующую структуру:



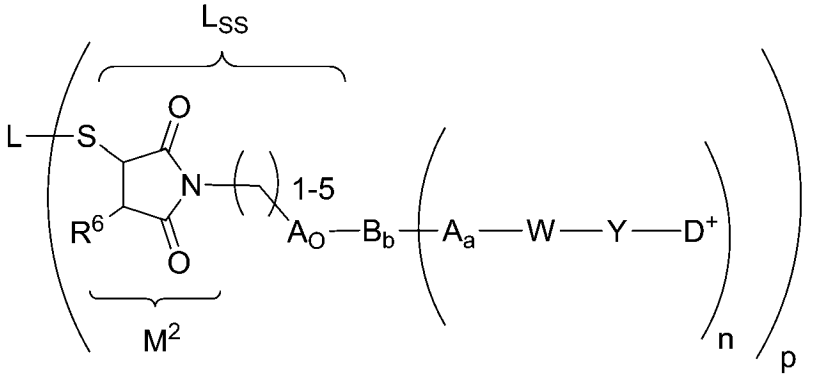
[0667] или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль.

[0668] **34.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **31**, где L–(L_R– имеет следующую структуру:

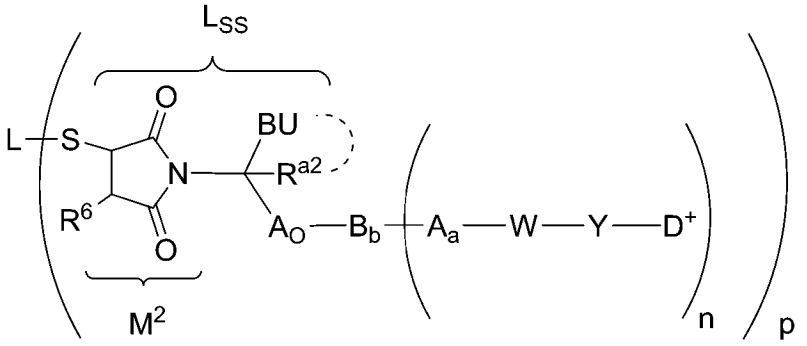


[0669] или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль.

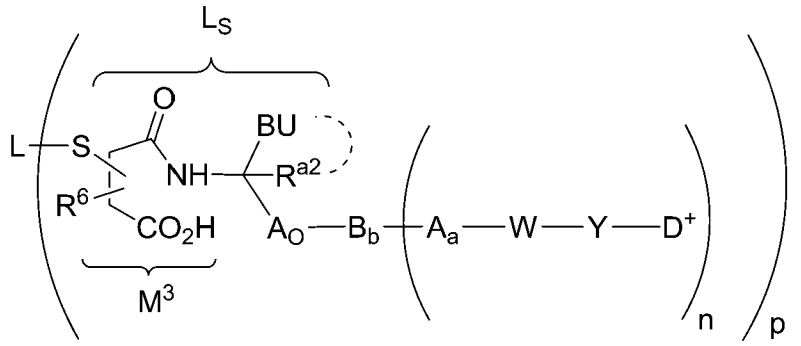
[0670] **35.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **1–28**, где композиция представлена следующей структурой(ами) Формулы 1a и/или Формулы 1b или представлена следующей структурой(ами) Формулы 1c и/или Формулы 1d:



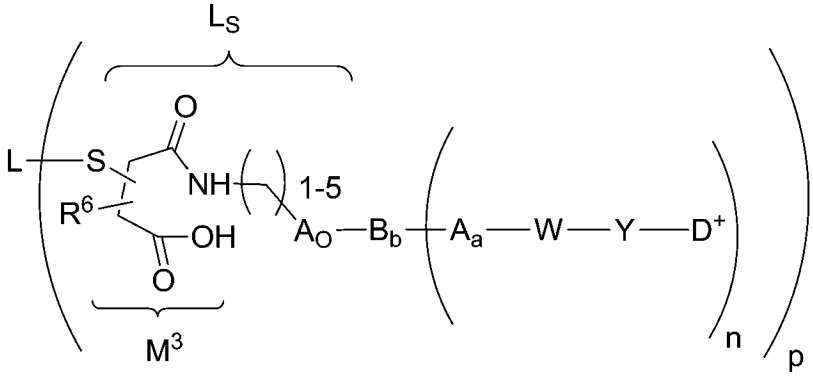
(1a)



(1b)



(1c)



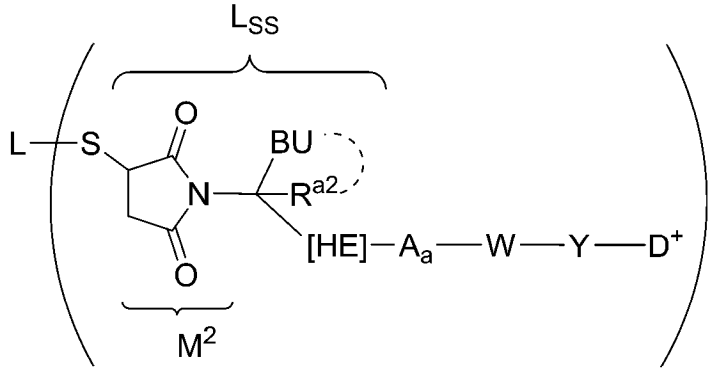
(1d)

[0671] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где L является Лигандной Единицей; S является атомом серы Лигандной Единицы, который в Формуле 1b или Формуле 1d связан с атомом углерода α или β карбоксильной функциональной группы указанного фрагмента амида янтарной кислоты (M^3); R^6 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, который в Формуле 1b или Формуле 1d связан с насыщенным атомом углерода, смежным с углеродом, который замещен L–S–; A_O является второй необязательной Удлиняющей Единицей; и W является

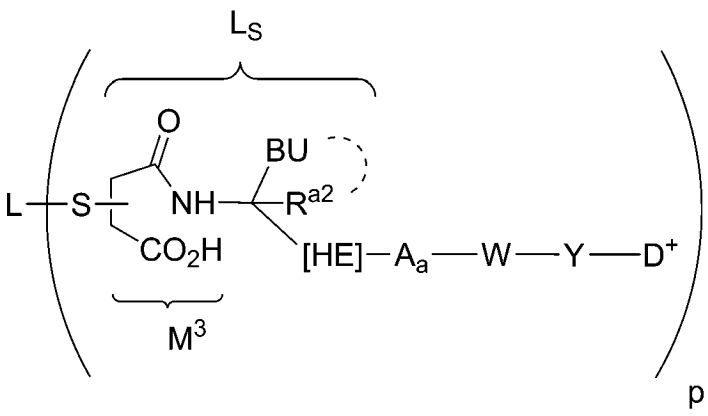
Пептидной Расщепляемой Единицей, или W–Y заменена Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, где W' представляет собой углеводный фрагмент с гликозидной связью с Y через необязательно замещенный гетероатом; Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента PAB или PAB–типа;

[0672] BU является Основной Единицей, и R^{a2} является необязательно замещенным C_1–C_{12} алкилом; и пунктирная кривая линия указывает на дополнительную циклизацию, при этом в отсутствие указанной циклизации BU является ациклической Основной Единицей, или в присутствии указанной циклизации BU является циклизированной Основной Единицей, в которой R^{a2} и BU вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C_3–C_{20} гетероцикло, содержащий скелетный основный атом азота вторичной или третичной функциональной аминогруппы BU, где основный атом азота ациклической Основной Единицы или циклической Основной Единицы необязательно соответствующим образом защищен защитной группой азота в зависимости от степени замещения основного атома азота или необязательно протонирован, и где ферментативное действие на W/W' фрагмента линкера лекарственного средства соединения Конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi, и где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства представлено Формулой 1a, Формулой 1b, Формулой 1c или Формулой 1d, в которой подстрочный индекс p заменен p'.

[0673] **36.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **35**, где композиция представлена следующей структурой(ами):

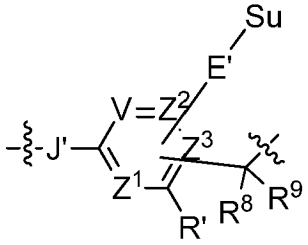


и/или



,

[0674] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где [НЕ] в качестве A_O является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей; W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента PAB или PAB–типа, где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–J' во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства композиции, с инициированием высвобождения кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, или W–Y заменена Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, имеющей следующую структуру:



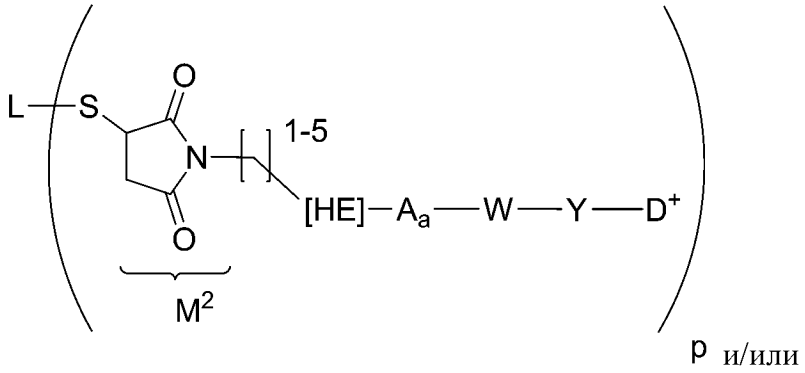
[0675] где Su является углеводным фрагментом, и –E'–представляет собой необязательно замещенный гетероатом гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, при этом Su–E' является W', и остальная часть структуры Глюкуронидной Единицы является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, связанной с W'; J' является независимо выбранным необязательно замещенным гетероатомом; V, Z^1, Z^2 и Z^3 независимо являются =N– или =C(R^{24})–, где каждый R^{24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1–C_{12} алкила, C_2–C_{12} алкенила и C_2–C_{12} алкинила, необязательно замещенного, и галогена, электроноакцепторной группы, электронодонорной группы, –E'–Su и –C(R^8)(R^9)–, при условии, что присутствует один и только один фрагмент –C(R^8)(R^9)– и один и только один фрагмент –E'–Su, где один из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –C(R^8)(R^9)–, а другой из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –E'–Su, при условии, что фрагменты –C(R^8)(R^9)– и –E'–Su находятся в орто или параположении друг к другу;

[0676] R^8 и R^9 независимо является водородом или C_1–C_{12} алкилом, C_2–C_{12} алкенилом или C_2–C_{12} алкинилом, необязательно замещенным, или C_6–C_{20} арилом или C_5–C_{20} гетероарилом, необязательно замещенным, или R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный C_5–C_{20} карбоцикло; и R' является водородом или –NO_2, или другой электроноакцепторной группой или –OC_1–C_6 алкилом, или другой электронодонорной группой; и

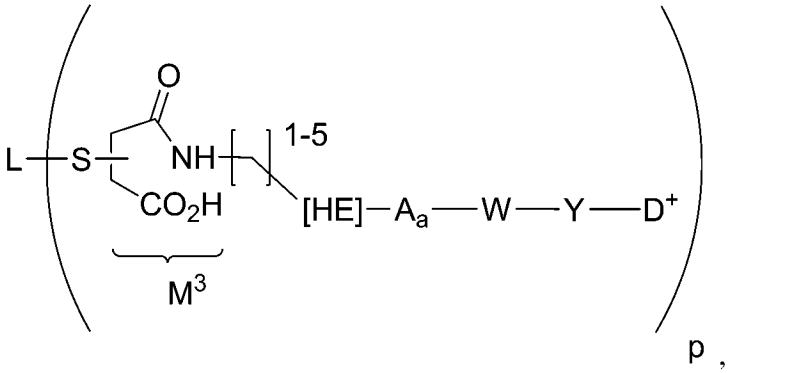
[0677] где волнистая линия, смежная с J', обозначает сайт ковалентного присоединения Глюкуронидной Единицы к A, когда подстрочный индекс a равен 1, или к указанному основному линкеру L_{SS} или L_S, когда подстрочный индекс a равен 0; и волнистая линия, смежная с фрагментом –C(R^8)(R^9)–, обозначает сайт ковалентного присоединения Глюкуронидной Единицы к D^+; и где действие гликозидазы на

Глюкуронидную Единицу способно вызывать расщепление ее гликозидной связи с инициированием высвобождения кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства композиции; и где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

[0678] **37.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **35**, где композиция представлена следующей структурой(ами):



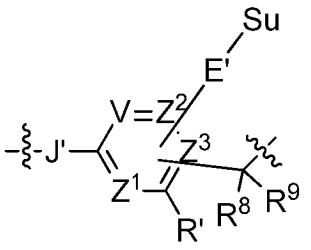
и/или



,

[0679] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где [HE] в качестве A_O является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей; W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента PAB или PAB–типа, где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–J' во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства композиции, с инициированием высвобождения кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, или

[0680] W–Y заменена Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, имеющей следующую структуру:

[0681] 

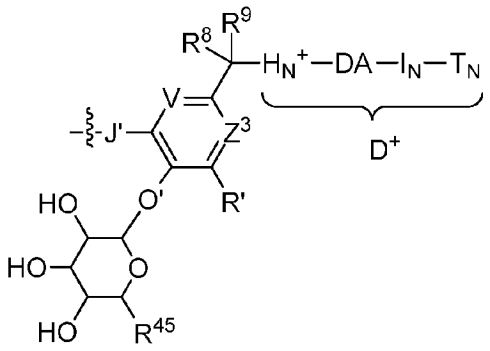
,

[0682] где Su является углеводным фрагментом, и –E'– представляет собой необязательно замещенный гетероатом гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, при этом Su–E' является W', и остальная часть структуры Глюкуронидной Единицы является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, связанной с W'; J' является независимо выбранным необязательно замещенным гетероатомом; V, Z^1, Z^2 и Z^3 независимо являются =N– или =C(R^{24})–, где каждый R^{24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1–C_{12} алкила, C_2–C_{12} алкенила и C_2–C_{12} алкинила, необязательно замещенного, и галогена, электроноакцепторной группы, электронодонорной группы, –E'–Su и –C(R^8)(R^9)–, при условии, что присутствует один и только один фрагмент –C(R^8)(R^9)– и один и только один фрагмент –E'–Su, где один из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –C(R^8)(R^9)–, а другой из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –E'–Su, при условии, что фрагменты –C(R^8)(R^9)– и –E'–Su находятся в орто или параположении друг к другу;

[0683] R^8 и R^9 независимо является водородом или C_1–C_{12} алкилом, C_2–C_{12} алкенилом или C_2–C_{12} алкинилом, необязательно замещенным, или C_6–C_{20} арилом или C_5–C_{20} гетероарилом, необязательно замещенным, или R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный C_5–C_{20} карбоцикло; и R' является водородом или –NO_2, или другой электроноакцепторной группой или –OC_1–C_6 алкилом, или другой электронодонорной группой; и

[0684] где действие гликозидазы на Глюкуронидную Единицу способно вызывать расщепление ее гликозидной связи с инициированием высвобождения кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства композиции; и где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

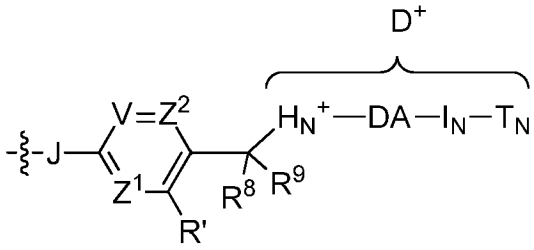
[0685] **38.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **35**, **36** или **37**, где W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, для которой –Y(W')–D^+ имеет следующую структуру:



,

[0686] в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой; R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$; где –O'– представляет собой гетероатом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из фрагмента линкера лекарственного средства этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства.

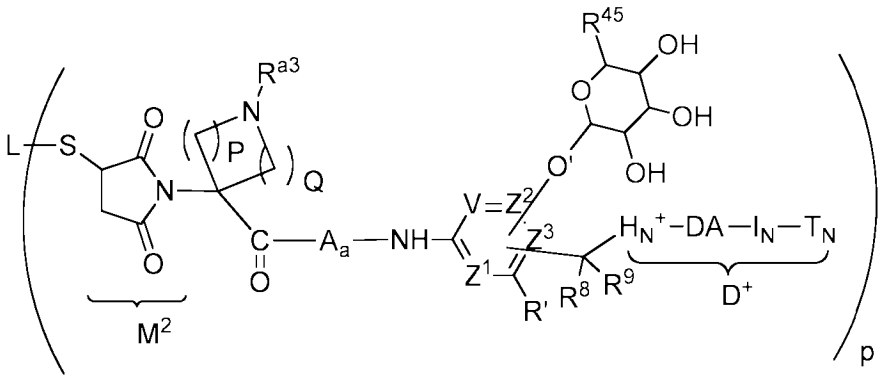
[0687] **39.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **35**, **36** или **37**, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, для которой $–Y–D^+$ имеет следующую структуру:



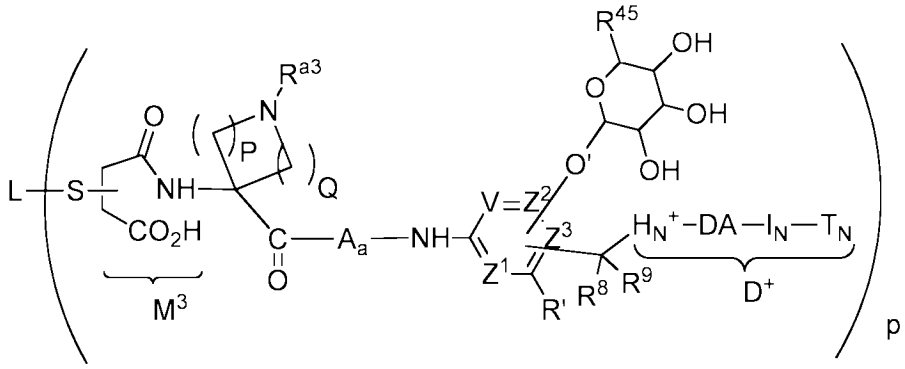
[0688] в форме соли, в частности в форме фармацевтической приемлемой соли, где R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом или другой электронодонорной группой;

[0689] J является необязательно замещенным гетероатомом, связанным с W, как обозначено волнистой линией, где расщепление этой связи во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции протеазой вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства.

[0690] **40.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или соединение варианта осуществления **36**, где композиция представлена следующей структурой(ами):



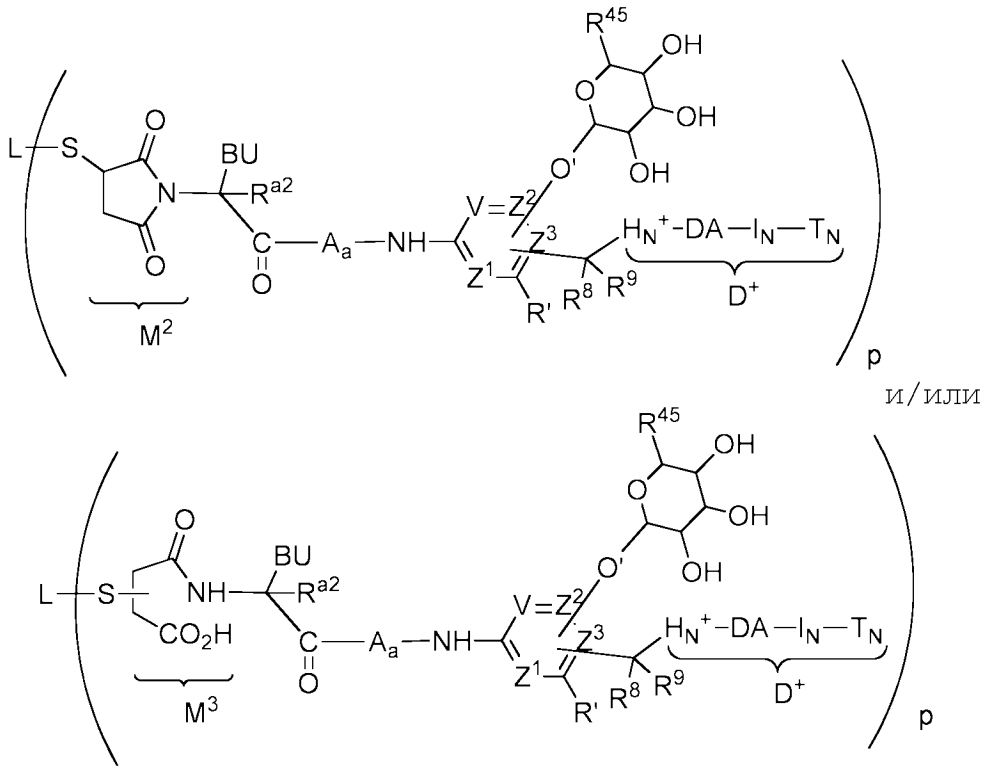
и/или



[0691] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где подстрочный индекс P равен 1, 2 или 3; подстрочный индекс Q изменяется в пределах от 1 до 6; cR' является водородом или $–NO_2$ или другой электроноакцепторной группой; cR^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$; R^{a3} является –H или необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, необязательно замещенным $–C_1–C_4$ алкилен–($C_6–C_{10}$ арилом) или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является $C_1–C_4$ алкиленом, а R^{PEG2} является –H или $C_1–C_4$ алкилом; и где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован, и

[0692] где –O'– представляет собой гетероатом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

[0693] **41.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **36**, где композиция или соединение представлены следующей структурой(ами):



и/или

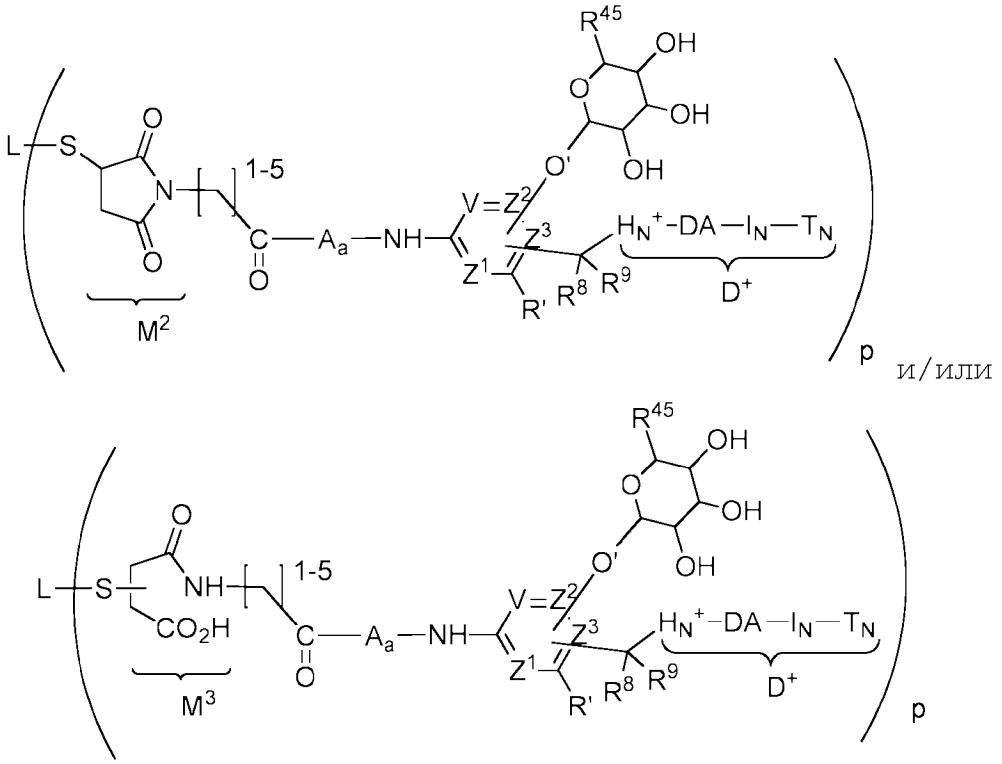
[0694] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где R' является водородом или $–NO_2$ или другой электроноакцепторной группой; R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$; R^{a2} является водородом или C_1–C_6 алкилом;

[0695] BU имеет структуру $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0–3}–N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1} независимо является водородом или C_1–C_4 алкилом, C_6–C_{10} арилом, C_5–C_{10} гетероарилом, (C_6–C_{10} арил)–C_1–C_4 алкилом– или (C_5–C_{10} гетероарил)–C_1–C_4 алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют необязательно замещенный C_3–C_6 циклоалкил; R^{a3} независимо является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, или R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют C_3–C_6 гетероциклил, в котором основный азот является скелетным атомом; где основный атом азота BU, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован; и

[0696] где –O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

[0697] где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

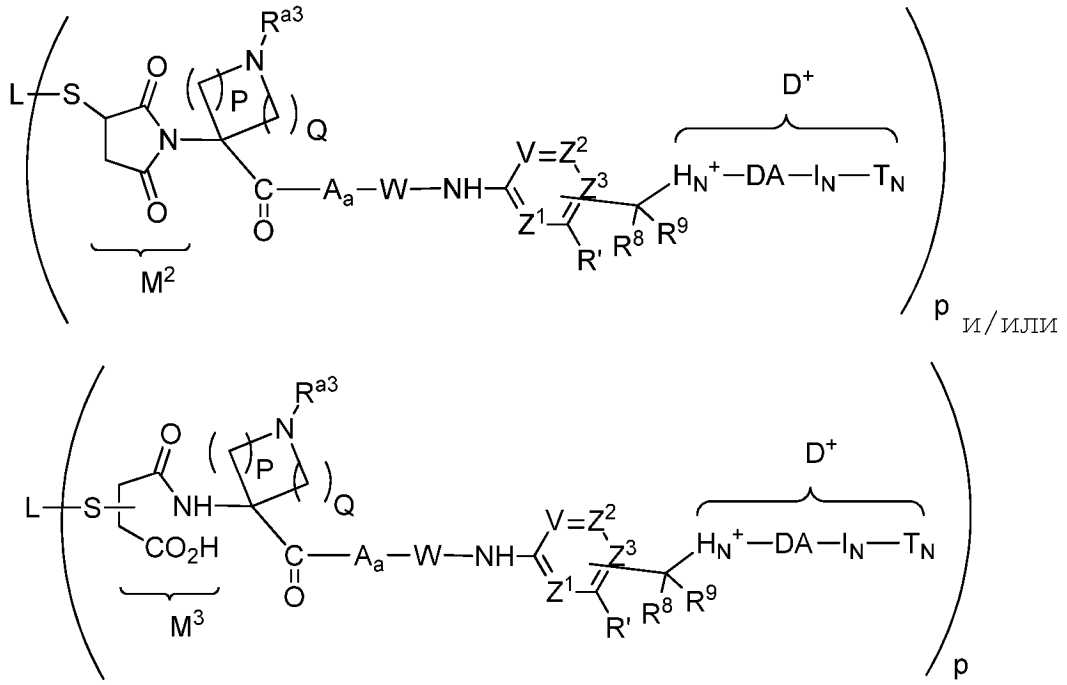
[0698] **42.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **37**, где композиция или соединение представлены следующей структурой(ами):



[0699] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где R' является водородом или $–NO_2$ или другой электроноакцепторной группой; R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$; R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом;

[0700] и где –O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

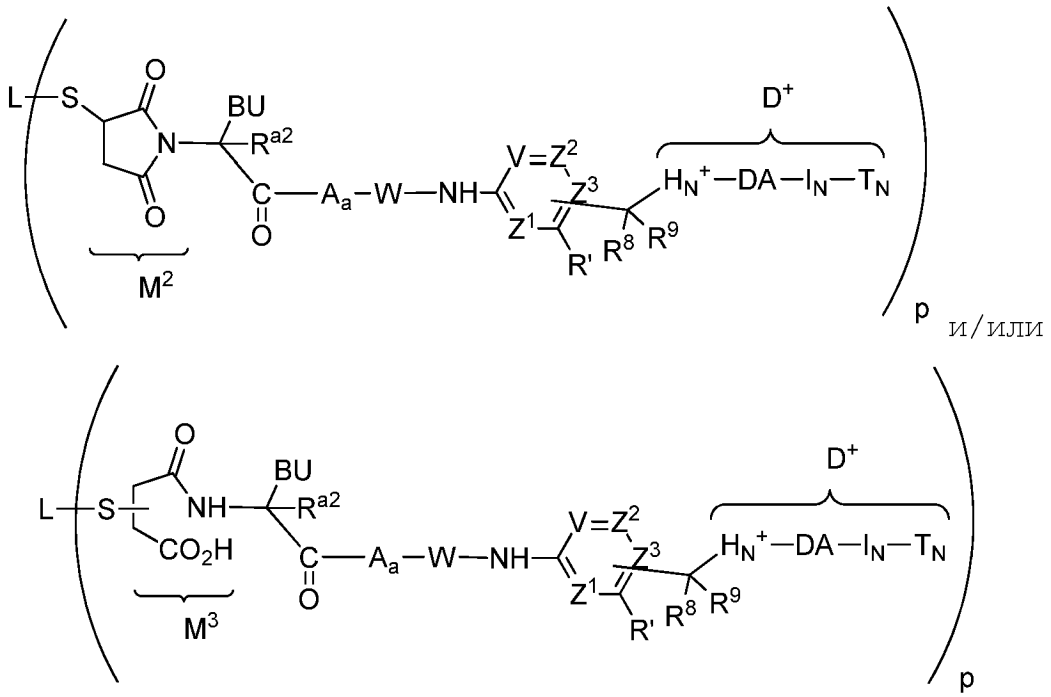
[0701] **43.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **36**, где композиция представлена следующей структурой(ами):



[0702] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей; подстрочный индекс P равен 1, 2 или 3; подстрочный индекс Q изменяется в пределах от 1 до 6; R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом или другой электронодонорной группой; R^{a3} является –H или необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, необязательно замещенным $–C_1–C_4$ алкилен–($C_6–C_{10}$ арилом), или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является $C_1–C_4$ алкиленом, и R^{PEG2} является –H или $C_1–C_4$ алкилом; и где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован, и

[0703] где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

[0704] **44.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **36**, где композиция представлена следующей структурой(ами):

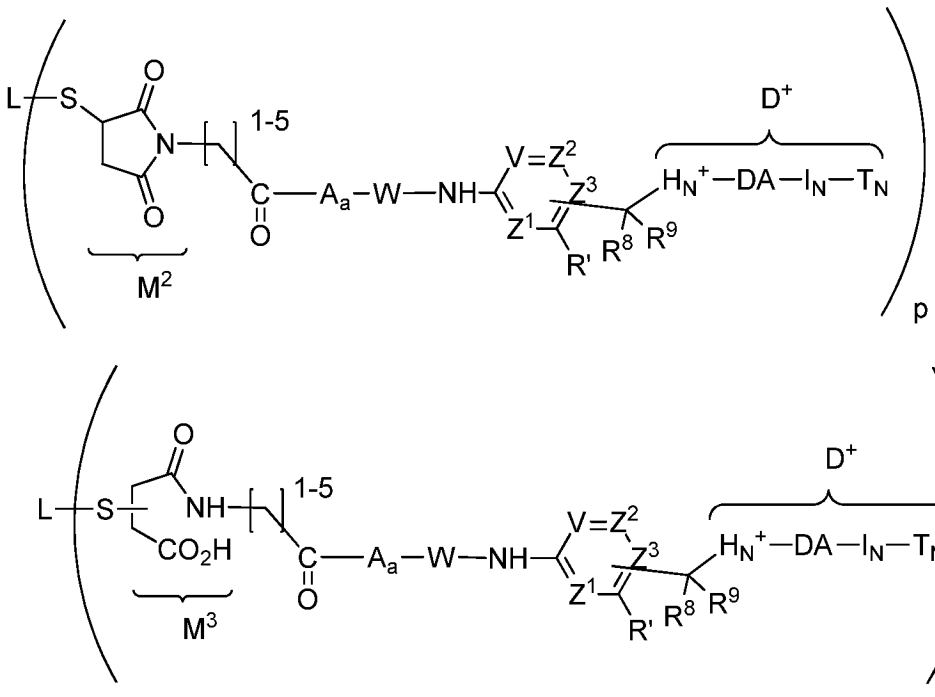


[0705] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей; R' является водородом или –OC_1–C_6 алкилом или другой электронодонорной группой; R^{a2} является водородом или C_1–C_6 алкилом;

[0706] BU имеет структуру –[$C(R^{a1})(R^{a1})$]–[$C(R^{a1})(R^{a1})]_{0-3}$–$N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1} независимо является водородом или C_1–C_4 алкилом, C_6–C_{10} арилом, C_5–C_{10} гетероарилом, (C_6–C_{10} арил)–C_1–C_4 алкилом– или (C_5–C_{10} гетероарил)–C_1–C_4 алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют необязательно замещенный C_3–C_6 циклоалкил; где основный атом азота BU, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован; и

[0707] где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

[0708] **45.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **37**, где композиция представлена следующей структурой(ами):

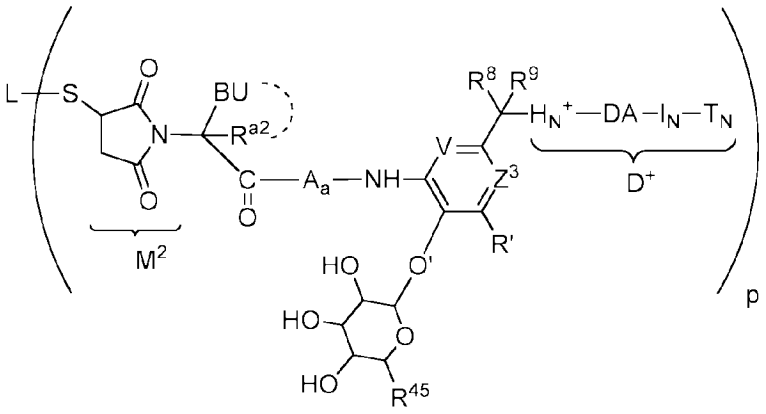


и/или

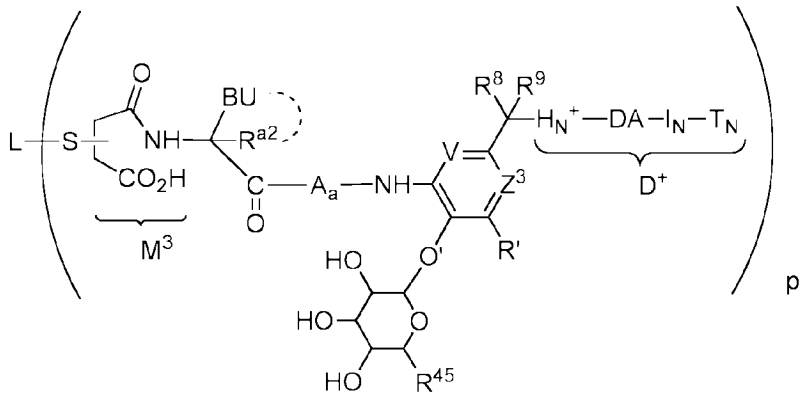
[0709] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей; R' является водородом или –OC_1–C_6 алкилом или другой электронодонорной группой; и R^{a2} является водородом или C_1–C_6 алкилом,

[0710] где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, и где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

[0711] **46.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **36**, где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



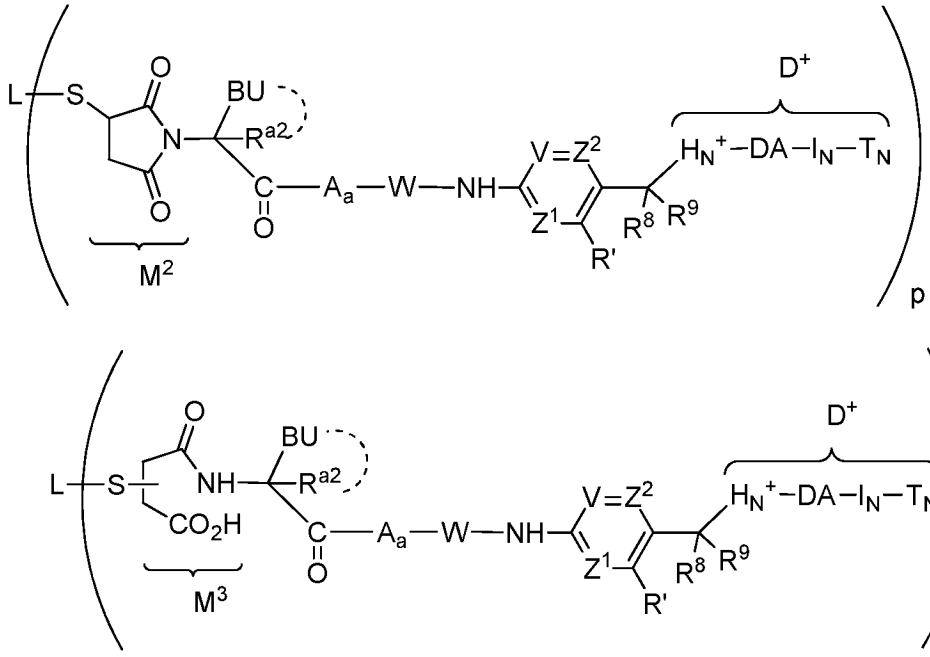
[0712] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где R' является водородом или $–NO_2$ или другой электроноакцепторной группой; R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

[0713] BU имеет структуру $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0–3}–N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1} независимо является водородом или $C_1–C_4$ алкилом, $C_6–C_{10}$ арилом, $C_5–C_{10}$ гетероарилом, ($C_6–C_{10}$ арил)–$C_1–C_4$ алкилом– или ($C_5–C_{10}$ гетероарил)–$C_1–C_4$ алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют необязательно замещенный $C_3–C_6$ циклоалкил; R^{a3} независимо является водородом, необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, или R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют $C_3–C_6$ гетероциклил, в котором основный азот является скелетным атомом; R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом, необязательно циклизированным с BU, как обозначено пунктирной кривой линией, где один из R^{a1} или один из R^{a3} заменены связью с атомом углерода R^{a2}, когда R^{a2} является $C_1–C_6$ алкилом; где основный атом азота BU, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован; и

[0714] где –O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, и где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p

заменен p'.

[0715] **47.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **36**, где композиция представлена следующей структурой(ами):



[0716] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей; R' является водородом или –OC_1–C_6 алкилом или другой электронодонорной группой; R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

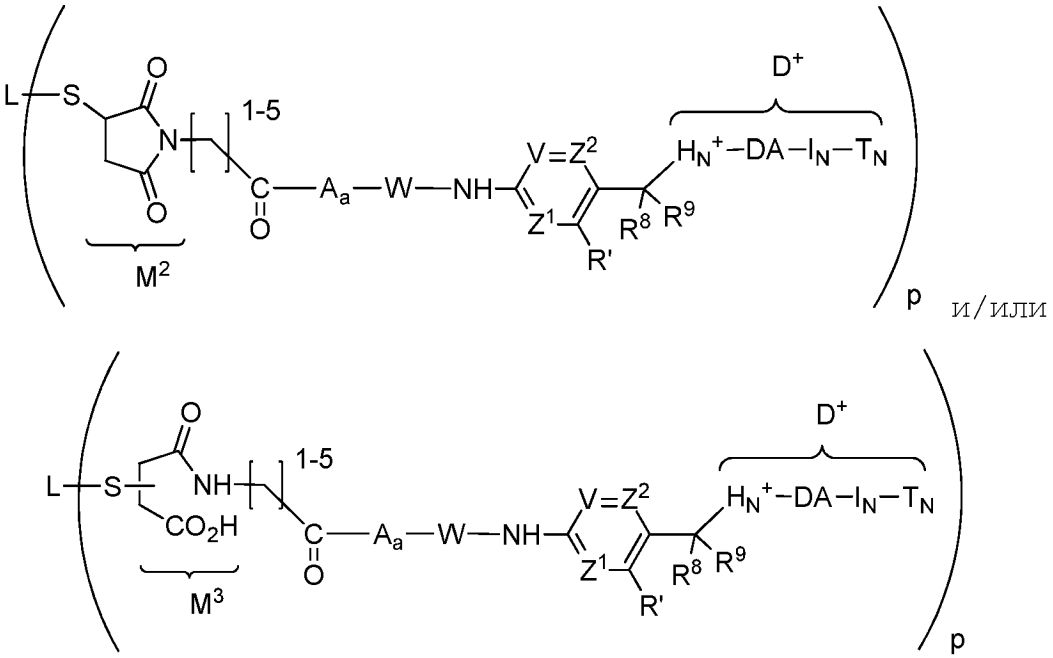
[0717] BU имеет структуру $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0–3}–N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1} независимо является водородом или C_1–C_4 алкилом, C_6–C_{10} арилом, C_5–C_{10} гетероарилом, (C_6–C_{10} арил)–C_1–C_4 алкилом– или (C_5–C_{10} гетероарил)–C_1–C_4 алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют C_3–C_6 циклоалкил, необязательно замещенный; R^{a3} независимо является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, или R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют C_3–C_6 гетероциклил, в котором основный азот является скелетным атомом; R^{a2} является водородом или C_1–C_6 алкилом, необязательно циклизированным с BU, как обозначено пунктирной кривой линией,

[0718] где один из R^{a1} или один из R^{a3} заменены связью с атомом углерода R^{a2}, когда R^{a2} является C_1–C_6 алкилом; где основный атом азота BU, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован; и

[0719] где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного

средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

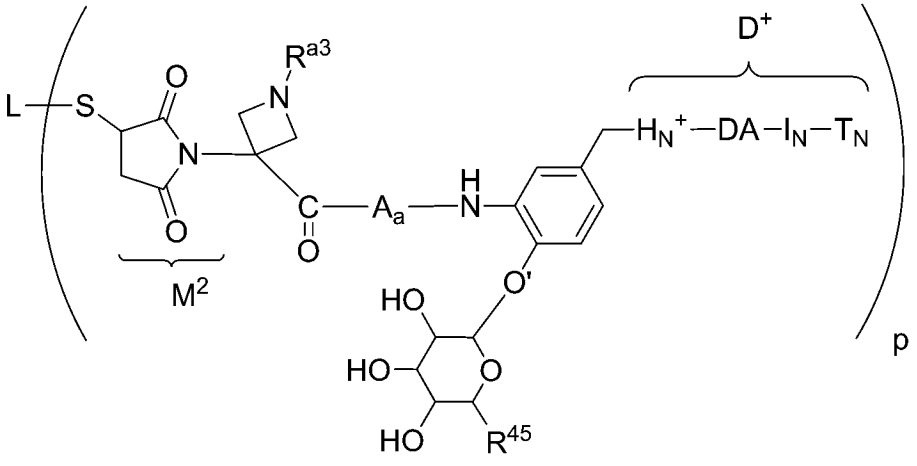
[0720] **48.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **37**, где композиция представлена следующей структурой(ами):



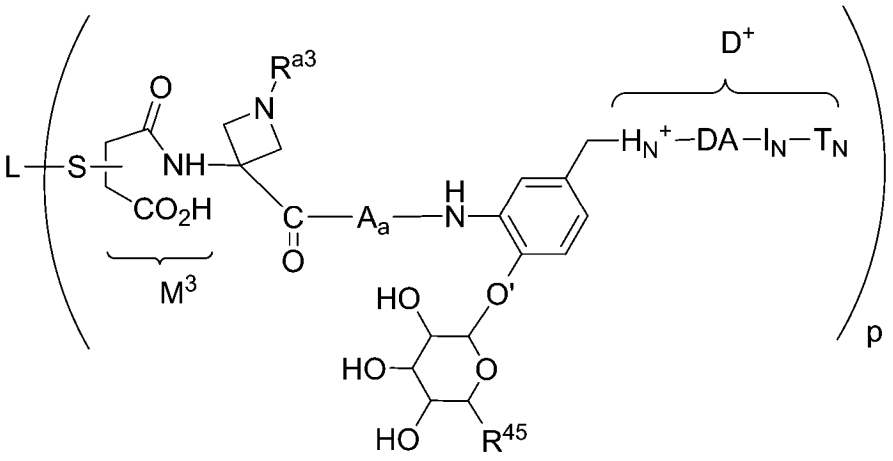
[0721] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей; R' является водородом или –OC_1–C_6 алкилом или другой электронодонорной группой; R^{45} является –CH_2OH или –CO_2H,

[0722] где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

[0723] **49.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **36**, где композиция представлена следующей структурой(ами):



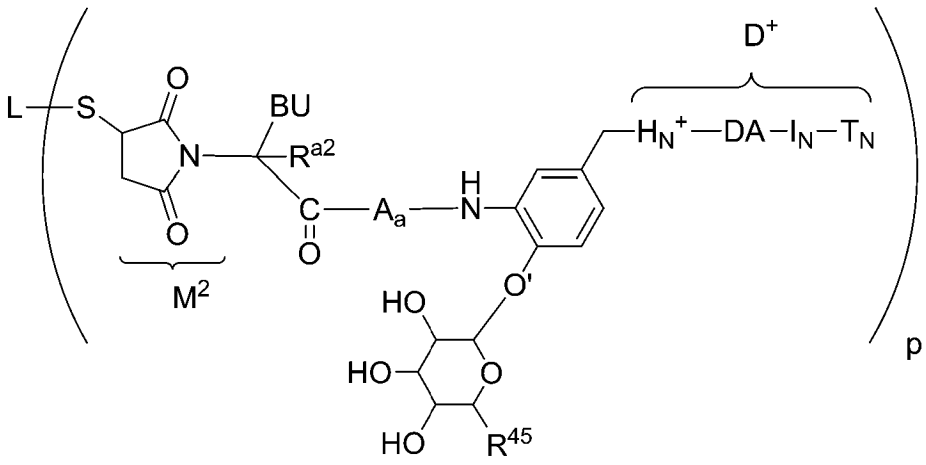
и/или



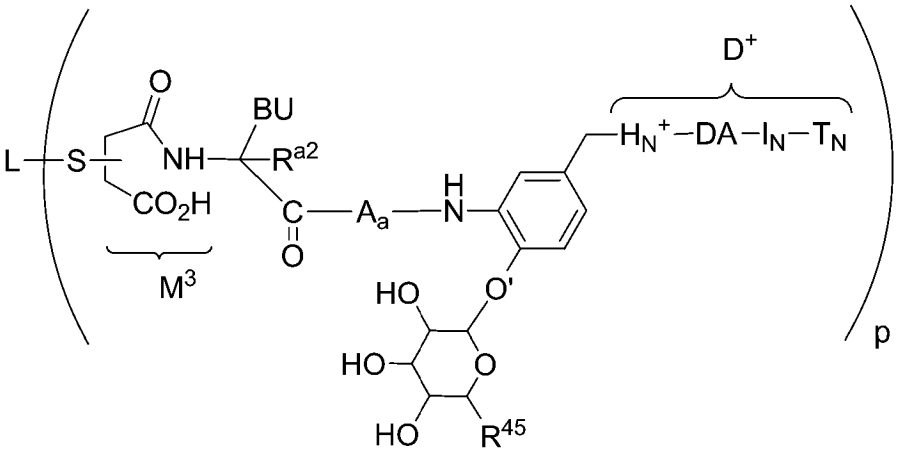
[0724] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$; R^{a3} является –H или необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, необязательно замещенным $–C_1–C_4$ алкилен–($C_6–C_{10}$ арилом), или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является $C_1–C_4$ алкиленом, и R^{PEG2} является –H или $C_1–C_4$ алкилом; и где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован;

[0725] –O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

[0726] **50.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **36**, где композиция представлена следующей структурой:



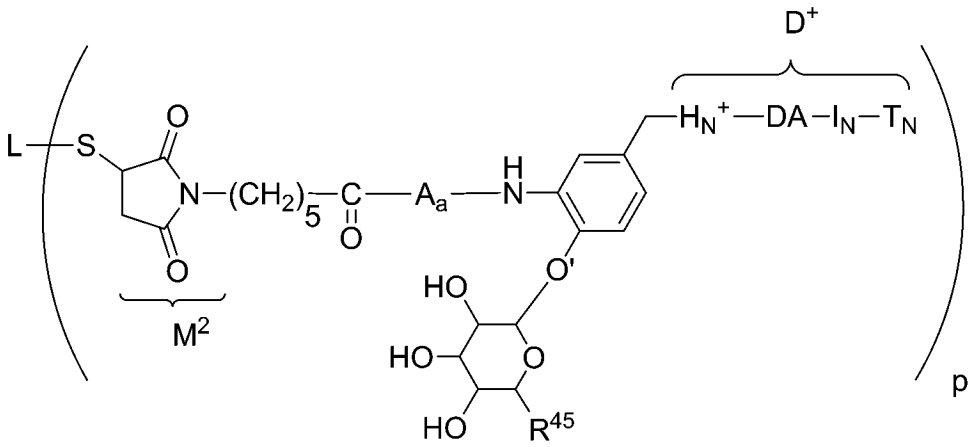
и/или



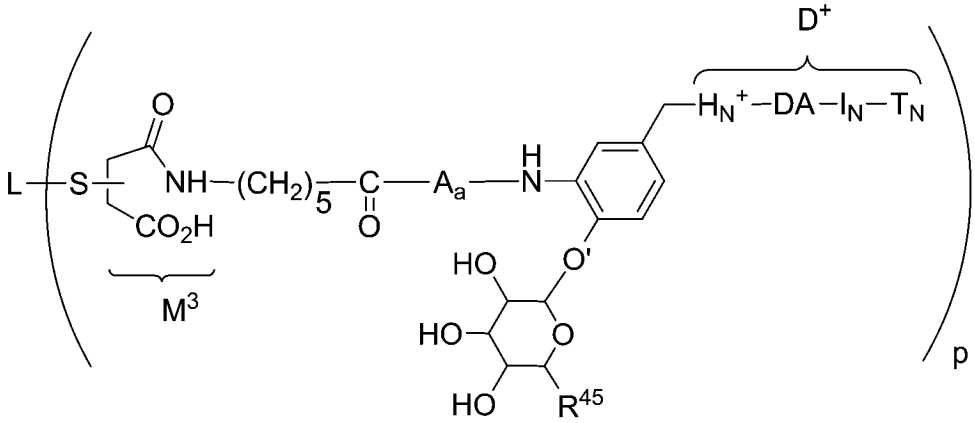
[0727] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$; BU является $–CH_2–NH_2$, необязательно протонированным; R^{a2} является водородом; и

[0728] –O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

[0729] **51.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **37**, где композиция представлена следующей структурой:

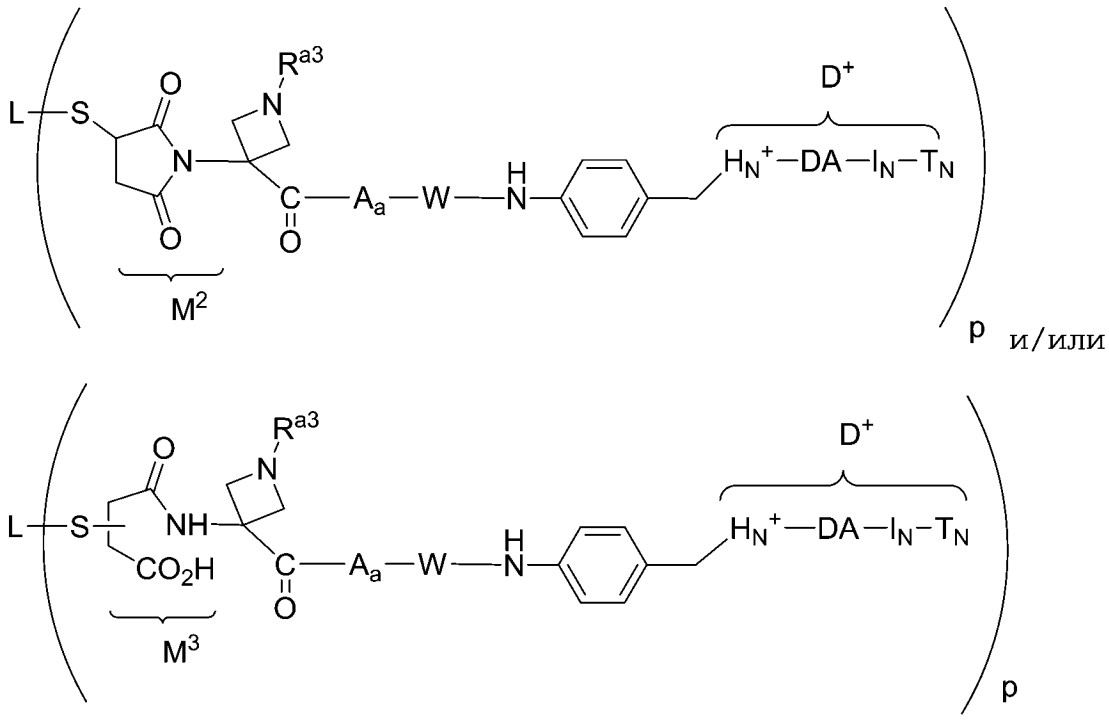


и/или



[0730] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$; и –O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

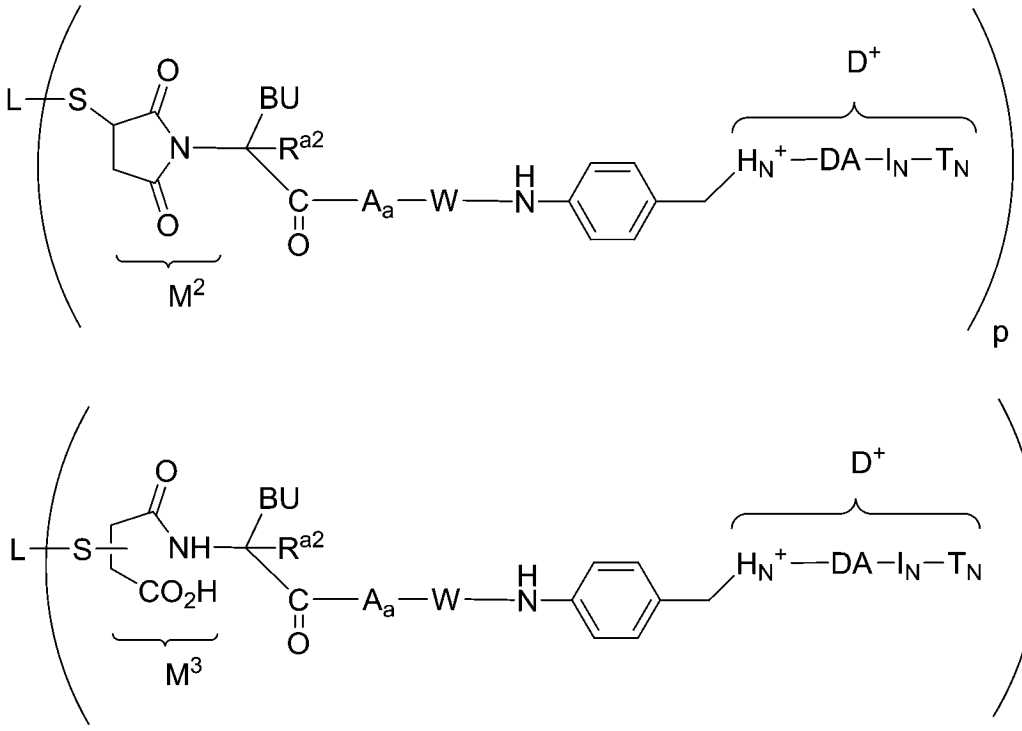
[0731] **52.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **36**, где композиция представлена следующей структурой(ами):



[0732] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей; R^{a3} является –H или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, необязательно замещенным –C_1–C_4 алкилен–(C_6–C_{10} арилом), или –R^{PEG1}–O–$(CH_2CH_2O)_{1–36}$–R^{PEG2}, где R^{PEG1} является C_1–C_4 алкиленом, и R^{PEG2} является –H или C_1–C_4 алкилом; и где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован; и

[0733] где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi или его производного из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

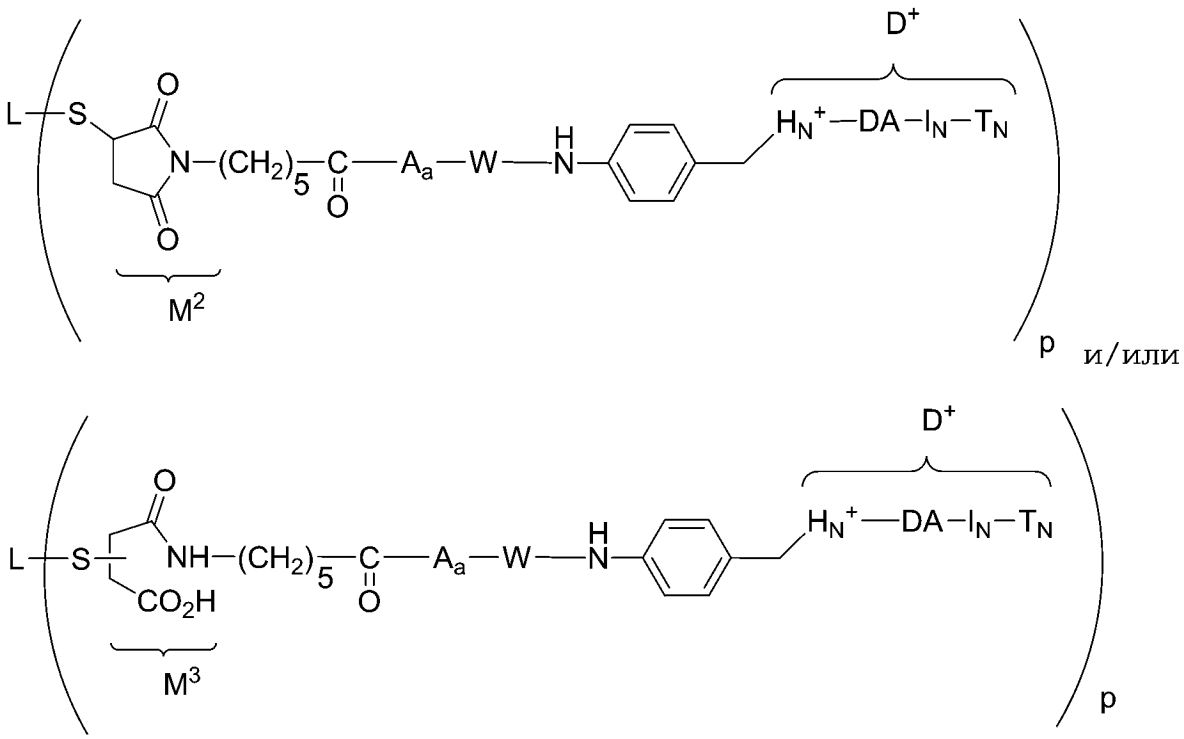
[0734] **53.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **36**, где композиция представлена следующей структурой(ами):



[0735] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей; BU является $–CH_2–NH_2$, необязательно протонированным; R^{a2} является водородом;

[0736] и где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

[0737] **54.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **37**, где композиция представлена следующей структурой(ами):

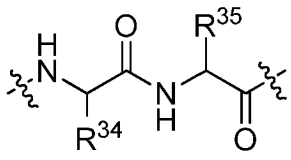


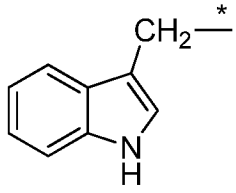
[0738] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, где соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен p'.

[0739] **55.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из предыдущих вариантов осуществления, в которых W является Пептидной Расщепляемой Единицей, которая состоит из дипептида, где дипептид обеспечивает сайт узнавания регуляторной или лизосомальной протеазы для расщепления указанной протеазой связи W–J' или связи W–NH, когда J' является –NH во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства композиции, с инициированием высвобождения кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

[0740] где Соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, где подстрочный индекс p заменен нижним индексом p'.

[0741] **56.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **55**, где W содержит или состоит из следующей структуры:

[0742] 

[0743] где R^{34} является бензилом, метилом, изопропилом, изобутилом, втор–бутилом, $–CH(OH)CH_3$ или имеет структуру  , где звездочка обозначает сайт ковалентного присоединения к дипептидному скелету; и R^{35} является метилом, $–(CH_2)_4–NH_2$, $–(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $–(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ или $–(CH_2)_2CO_2H$; где дипептид обеспечивает сайт узнавания для протеазы, и где волнистые линии обозначают положения ковалентного присоединения дипептида в структуре, представляющей композицию конъюгата Лиганда–Лекарственного средства.

[0744] **57.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **55**, где дипептид выбран из группы, состоящей из –Phe–Lys–, –Val–Ala–, –Val–Lys–, –Ala–Lys–, –Val–Cit–, –Phe–Cit–, –Leu–Cit–, –Ile–Cit–, –Phe–Arg– и –Trp–Cit, где Cit является цитруллином.

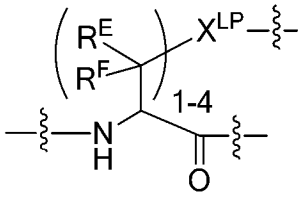
[0745] **58.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **1–57**, где A или ее субъединицей является –LP(ПЭГ)–.

[0746] **59.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **58**, где –LP– или ее субъединицей является аминоалкандикарбоновая кислота, диаминоалкановая кислота, замещенная серой алкандикарбоновая кислота, замещенная серой аминоалкановая кислота, диаминоалканол, аминоалкандиол, гидроксил–замещенная алкандикарбоновая кислота, гидроксил–замещенная аминоалкановая кислота или остаток замещенного серой аминоалканола, необязательно замещенный, где замещенная сера находится в восстановленной или окисленной форме.

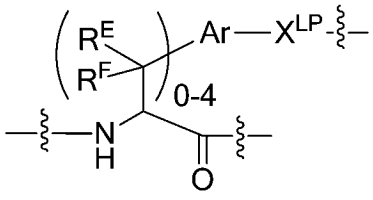
[0747] **60.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **58**, где $–L^P–$ или ее субъединицей является аминокислотный остаток лизина, аргинина, аспарагина, глутамина, орнитина, цитруллина, цистеина, гомоцистеина, пеницилламина, треонина, серина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты, тирозина, гистидина или триптофана, где аминокислота находится в D– или L–конфигурации.

[0748] **61.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **58**, где L^P или ее субъединица выбраны из группы, состоящей из лизина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты, цистеина, пеницилламина, серина или треонина в его D– или L– стереохимической конфигурации.

[0749] **62.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **58**, где $–L^P–$ или ее субъединица имеют структуру формулы $L^P–1$ или $L^P–2$:



(L^P-1)



(L^P-2)

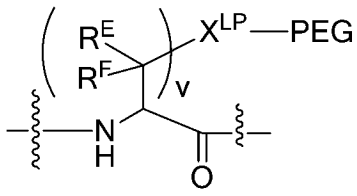
[0750] или их соль, в частности их фармацевтическая приемлемая соль, где X^{LP} выбран из группы, состоящей из –O–, –NR^{LP}–, –S–, –S(=O)–, –$S(=O)_2$–, –C(=O)–, –C(=O)N(R^{LP})–, –N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})–, –N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})– и C_3–C_8 гетероцикло; где каждый R^{LP} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, или два из R^{LP} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, и их промежуточные атомы определяют C_5–C_6 гетероцикло, и любой из оставшихся R^{LP} является таким, как определено ранее; Ar является C_6–C_{10} ариленом или C_5–C_{10} гетероариленом, необязательно замещенным;

[0751] каждый R^E и R^F независимо выбран из группы, состоящей из –H, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_2–C_6 алкилена, необязательно замещенного C_6–C_{10} арилена и необязательно замещенного C_5–C_{10} гетероарилена, или R^E и R^F вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C_3–C_6 карбоцикло, или R^E и R^F от смежных атомов углерода вместе с этими атомами и любыми промежуточными атомами углерода определяют необязательно замещенный C_5–C_6 карбоцикло, при этом любые оставшиеся R^E и R^F, являются такими, как определено ранее; и

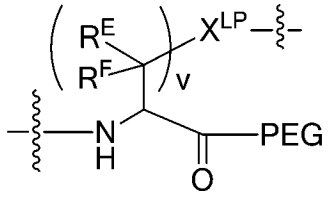
[0752] где одна из волнистых линий обозначает сайт ковалентного присоединения ПЭГ Единицы, и другие волнистые линии обозначают ковалентное присоединение Формулы L^P–1 или Формулы L^P–2 в структуре, представляющей композицию конъюгата Лиганда–Лекарственного средства.

[0753] **63.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **58**, где –L^P(ПЭГ)– имеет следующую структуру Формулы L^P–3 или Формулы L^P–4:

[0754]



(L^P-3)



(L^P-4),

[0755] или их соль, в частности их фармацевтическая приемлемая соль, где подстрочный индекс v является целым числом в пределах 1–4; X^{LP} выбран из группы, состоящей из –O–, –NR^{LP}–, –S–, –S(=O)–, –$S(=O)_2$–, –C(=O)–, –C(=O)N(R^{LP})–, –N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})–, –N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})– и C_3–C_8 гетероцикло; где каждый R^{LP} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, или два из R^{LP} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, и их промежуточные атомы определяют C_5–C_6 гетероцикло, и любой из оставшихся R^{LP}

является таким, как определено ранее; Ar является C_6–C_{10} ариленом или C_5–C_{10} гетероариленом, необязательно замещенным;

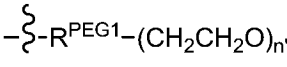
[0756] каждый R^E и R^F независимо выбран из группы, состоящей из –H, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_2–C_6 алкилена, необязательно замещенного C_6–C_{10} арилена и необязательно замещенного C_5–C_{10} гетероарилена, или R^E и R^F вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C_3–C_6 карбоцикло, или R^E и R^F от смежных атомов углерода вместе с этими атомами и любыми промежуточными атомами углерода определяют необязательно замещенный C_5–C_6 карбоцикло, при этом любые оставшиеся R^E и R^F являются такими, как определено ранее, или

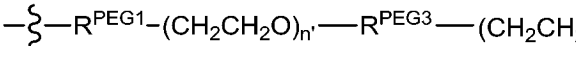
[0757] где боковая цепь $–[C(R^E)(R^F)]_v–X^{LP}–$ представлена боковой цепью природной или неприродной аминокислоты; и где одна из волнистых линий обозначает сайт ковалентного присоединения ПЭГ Единицы, и другие волнистые линии обозначают ковалентное присоединение Формулы L^P–1 или Формулы L^P–2 в структуре, представляющей композицию конъюгата Лиганда–Лекарственного средства.

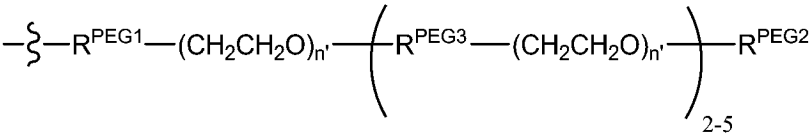
[0758] **64.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **62** или **63**, где R^E и R^F независимо выбраны из группы, состоящей из –H и $–C_1$–C_4 алкила.

[0759] **65.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **62**, **63** или **64**, где X^{LP} выбран из группы, состоящей из –O–, –NH, –S– и –C(=O)–.

[0760] **66.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **58**–**65**, где ПЭГ имеет структуру, выбранную из группы, состоящей из:

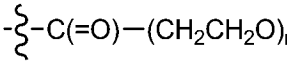
[0761]  ,

[0762]  и

[0763] 

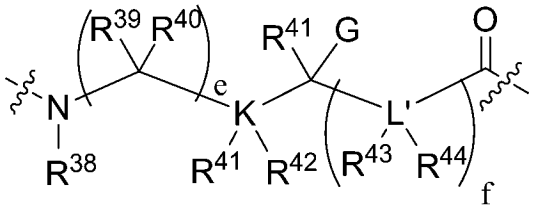
[0764] где волнистая линия обозначает сайт присоединения к X^{LP} Параллельной Соединительной Единицы (L_P); подстрочный индекс n' независимо изменяется в пределах от 1 до 72; R^{PEG1} является необязательной Присоединительной Единицей ПЭГ; R^{PEG2} является Кэпирующей Единицей ПЭГ; и R^{PEG3} является Связывающей Единицей ПЭГ.

[0765] **67.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **58**–**65**, где $–X^{LP}–$ПЭГ имеет следующую структуру:

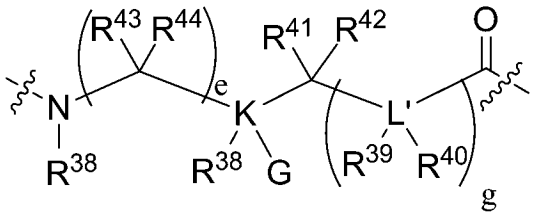
[0766]  ,

[0767] где подстрочный индекс n' равен 8, 12 или 24, и R^{PEG2} является H или $–CH_3$.

[0768] **68.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **1–67**, где A или ее субъединица имеют структуру формулы (3) или формулы (4):



(3)



(4)

[0769] где волнистые линии обозначают ковалентное присоединение в структуре композиции; где K и L' независимо являются C, N, O или S, при условии, что, когда K или L' являются O или S, R^{41} и R^{42} на K или R^{43} и R^{44} на L' отсутствуют, и когда K или L' являются N, один из R^{41}, R^{42} на K или один из R^{42}, R^{43} на L' отсутствуют, и при условии, что два смежных L' независимо не выбраны как N, O или S; где подстрочные индексы e и f являются независимо выбранными целыми числами, которые изменяются в пределах от 0 до 12, и подстрочный индекс g является целым числом в пределах от 1 до 12;

[0770] где G является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, –OH, $–OR^{PR}$, $–CO_2H$, CO_2R^{PR}, где R^{PR} является подходящей защитной группой, или G является $–N(R^{PR})(R^{PR})$, где R^{PR} независимо является защитной группой, или R^{PR} вместе образуют подходящую защитную группу,

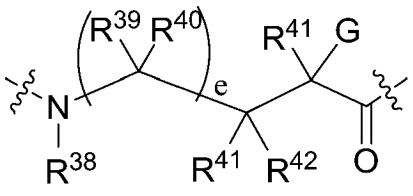
[0771] или G является $–N(R^{45})(R46)$, где один из R^{45}, R^{46} является водородом или R^{PR}, где R^{PR} является подходящей защитной группой, а другой является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом; где R^{38} является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом;

[0772] R^{39}–R^{44} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила, или R^{39}, R^{40} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, или R^{41}, R^{42} вместе с K, к которому они присоединены, когда K является атомом углерода, определяют C_3–C_6 карбоцикло, и R^{41}–R^{44} являются такими, как определено в настоящем документе, или R^{43}, R^{44} вместе с L', к которому они присоединены, когда L' является атомом углерода, определяют C_3–C_6 карбоцикло, и R^{39}–R^{42} являются такими, как определено в настоящем документе, или R^{40} и R^{41}, или R^{40} и R^{43}, или R^{41} и R^{43} вместе с атомом углерода или гетероатомом, к которому они присоединены, и атомами, расположенными между этими атомами углерода и/или гетероатомами, определяют C_5–C_6 карбоцикло или C_5–C_6 гетероцикло, и R^{39}, R^{44} и оставшиеся из R^{40}–R^{43} являются такими, как определено в настоящем документе, при условии, что, когда K является O или S, R^{41} и R^{42} отсутствуют, и когда K является N, один из R^{41}, R^{42} отсутствует, и когда L' является O или S, R^{43} и R^{44} отсутствуют, и когда L' является N, один из R^{43}, R^{44} отсутствует, или

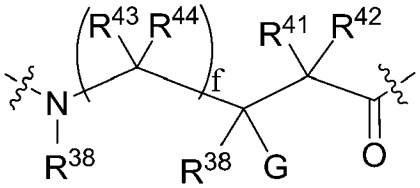
[0773] A или ее субъединица является альфа–амино, бета–амино или другим

аминосодержащим кислотным остатком.

[0774] **69.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **68**, где формула (3) или формула (4) имеет следующую структуру формулы (3a) или формулы (4a):



(3a)



(4a)

[0775] где подстрочный индекс e и f независимо является 0 или 1.

[0776] **70.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **1–69**, где Лигандная Единица является антителом, определяя, таким образом, иммуноглобулиновую Лигандную единицу конъюгата антитела–лекарственного средства (ADC),

[0777] где фрагмент, являющийся мишенью иммуноглобулиновой Лигандной Единицы, является доступным антигеном клеточной поверхности измененных клеток, который способен к клеточной интернализации при связывании с соединением ADC композиции и присутствует в большем количестве копий на измененных клетках по сравнению с нормальными клетками, удаленными от участка локализации измененных клеток.

[0778] **71.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **1–69**, где Лигандная Единица является когнатным лигандом доступного рецептора клеточной поверхности на измененной клетке, который способен к клеточной интернализации при связывании с соединением конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции, и где рецептор присутствует в большем количестве копий на измененных клетках по сравнению с нормальными клетками.

[0779] **72.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **1–69**, где Лигандная Единица является антителом, определяя, таким образом, иммуноглобулиновую Лигандную Единицу конъюгата антитела–лекарственного средства (ADC), где фрагмент, являющийся мишенью иммуноглобулиновой Лигандной Единицы, является доступным антигеном клеточной поверхности сосудистой эпителиальной клетки вблизи от измененных клеток, где указанный антиген способен к клеточной интернализации связанного ADC и присутствует в большем количестве копий на указанных клетках по сравнению с нормальными эпителиальными клетками, удаленными от участка локализации измененных клеток.

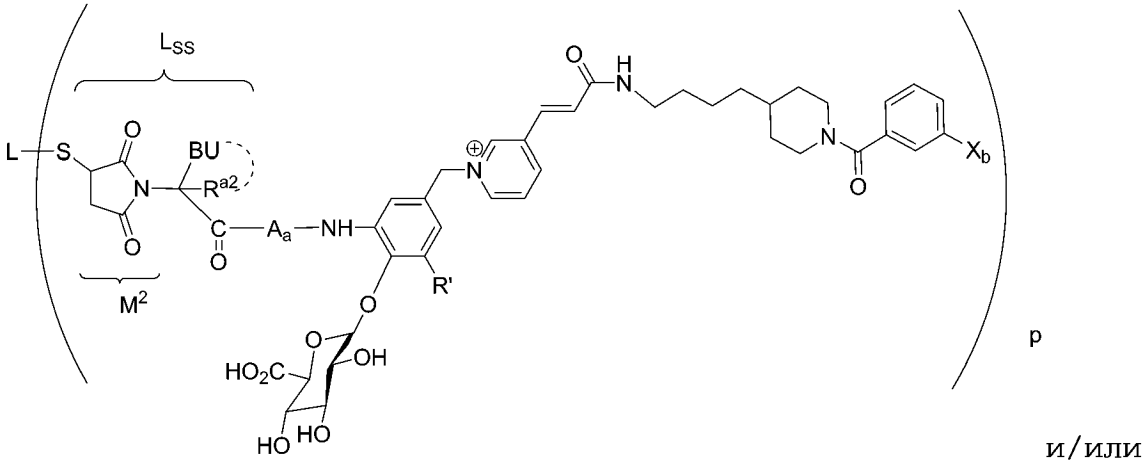
[0780] **73.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **1–72**, где подстрочный индекс p равен приблизительно 2, приблизительно 4 или приблизительно 8.

[0781] **74.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства любого из

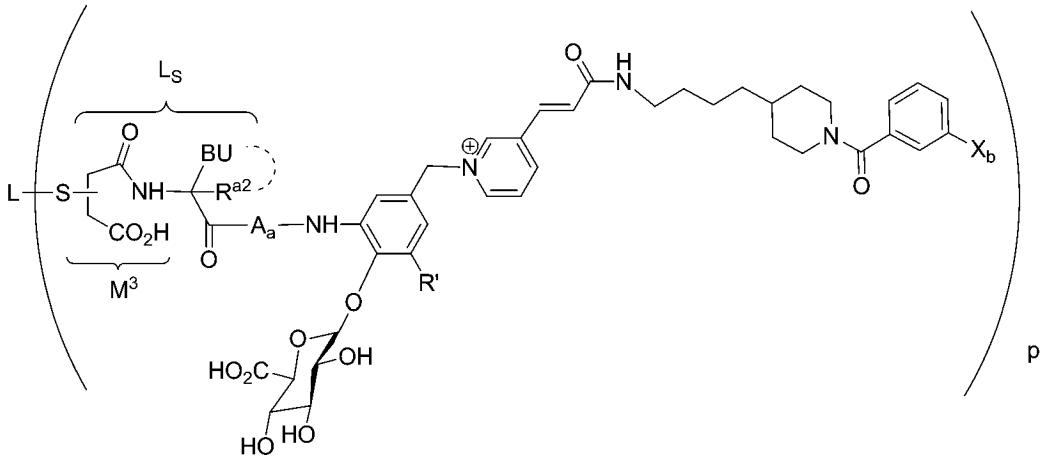
предыдущих вариантов осуществления, в которых присутствует сукцинимидный фрагмент (M^2) или фрагмент амида янтарной кислоты (M^3), Лигандная Единица является единицей антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, определяя, таким образом, иммуноглобулиновую Лигандную Единицу, где атом серы иммуноглобулиновой Лигандной Единицы, связанный с фрагментом янтарной кислоты (M^2) или фрагментом амида янтарной кислоты (M^3), является фрагментом остатка цистеина антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0782] **75.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **74**, где остаток цистеина является остатком цистеина, введенным в тяжелую цепь или легкую цепб антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0783] **76.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **1**, где композиция представлена следующей структурой(ами):



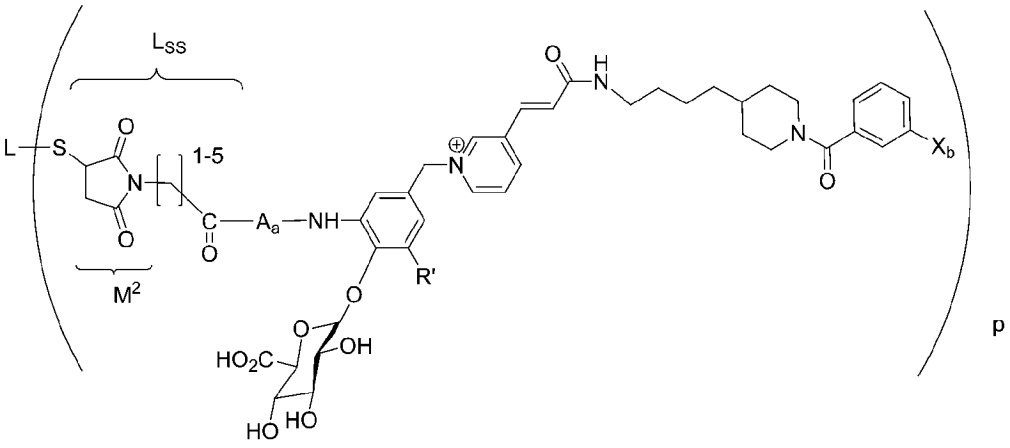
и/или



[0784] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где L является антителом, определяя, таким образом, иммуноглобулиновую Лигандную Единицу конъюгата антитела–лекарственного средства (ADC), и S является атомом серы антитела; подстрочный индекс a равен 1, и A является аминокислотным остатком; BU является ациклической Основной Единицей, при этом пунктирная кривая линия отсутствует, и R^{a2} является водородом, или BU вместе с R^{a2} в качестве C_1–C_6 алкила и атомом углерода, к которому они присоединены, определяют циклическую Основную Единицу, при этом пунктирная кривая линия присутствует; и R' является водородом или –

NO_2; и X^b является –H, –OH или $–NH_2$.

[0785] **77.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **1**, где композиция представлена следующей структурой(ами):

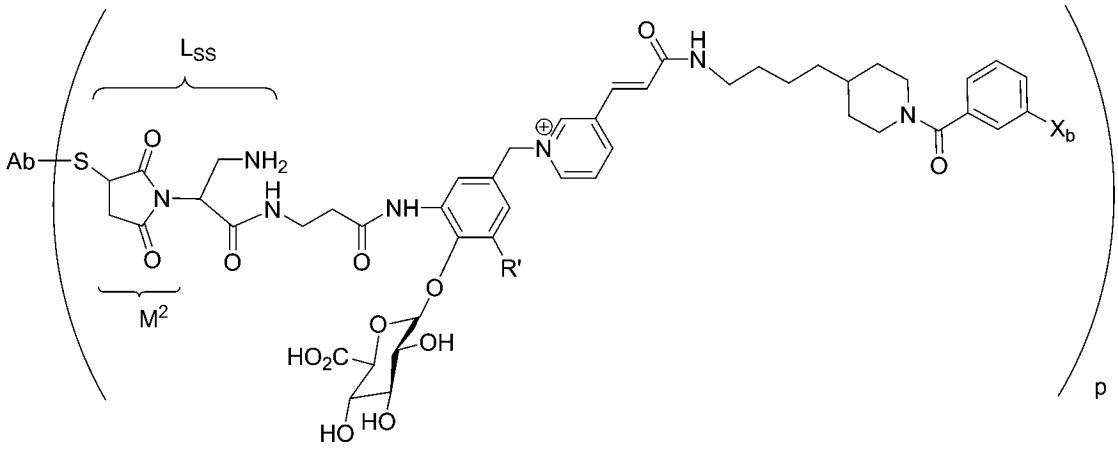


[0786]

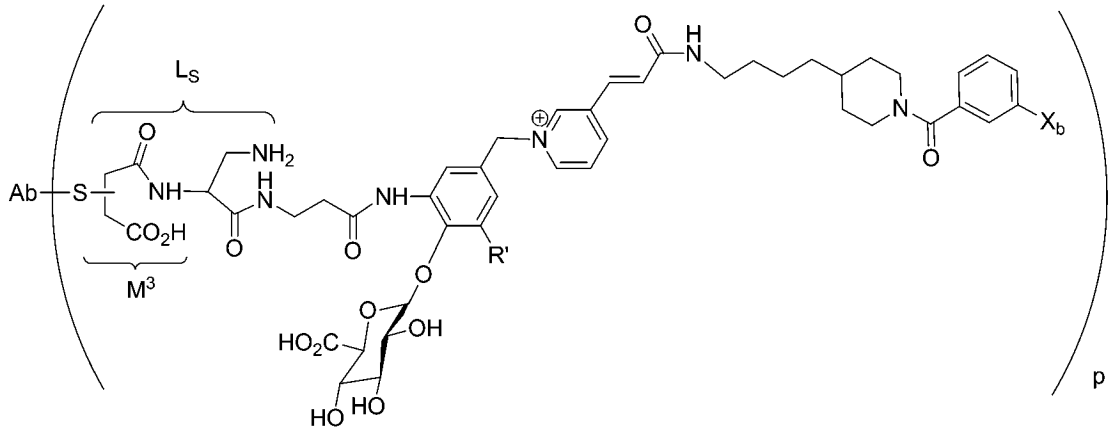
[0787] в форме соли, в частности в форме фармацевтической приемлемой соли, где

[0788] L является антителом, определяя, таким образом, иммуноглобулиновую Лигандную Единицу конъюгата антитела–лекарственного средства (ADC), и S является атомом серы антитела; подстрочный индекс a равен 1, и A является аминокислотным остатком; и R' является водородом или $–NO_2$; и X^b является –H, –OH или $–NH_2$.

[0789] **78.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **76**, где композиция представлена следующей структурой(ами):

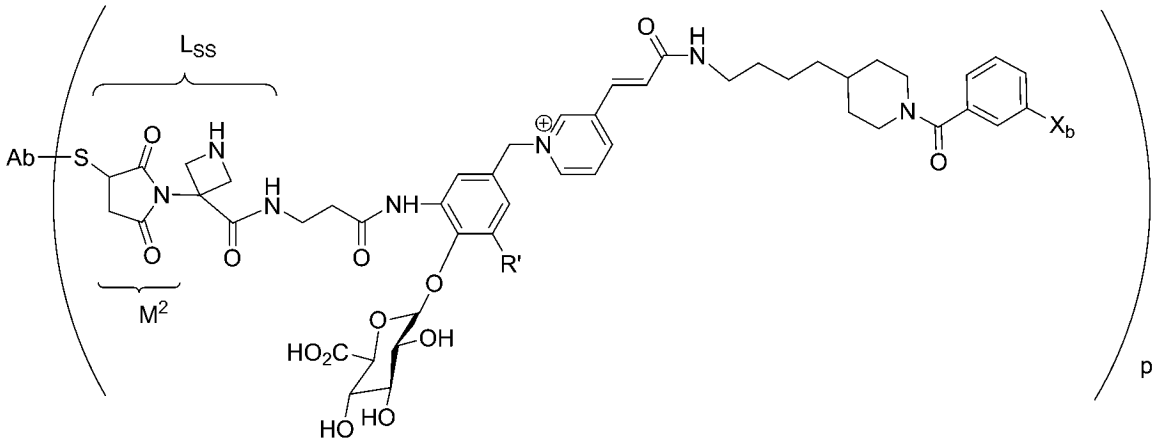


[0790] и/или

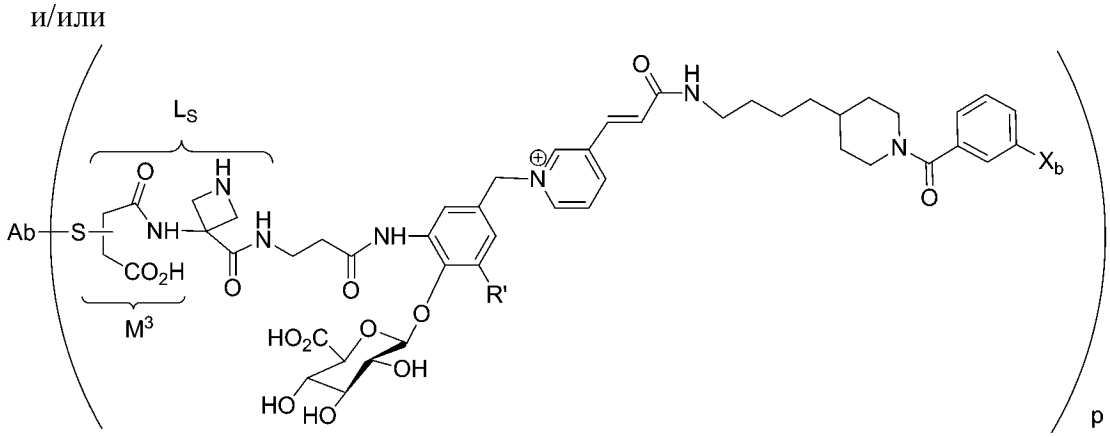


[0791] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где Ab является иммуноглобулиновой Лигандной Единицей; S является атомом серы антитела; и подстрочный индекс p равен приблизительно 8.

[0792] **79.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **76**, где композиция представлена следующей структурой(ами):

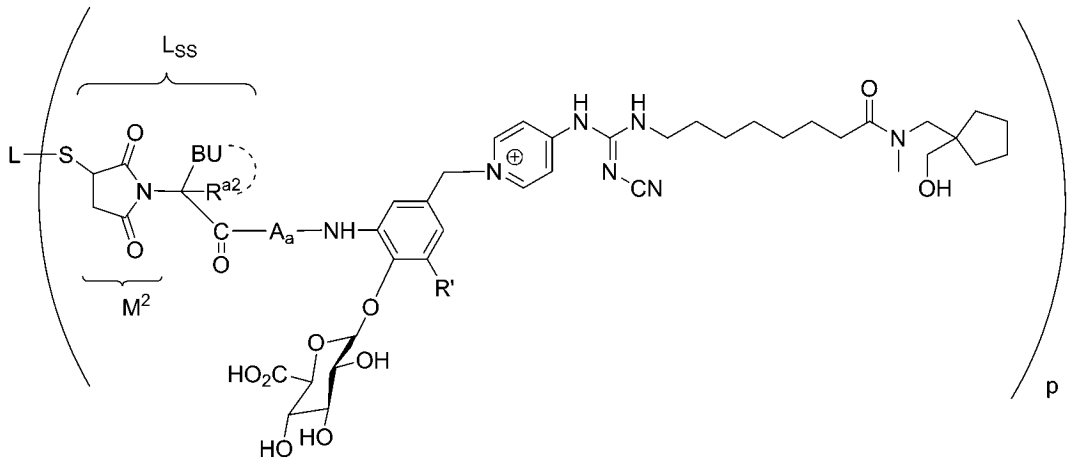


и/или

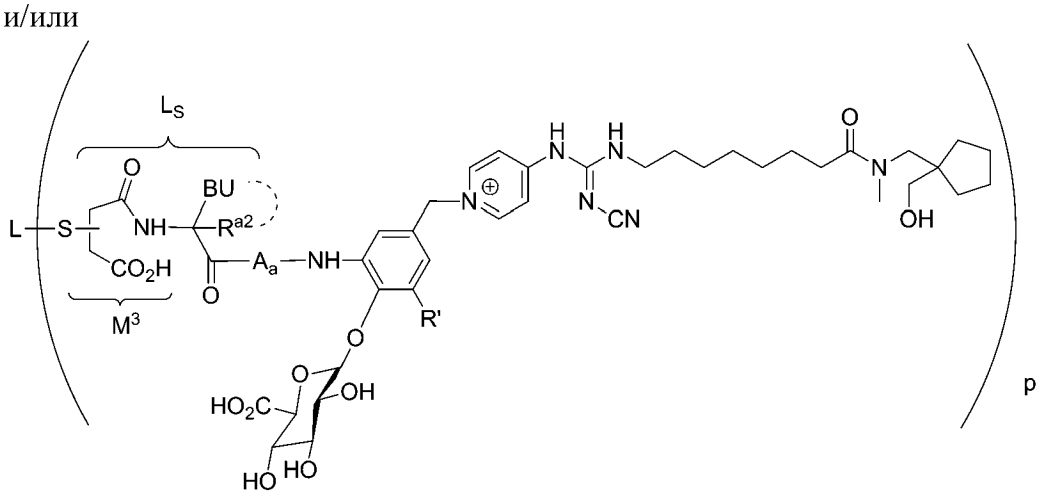


[0793] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где Ab является иммуноглобулиновой Лигандной Единицей; S является атомом серы антитела; и подстрочный индекс p равен приблизительно 8.

[0794] **80.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **1**, где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или

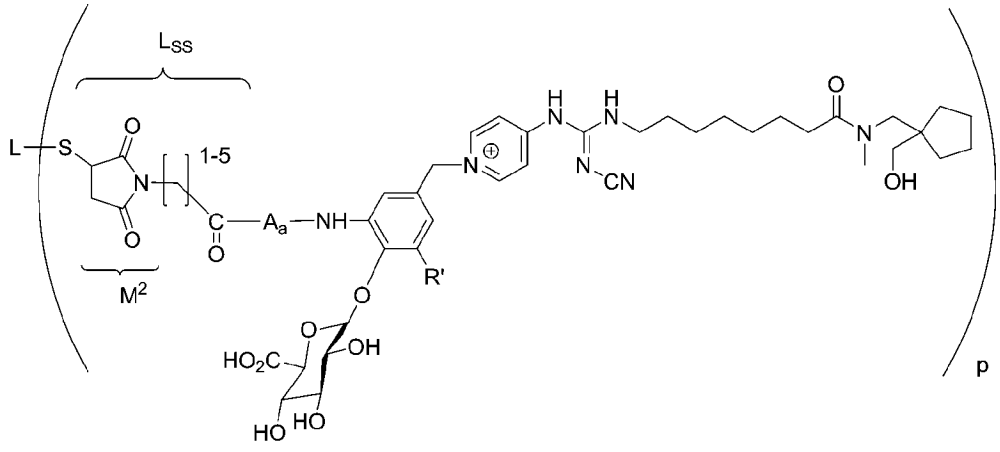


[0795] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где L является антителом, определяя, таким образом, иммуноглобулиновую Лигандную Единицу конъюгата антитела–лекарственного средства (ADC), и S является атомом серы антитела; подстрочный индекс a равен 1, и A является аминокислотным остатком;

[0796] BU является ациклической Основной Единицей, при этом пунктирная кривая линия отсутствует, и R^{a2} является водородом, или BU вместе с R^{a2} в качестве C_1–C_6 алкила и атомом углерода, к которому они присоединены, определяют циклическую Основную Единицу, при этом пунктирная кривая линия присутствует; и

[0797] R' является водородом или $–NO_2$; и X^b является –H, –OH или $–NH_2$.

[0798] **81.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **1**, где композиция представлена следующей структурой(ами):

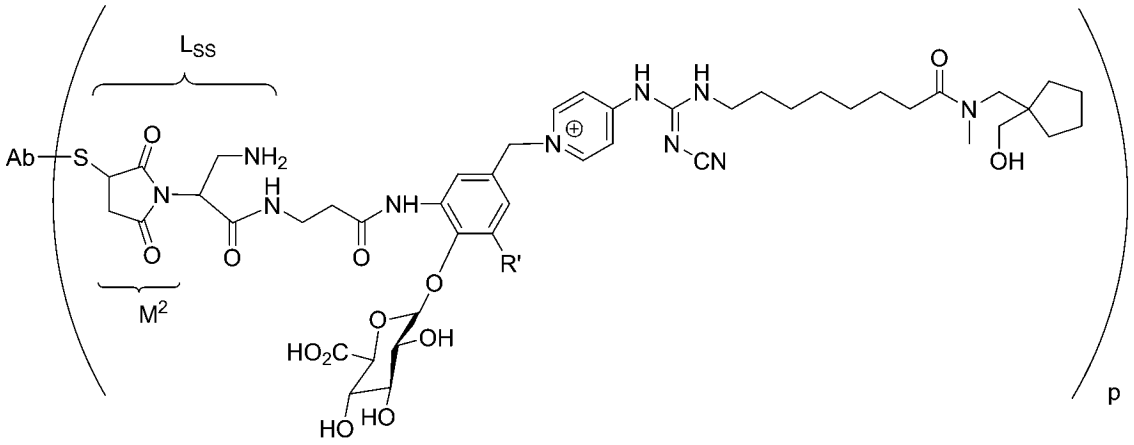


[0799]

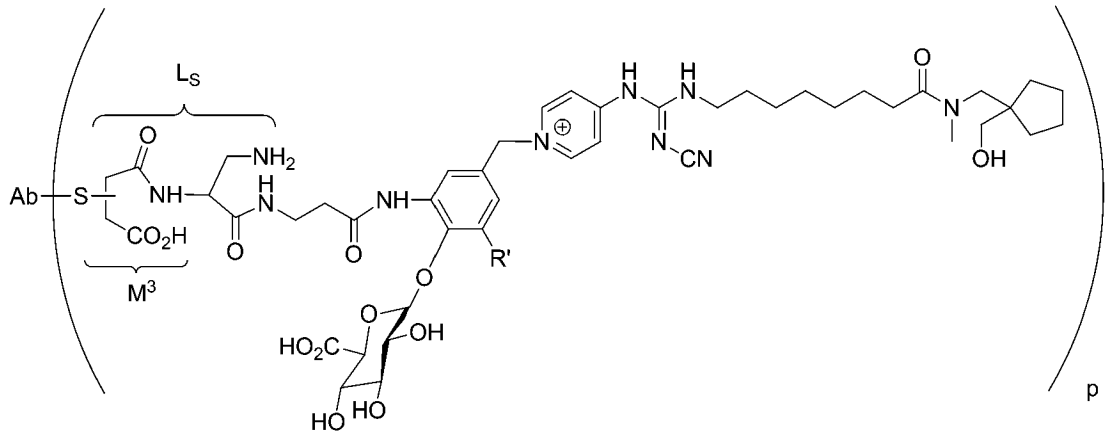
[0800] в форме соли, в частности в форме фармацевтической приемлемой соли, где L является антителом, определяя, таким образом, иммуноглобулиновую Лигандную Единицу конъюгата антитела–лекарственного средства (ADC), и S является атомом серы антитела; подстрочный индекс a равен 1, и A является аминокислотным остатком;

[0801] R' является водородом или $–NO_2$; и X^b является –H, –OH или $–NH_2$.

[0802] **82.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **80**, где композиция представлена следующей структурой(ами):

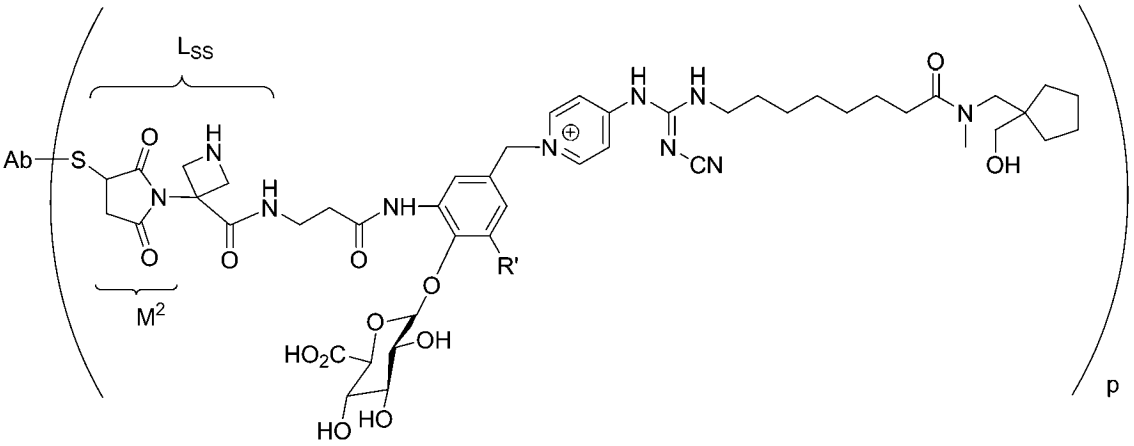


и/или

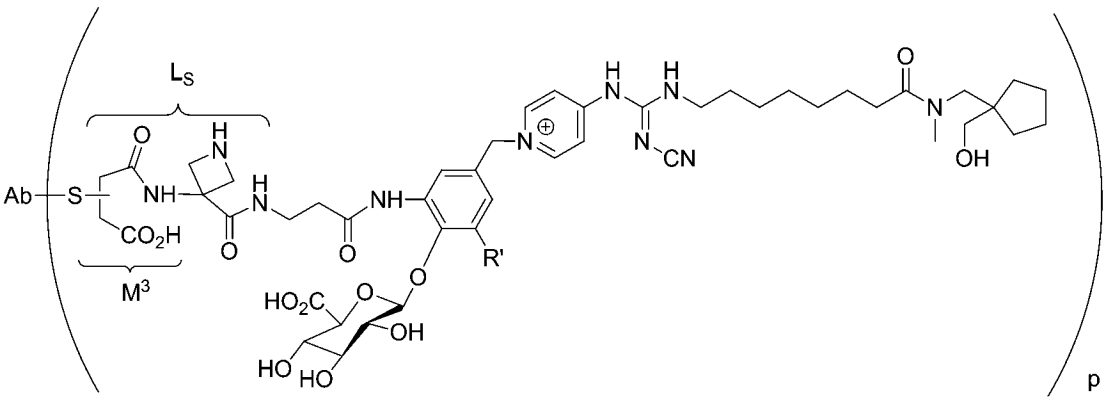


[0803] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где Ab является иммуноглобулиновой Лигандной Единицей; S является атомом серы антитела; и подстрочный индекс p равен приблизительно 8.

[0804] **83.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **80**, где композиция представлена следующей структурой(ами):

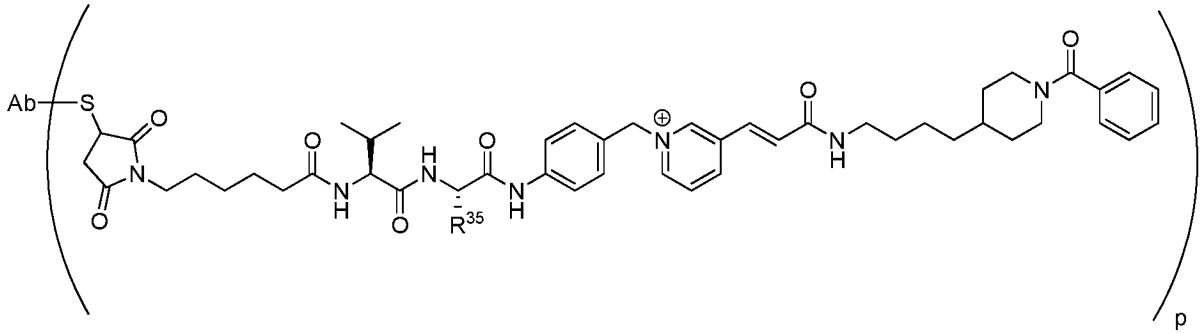


и/или

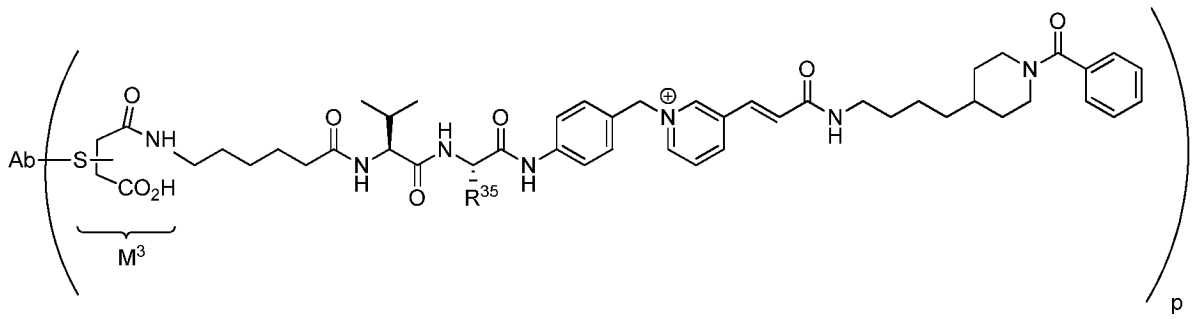


[0805] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где Ab является иммуноглобулиновой Лигандной Единицей; S является атомом серы антитела; и подстрочный индекс p равен приблизительно 8.

[0806] **84.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **1**, где композиция представлена следующей структурой(ами):

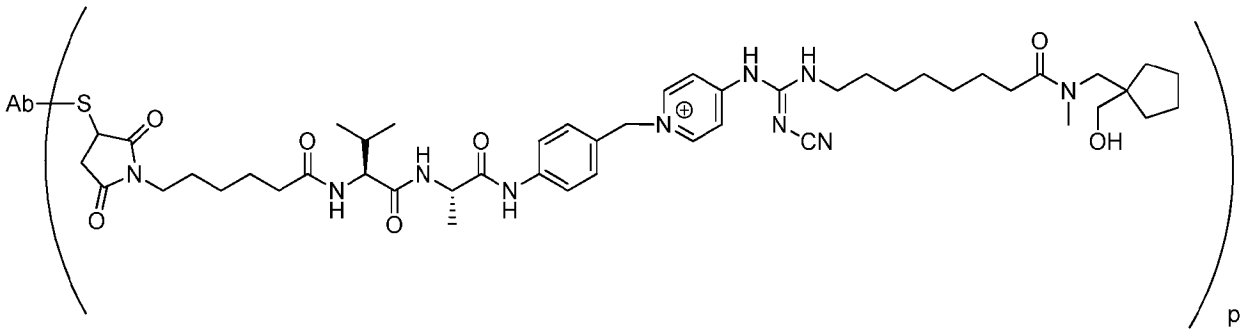


и/или

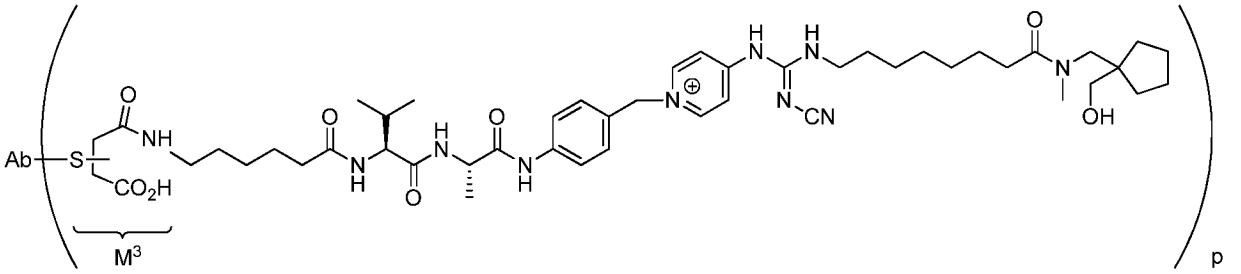


[0807] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где Ab является иммуноглобулиновой Лигандной Единицей; S является атомом серы антитела; и подстрочный индекс p равен приблизительно 8.

[0808] **85.** Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства варианта осуществления **1**, где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



[0809] в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтической приемлемой соли, где Ab является иммуноглобулиновой Лигандной Единицей; S является атомом серы антитела; и подстрочный индекс p равен приблизительно 8.

[0810] **86.** Состав, включающий композицию конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или конъюгата Антитела–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **1–85**, и одно, два, три или более вспомогательных вещества.

[0811] **87.** Состав варианта осуществления **86**, где состав является фармацевтически приемлемым составом или ее прекурсором.

[0812] **88.** Состав варианта осуществления **87**, где фармацевтически приемлемый прекурсор состава является твердым веществом, подходящим для восстановления в виде раствора для внутривенной инъекции субъекту.

[0813] **89.** Состав варианта осуществления **87**, где фармацевтически приемлемый состав является жидкостью, подходящей для внутривенной инъекции субъекту.

[0814] **90.** Состав согласно любому из вариантов осуществления **86–89**, где композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или конъюгата Антитела–Лекарственного средства присутствует в составе в эффективном количестве для лечения гиперпролиферативного заболевания или состояния.

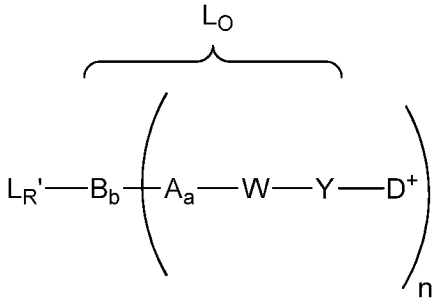
[0815] **91.** Способ лечения гиперпролиферативного заболевания или состояния, включающий этап введения пациенту, имеющему указанное заболевание или состояние, эффективного количества композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или конъюгата Антитела–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **1–85**.

[0816] **92.** Способ варианта осуществления **91**, где гиперпролиферативным заболеванием или состоянием является рак.

[0817] **93.** Способ варианта осуществления **92**, где рак является лейкозом или лимфомой.

[0818] **94.** Способ ингибирования размножения опухолевой клетки или раковой клетки, или индукции апоптоза в опухолевой или раковой клетке путем контакта указанной клетки с эффективным количеством композиции конъюгата Лиганда–Лекарственного средства или конъюгата Антитела–Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **1–85**.

[0819] **95.** Соединение Линкера Лекарственного средства, представленное Формулой I:



(I)

[0820] в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где L_O, как указано, является необязательным линкером, который присутствует;

[0821] W является Пептидной Расщепляемой Единицей, или W–Y заменена Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W'), где W' представляет собой углеводный фрагмент с гликозидной связью с Y через необязательно замещенный гетероатом; и Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента PAB или PAB–типа; D^+ является кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства (D^+), ковалентно присоединенной к остальной части структуры композиции Формулы 1 через кватернизированный скелетный ароматический атом азота необязательно замещенного C_5–C_{24} гетероарила или кватернизированный скелетный неароматический атом азота частично ненасыщенного или частично ароматического необязательно замещенного C_9–C_{24} гетероциклила,

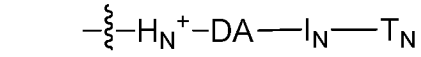
[0822] где неферментативное или ферментативное действие на W/W' соединения Линкера Лекарственного средства или фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, способно инициировать высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi, состоящего из необязательно замещенного C_5–C_{24} или C_9–C_{24} гетероарила, содержащего ранее кватернизированный скелетный атом азота;

[0823] L_R' является основным линкером, имеющим функциональную группу, способную образовывать ковалентную связь с направляющим фрагментом, который становится Лигандной Единицей соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства Формулы I, в которой подстрочный индекс p заменен подстрочным индексом p', где другие переменные группы являются такими, как определено для этой формулы;

[0824] подстрочные индексы a и b независимо являются 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие, соответственно, A или B; подстрочный индекс n равен 1, 2, 3

или 4; A является первой необязательной Удлиняющей Единицей; B является Разветвляющей Единицей, когда подстрочный индекс b равен 1, а подстрочный индекс n равен 2, 3 или 4, или B отсутствует, при этом подстрочный индекс b равен 0, когда подстрочный индекс n равен 1, где каждый из A и B является независимо выбранной отдельной единицей или необязательно включает или состоит из двух, трех или четырех независимо выбранных субъединиц; и подстрочный индекс p является числом в пределах от 1 до 24, и подстрочный индекс p' является целым числом в пределах от 1 до 24.

[0825] **96.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **95**, где кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства (D^+) представлена общей структурой:



[0826] в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли,

[0827] где H_N^+ является кватернизированной Головной Единицей NAMPT в качестве кватернизированного компонента D^+, где необязательно замещенный C_5–C_{24} гетероарил или частично ненасыщенный или частично ароматический необязательно замещенный C_9–C_{24} гетероциклил этого компонента состоит из 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, скелетный атом азота которой является сайтом кватернизации с L_O, как обозначено волнистой линией к H_N^+;

[0828] DA является Донорно–акцепторной Единицей где, Донорно–Акцепторная Единица является или состоит из функциональной группы донора или акцептора водородной связи и связана со скелетным атомом углеродом в положении 2 или 3 5–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы или в положении 3 или 4 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, с необязательной формальной циклизацией DA обратно со смежным скелетным атомом углерода 6–членной азотсодержащей кольцевой системы через введенный необязательно замещенный неароматический атом углерода или необязательно замещенный атом азота, кислорода или серы, с получением частично ненасыщенной, частично ароматической или полностью ароматической 6,5– или 6,6–конденсированной кольцевой системы,

[0829] где указанное связывание DA происходит относительно скелетного атома азота 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, и где указанная формальная циклизация со смежным атомом углерода 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы по существу сохраняет способность образовывать водородную связь донорной или акцепторной функциональной группы DA в отсутствие указанной циклизации;

[0830] I_N является Соединительной Единицей, где Соединительная Единица является или состоит из $–X^1–[C(=O)]_{0,1}–$, $–X^1–S(=O)_{1,2}–$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен$–[C(=O)]_{0,1}–$, –

X^2–C_6–C_{24} арилен–$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, –X^2–C_6–C_{24} арилен–O–, –X^2–C_5–C_{24} гетероарилен–$[C(=O)_{0,1}]$–X^2–C_5–C_{24} гетероарилен–$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, –X^2–C_5–C_{24} гетероарилен–O– или –X^2–C_3–C_{20} гетероцикло–$[C(=O)_{0,1}]$–, где арилен, гетероарилен и гетероцикло необязательно замещены; X^1 является необязательно замещенным C_5–C_7 алкиленом; X^2 отсутствует или является необязательно замещенным C_1–C_4 алкиленом;

[0831] T_N является Хвостовой Единицей NAMPT, где Хвостовая Единица NAMPT является или состоит из необязательно замещенного аминоспиртового остатка или карбоксильно–спиртового остатка, азот аминогруппы или карбонильный углерод которого связан с I_N, или T_N является или состоит из необязательно замещенного бензамидного фрагмента или его биоизостера, атом амидного азота которого связан с I_N, с необязательной циклизацией этого атома обратно с I_N или с остальной частью T_N, или T_N является или состоит из необязательно замещенного C_6–C_{24} арила, C_5–C_{24} гетероарила или их комбинации, независимо выбранной в форме биарила, ароматический атом которого связан с I_N или остальной частью T_N;

[0832] и где T_N или его остальная часть является связью с I_N, где указанная остальная часть является необязательно замещенным C_2–C_7 гетероалкиленом или необязательно замещенным C_5–C_6 гетероцикло, и

[0833] где ферментативное действие на W/W' соединения Линкера Лекарственного средства или фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, высвобождает кватернизированную Единицу NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N, где H_N является Головной Единицей NAMPT, которая является полностью ароматическим C_5–C_{24} или C_9–C_{24} гетероарилом, необязательно замещенным, состоящим из 5– или 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системой, содержащей ранее кватернизированный скелетный атом азота, и другие переменные группы являются такими, как определено ранее, где H_N– или H_N–DA– соединения NAMPTi способны взаимодействовать с ферментативно компетентным гомодимером NAMPT на его никотинамидсвязывающем участке.

[0834] **97.** Соединение Линкера Лекарственного средства по п. **96**, где Головная Единица NAMPT (H_N) является пиридиновым миметиком, и H_N^+ является такой Единицей, в которой скелетный ароматический атом азота пиридинового миметика кватернизирован.

[0835] **98.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **96** или **97**, где Донорно–Акцепторная Единица (DA) состоит из необязательно замещенной амидной функциональной группы или ее биоизостера.

[0836] **99.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **96**, где H_N–DA– является никотинамидным миметиком, и H_N^+–DA– является таким миметиком, в котором скелетный атом азота 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы H_N^+ кватернизирован.

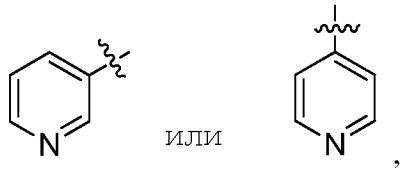
[0837] **100.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления

96, где 6–членная азотсодержащая гетероароматическая кольцевая система Головной Единицы NAMPT является кольцевой системой пиридина с необязательной циклизацией DA обратно с ароматической кольцевой системой пиридина через введенный ароматический атом кислорода, серв или необязательно замещенного азота, при этом H_N содержит 6–5 конденсированную ароматическую кольцевую систему, и H_N^+ является такой Единицей, в которой ароматическая кольцевая система пиридина кватернизирована по своему скелетному атому азота.

[0838] **101.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **96–100**, где H_N кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства, высвобождаемой в виде соединения NAMPTi, способна взаимодействовать с Phe 193 на одном мономере ферментативно компетентного гомодимера NAMPT и/или Tyr 18' другого мономера, где мономеры NAMPT имеют аминокислотную последовательность Референсной Последовательности NCBI NP_005737.1.

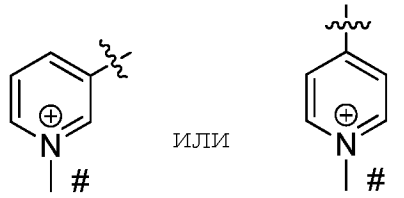
[0839] **102.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **101**, где указанное взаимодействие(я) Головной Единицы NAMPT осуществляет посредством π–π стэкинга с ароматической боковой цепью(ями) Phe 193 и/или Tyr 18'.

[0840] **103.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **96**, где Головная Единица NAMPT имеет следующую структуру:



,

[0841] или его соль, в частности его фармацевтически приемлемая соль, и H_N^+ имеет следующую структуру:



,

[0842] в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли,

[0843] где знак решетки (#) обозначает положение ковалентного присоединения к L_O; волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA, и смежный с ней ароматический атом углерода является сайтом указанной необязательной формальной циклизации DA с H_N/H_N^+.

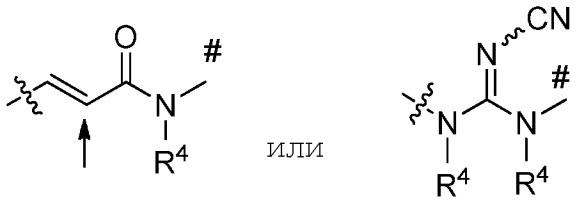
[0844] **104.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **90–97**, где Донорно–Акцепторная Единица (DA) является акриламидной DA Единицей, необязательно циклизированной со смежным скелетным атомом углерода азотсодержащей ароматической кольцевой системы H_N/H_N^+, к которому он присоединена.

[0845] **105.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления 96–104, где Донорно–Акцепторная Единица (DA) кватернизированной

Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) при высвобождении в виде соединения NAMPTi способна взаимодействовать с одним или более аминокислотными остатками мономера NAMPT ферментативно компетентного гомодимера NAMPT, выбранными из группы, состоящей из Asp 219, Ser 241, Val 242 и Ser 275, где мономер NAMPT имеет аминокислотную последовательность Референсной Последовательности NCBI NP_005737.1.

[0846] **106.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **105**, где указанное взаимодействие(я) DA является образованием водородной связи либо непосредственно, либо опосредованно через образование сети(ей) водородных связей, включающее посредничество молекулы (молекул) воды.

[0847] **107.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления 96–104, где Донорно–Акцепторная Единица (DA) имеет следующую структуру:

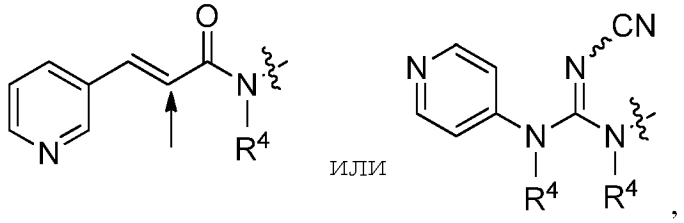


,

[0848] соответственно, или его соль, в частности его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1–C_4 алкила; DA необязательно циклизирован с H_N/H_N^+, где указанная циклизация происходит с sp^2 атомом углерода акриламидной DA Единицы, проксимальной к карбонильному углероду (как указано), через введенный необязательно замещенный неароматический атом углерода или необязательно замещенный ароматический гетероатом; волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к H_N/H_N^+, и указанный атом углерода, смежный с ним, является сайтом указанной необязательной циклизации с акриламидом DA; и знак решетки (#) обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N.

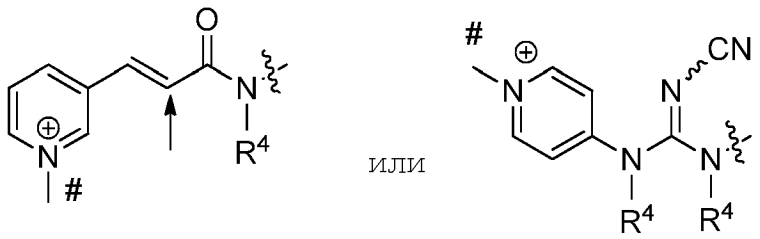
[0849] **108.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **101**, где H_N–DA– имеет следующую структуру:

[0850]



,

[0851] или его соль, в частности его фармацевтически приемлемая соль, и H_N^+–DA имеет следующую структуру:

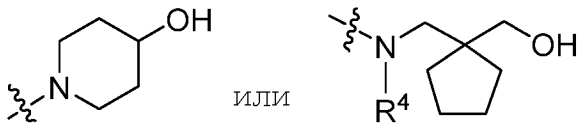


[0852] в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1–C_4 алкила; и знак решетки (#) обозначает положение ковалентного присоединения к L_O; волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N, и где sp^2 атом углерода, ближайший к карбонильному углероду, является сайтом (как указано) необязательной циклизации с H_N/H_N^+ через введенный необязательно замещенный неароматический атом углерода или необязательно замещенный ароматический гетероатом.

[0853] **109.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **96–108**, где Хвостовая Единица NAMPT (T_N) или $-I_N-T_N-$ кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) при высвобождении в виде соединения NAMPTi способна взаимодействовать с одним или более аминокислотными остатками мономера NAMPT ферментативно компетентного гомодимера NAMPT, выбранными из группы, состоящей из Ile 309, Pro 307, Val 350, Ile 378 и Ala 379, где мономер NAMPT имеет аминокислотную последовательность Референсной Последовательности NCBI NP_005737.1.

[0854] **110.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **96–108**, где T_N или $-I_N-T_N-$ кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) при высвобождении в виде соединения NAMPTi способна взаимодействовать с одним или более аминокислотными остатками мономера NAMPT ферментативно компетентного гомодимера NAMPT, выбранными из группы, состоящей из Tyr 188, Lys 189, Ala 379, Asn 377, Glu 376, Val 350, Arg 349 и Pro 307, где мономер NAMPT имеет аминокислотную последовательность Референсной Последовательности NCBI NP_005737.1.

[0855] **111.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **96–108**, где Хвостовая Единица NAMPT (T_N) является аминоспиртовым фрагментом, имеющим следующую структуру:

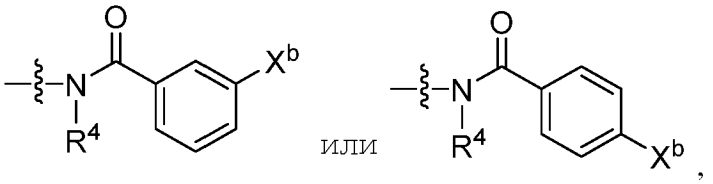


[0856] где R^4 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N.

[0857] **112.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **96–108**, где Хвостовая Единица NAMPT (T_N) является или состоит из

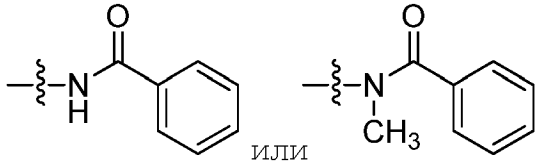
необязательно замещенного бензамида, ковалентно присоединенного к I_N или остальной части T_N через его амидный атом азота.

[0858] **113.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **112**, где Хвостовая Единица NAMPT (T_N) является бензамидным фрагментом, имеющим следующую структуру:



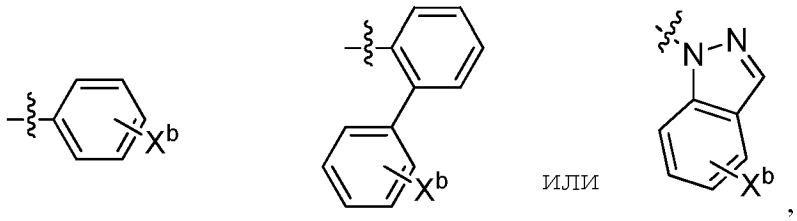
[0859] где X^b является –H, галогеном, –OH, необязательно замещенным C_1–C_4 алкокси, необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом или $–NH_2$, необязательно замещенным; R^4 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом; волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N; и где бензамидный фрагмент необязательно циклизирован с I_N, где амидный азот бензамидного фрагмента является сайтом указанной циклизации, при этом R^4 заменен ковалентной связью.

[0860] **114.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **113**, где бензамидный фрагмент имеет следующую структуру:

[0861] 

[0862] **115.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **96–108**, где Хвостовая Единица NAMPT (T_N) является или состоит из необязательно замещенного (гетеро)арильного или биарильного фрагмента.

[0863] **116.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **115**, где Хвостовая Единица NAMPT является арильным, гетероарильным или биарильным фрагментом, имеющим следующую структуру:

[0864] 

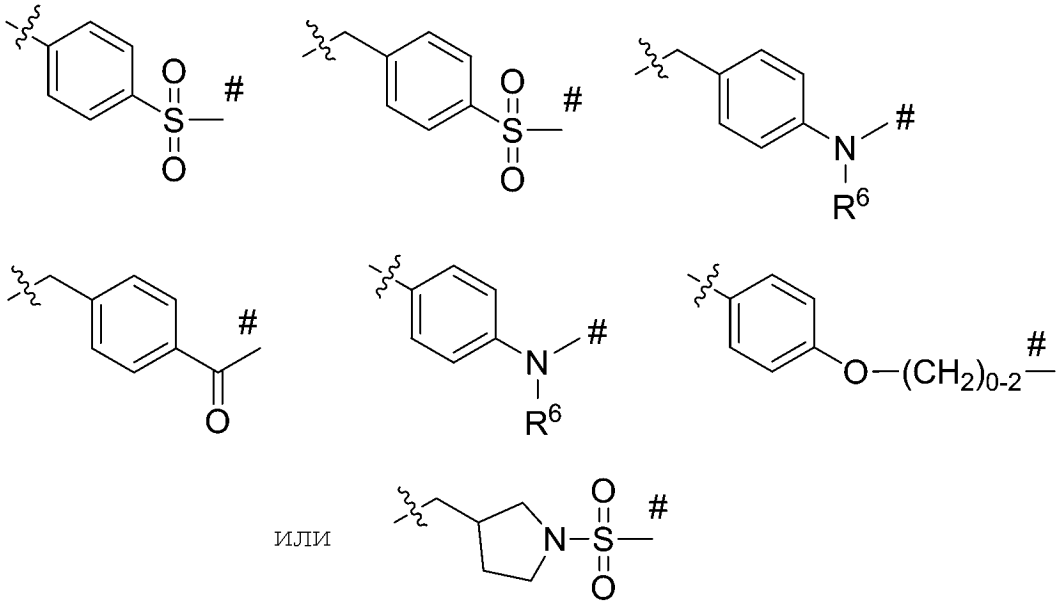
[0865] соответственно, или его соль, в частности его фармацевтически приемлемая соль, где X^b является –H, галогеном, –OH, необязательно замещенным C_1–C_4 алкокси, необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом или $–NH_2$, необязательно замещенным; волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N.

[0866] **117.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **96–116**, где I_N кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) при высвобождении в виде соединения NAMPTi способна взаимодействовать с одной или более аминокислотами мономера NAMPT ферментативно

компетентного гомодимера NAMPT, выбранными из группы, состоящей из Val 242, Ile 309, Ile 351 и His 191 в NAMPT, где мономер NAMPT имеет аминокислотную последовательность Референсной Последовательности NCBI NP_005737.1

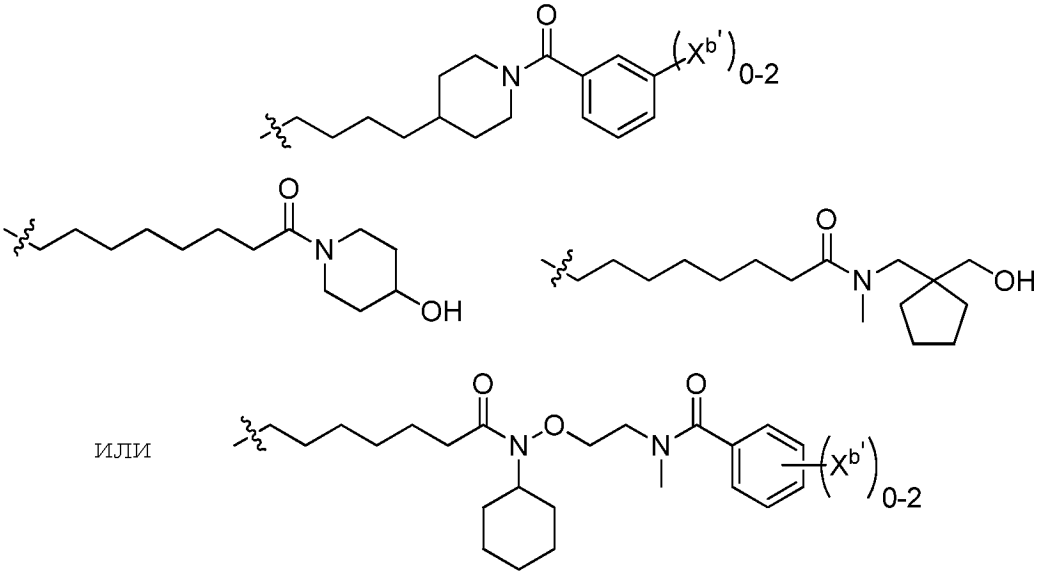
[0867] **118.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **96–116**, где I_N является $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–CH_2–$, $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–CH_2–O–$, $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–C(=O)–$, $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–S(=O)_2–$ или $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–S(=O)–$.

[0868] **119.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **96–116**, где I_N имеет следующую структуру:



[0869] где волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA, и знак решетки (#) обозначает сайт ковалентного присоединения к T_N; и R^6 является водородом, $C_1–C_4$ алкилом, $–CH_2CH=C(CH_3)_2$ или $–CH_2–C≡CH$.

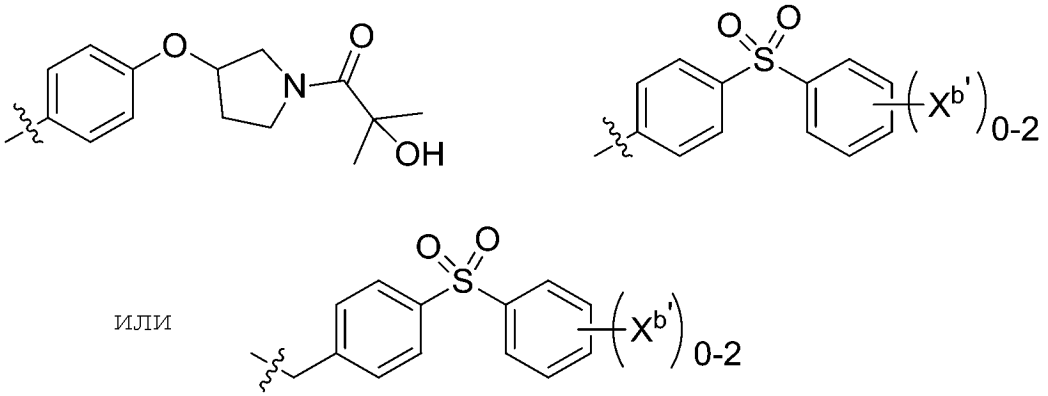
[0870] **120.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **96–108**, где $–I_N–T_N$ имеет следующую структуру:



[0871] где $X^{b'}$ в случае присутствия независимо выбран из группы, состоящей из галогена, –OH, необязательно замещенного $C_1–C_4$ алкокси, необязательно замещенного

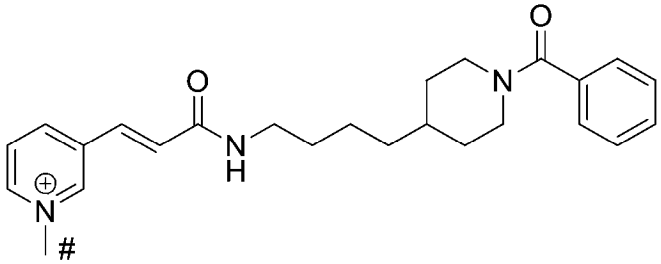
C_1–C_4 алкила и $–NH_2$, необязательно замещенного; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA.

[0872] **121.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **96–108**, где $–I_N–T_N$ имеет следующую структуру:



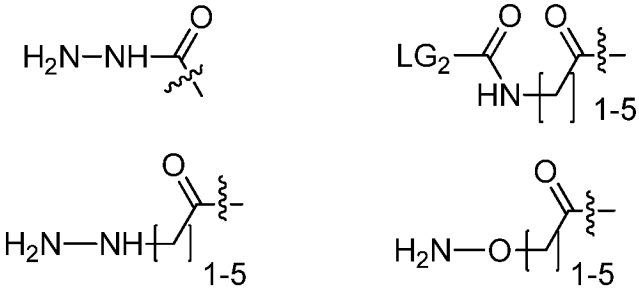
[0873] где $X^{b'}$ в случае присутствия выбран из группы, состоящей из –OH и NH_2, необязательно замещенного, и галогена, при условии, что, когда подстрочный индекс n является 2, один из X^b является –OH или $–NH_2$, необязательно замещенным, или галогеном, а другой является галогеном; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA.

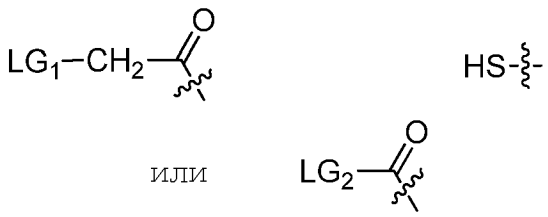
[0874] **122.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **96**, где кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства (D^+) имеет следующую структуру:



[0875] в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где знак решетки (#) обозначает сайт кватернизации L_O.

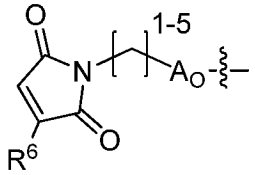
[0876] **123.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **95–122**, где $L_R'–$ имеет следующую структуру:





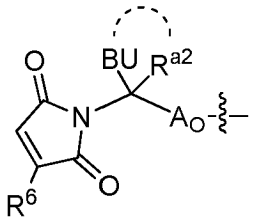
[0877] или его соль, в частности его фармацевтически приемлемая соль, где LG_1 является уходящей группой для нуклеофильного замещения направляющим средством нуклеофилом; LG_2 является уходящей группой для образования амидной связи с направляющим средством, или –OH, с получением активируемой карбоновой кислоты для образования амидной связи с направляющим средством; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к остальной части структуры соединения Линкера Лекарственного средства.

[0878] **124.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **95–122**, где L_R'– имеет следующую структуру:



[0879] где R^6 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом; A_O является второй необязательной Удлиняющей Единицей; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к остальной части структуры соединения Линкера Лекарственного средства.

[0880] **125.** Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления 95–122, где L_R'– имеет следующую структуру:

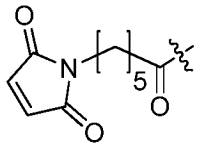


[0881] или его соль, где L является Лигандной Единицей, и обозначенный (#) атом серы происходит из Лигандной Единицы; и R^6 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом; A_O является второй необязательной Удлиняющей Единицей; BU является Основной Единицей; R^{a2} является необязательно замещенным C_1–C_{12} алкилом; пунктирная кривая линия обозначает необязательную циклизацию, таким образом, в отсутствие указанной циклизации;

[0882] BU является ациклической Основной Единицей, или в присутствии указанной циклизации BU является циклизированной Основной Единицей, в которой R^{a2} и BU вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C_3–C_{20} гетероцикло, содержащий скелетный основный атом азота вторичной или третичной функциональной аминогруппы BU, где основный атом азота

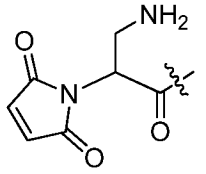
ациклической Основной Единицы или циклической Основной Единицы необязательно соответствующим образом защищен защитной группой азота в зависимости от степени замещения основного атома азота, или необязательно протонирован; и волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к остальной части структуры соединения Линкера Лекарственного средства.

[0883] **126.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **124**, где L_R'– имеет следующую структуру:



.

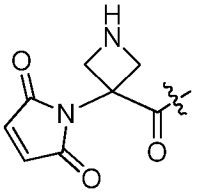
[0884] **127.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **125**, где L_R'– имеет следующую структуру:



,

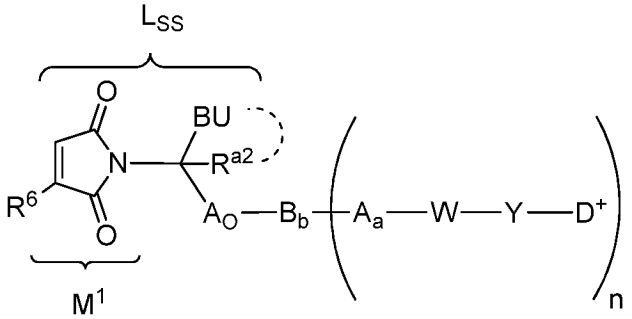
[0885] или его соль, в частности его фармацевтически приемлемая соль.

[0886] **128.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **125**, где L_R'– имеет следующую структуру:

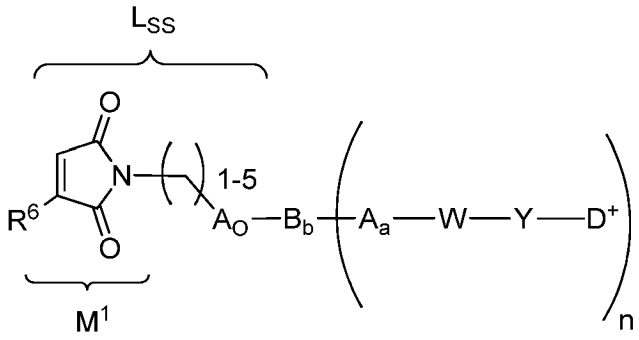


[0887] или его соль, в частности его фармацевтически приемлемая соль.

[0888] **129.** Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **95**, где соединение представлено структурой(ами) Формулы Ia или Формулы Ib:



(Формула Ia)



(Формула Ib)

или его соль, в частности его фармацевтически приемлемая соль, где

R^6 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом;

A_O является второй необязательной Удлиняющей Единицей; и

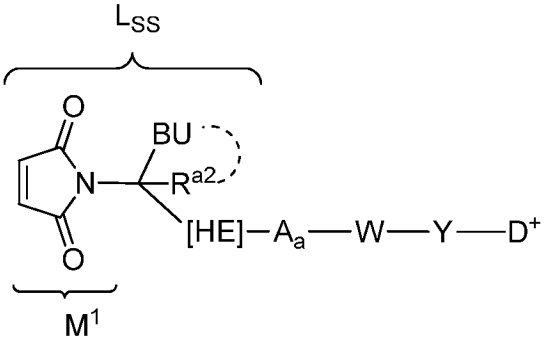
W является Пептидной Расщепляемой Единицей, или

W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, где W' представляет собой углеводный фрагмент с гликозидной связью с Y через необязательно замещенный гетероатом;

Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента PAB или PAB–типа;

где ферментативное действие на W/W' в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

130. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **129**, где соединение представлено следующей структурой(ами):



или его соль, в частности его фармацевтически приемлемая соль, где

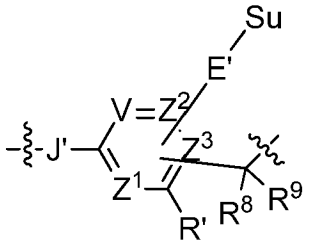
[HE] в качестве A_O является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей;

W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента PAB или PAB–типа,

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу, приводящее к расщеплению связи W–J' в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует

высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, или

W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, имеющей следующую структуру:



где Su является углеводным фрагментом, и –E'– представляет собой необязательно замещенный гетероатом гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, таким образом, Su–E' является W', и остальная часть структуры Глюкуронидной Единицы является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, связанной с W';

J' является независимо выбранным необязательно замещенным гетероатомом;

V, Z^1, Z^2 и Z^3 независимо являются =N– или =C(R^{24})–, где каждый R^{24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1–C_{12} алкила, C_2–C_{12} алкенила и C_2–C_{12} алкинила, необязательно замещенного, и галогена, электроноакцепторной группы, электронодонорной группы, –E'–Su и –C(R^8)(R^9)–,

при условии, что присутствует один и только один фрагмент –C(R^8)(R^9)– и один и только один фрагмент –E'–Su,

где один из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –C (R^8)(R^9)–, и другой из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –E'–Su,

при условии, что фрагменты –C(R^8)(R^9)– и –E'–Su находятся в орто или параположении друг к другу;

R^8 и R^9 независимо являются водородом или C_1–C_{12} алкилом, C_2–C_{12} алкенилом или C_2–C_{12} алкинилом, необязательно замещенным, или C_6–C_{20} арилом или C_5–C_{20} гетероарилом, необязательно замещенным, или

R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный C_5–C_{20} карбоцикло; и

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой, или –OC_1–C_6 алкилом или другой электронодонорной группой; и

где волнистая линия, смежная с J', обозначает сайт ковалентного присоединения Глюкуронидной Единицы к A, если подстрочный индекс a равен 1, или к указанному основному линкеру L_{SS} или L_S, если подстрочный индекс a равен 0; и волнистая линия, смежная с фрагментом –C(R^8)(R^9)–, обозначает сайт ковалентного присоединения Глюкуронидной Единицы к D^+; и

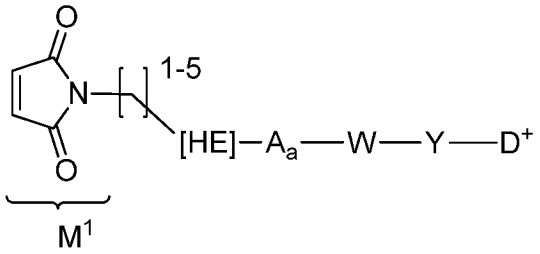
где действие гликозидазы на Глюкуронидную Единицу, приводящее к расщеплению ее гликозидной связи, инициирует высвобождение кватернизированной

Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из соединения Линкера Лекарственного средства или фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства;

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции Формулы 1, где подстрочный индекс p заменен p'; и

где основная функциональная группа BU необязательно протонирована, или ее основный атом азота необязательно защищен.

131. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **130**, где соединение представлено следующей структурой(ами):



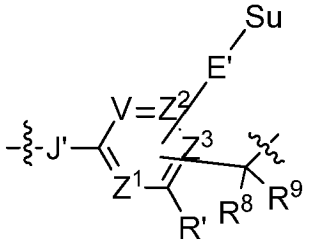
в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

[HE] в качестве A_O является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей;

W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента PAB или PAB–типа,

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу, приводящее к расщеплению связи W–J' в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi, или

W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, имеющей следующую структуру:



где Su является углеводным фрагментом, и –E'– представляет собой необязательно замещенный гетероатом гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, таким образом, Su–E' является W', и остальная часть структуры Глюкуронидной Единицы является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, связанной с W';

J' является независимо выбранным необязательно замещенным гетероатомом;

V, Z^1, Z^2 и Z^3 независимо являются =N– или =C(R^{24})–, где каждый R^{24} независимо

выбран из группы, состоящей из водорода и C_1–C_{12} алкила, C_2–C_{12} алкенила и C_2–C_{12} алкинила, необязательно замещенного, и галогена, электроноакцепторной группы, электронодонорной группы, –E'–Su и –C(R^8)(R^9)–,

при условии, что присутствует один и только один фрагмент –C(R^8)(R^9)– и один и только один фрагмент –E'–Su,

где один из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –C(R^8)(R^9)–, и другой из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –E'–Su,

при условии, что фрагменты –C(R^8)(R^9)– и –E'–Su находятся в орто или параположении друг к другу;

R^8 и R^9 независимо являются водородом или C_1–C_{12} алкилом, C_2–C_{12} алкенилом или C_2–C_{12} алкинилом, необязательно замещенным, или C_6–C_{20} арилом или C_5–C_{20} гетероарилом, необязательно замещенным, или

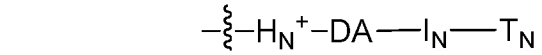
R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный C_5–C_{20} карбоцикло; и

R' является водородом или –NO_2, или другой электроноакцепторной группой, или –OC_1–C_6 алкилом или другой электронодонорной группой; и

где волнистая линия, смежная с J', обозначает сайт ковалентного присоединения Глюкуронидной Единицы к A, если подстрочный индекс a равен 1, или к указанному основному линкеру L_{SS} или L_S, если подстрочный индекс a равен 0; и волнистая линия, смежная с фрагментом –C(R^8)(R^9)–, обозначает сайт ковалентного присоединения Глюкуронидной Единицы к D^+; и

где действие гликозидазы на Глюкуронидную Единицу, приводящее к расщеплению ее гликозидной связи в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

132. Соединение Линкера Лекарственного средства любого из варианта осуществления **129–131**, где кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства (D^+) представлена общей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

H_N^+ является кватернизированной Головной Единицей NAMPT в качестве кватернизированного компонента D^+, где необязательно замещенный C_5–C_{24} гетероарил или частично ненасыщенный или частично ароматический необязательно замещенный C_9–C_{24} гетероциклил этого компонента состоит из 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, скелетный атом азота которой является сайтом кватернизации с L_O, как обозначено волнистой линией к H_N^+;

DA является Донорно–акцепторной Единицей где, Донорно–Акцепторная Единица является или состоит из функциональной группы донора или акцептора водородной связи и связана со скелетным атомом углерода в положении 2 или 3 5–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, или в положении 3 или 4 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, с необязательной формальной циклизацией DA обратно со смежным скелетным атомом углерода 6–членной азотсодержащей кольцевой системы через введенный необязательно замещенный неароматический атом углерода или необязательно замещенный атом азота, кислорода или серы, с получением частично ненасыщенной, частично ароматической или полностью ароматической 6,5– или 6,6–конденсированной кольцевой системы,

где указанное связывание DA происходит относительно скелетного атома азота 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, и где указанная формальная циклизация со смежным атомом углерода 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы по существу сохраняет способность образовывать водородную связь донорной или акцепторной функциональной группы DA в отсутствие указанной циклизации;

I_N является Соединительной Единицей, где Соединительная Единица является или состоит из $–X^1–[C(=O)]_{0,1}–$, $–X^1–S(=O)_{1,2}–$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен$–[C(=O)]_{0,1}–$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен$–[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен–O–, $–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен$–[C(=O)_{0,1}]–$, $–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен$–[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, $–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен–O– или $–X^2–C_3–C_{20}$ гетероцикло$–[C(=O)_{0,1}]–$, где арилен, гетероарилен и гетероцикло необязательно замещены;

X^1 является необязательно замещенным $C_5–C_7$ алкиленом;

X^2 отсутствует или является необязательно замещенным $C_1–C_4$ алкиленом;

T_N является Хвостовой Единицей NAMPT, где Хвостовая Единица NAMPT является или состоит из необязательно замещенного аминоспиртового остатка или карбоксильно–спиртового остатка, азот аминогруппы или карбонильный углерод которого связан с I_N, или

T_N является или состоит из необязательно замещенного бензамидного фрагмента или его биоизостера, амидный атом азота которого связан с I_N с необязательной циклизацией этого атома обратно с I_N или с остальной частью T_N, или

T_N является или состоит из необязательно замещенного $C_6–C_{24}$ арила, $C_5–C_{24}$ гетероарила или их комбинации, независимо выбранной в форме биарила, ароматический атом которого связан с I_N или остальной частью T_N; и

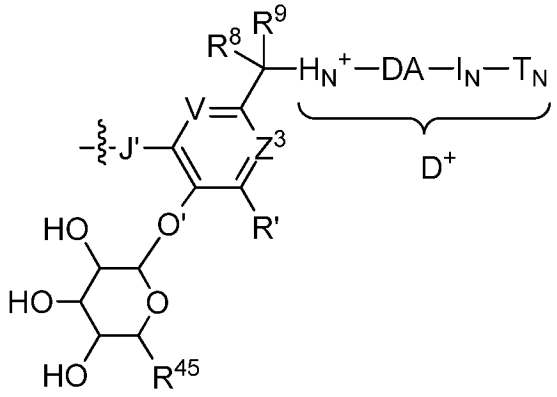
где T_N или его остальная часть является связью с I_N, где указанная остальная часть является необязательно замещенным $C_2–C_7$ гетероалкиленом или необязательно замещенным $C_5–C_6$ гетероцикло и

где ферментативное действие на W/W' соединения Линкера Лекарственного средства или фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата

Лиганда–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, высвобождает кватернизированную Единицу NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N, где H_N является Головной Единицей NAMPT, которая является полностью ароматическим C_5–C_{24} или C_9–C_{24} гетероарилом, необязательно замещенным, состоящим из 5– или 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы, содержащей ранее кватернизированный скелетный атом азота, и другие переменные группы являются такими, как определено ранее,

где H_N– или H_N–DA– соединения NAMPTi способны взаимодействовать с ферментативно компетентным гомодимером NAMPT на его никотинамидсвязывающем участке.

133. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, для которой –Y(W')–D^+ имеет следующую структуру:



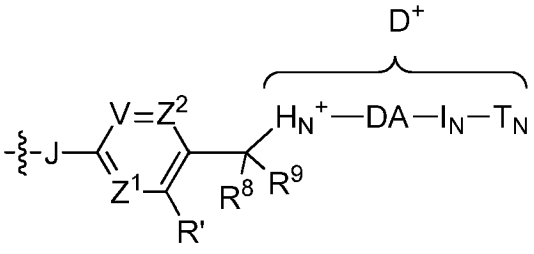
,

в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой; и

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$.

134. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, для которой –Y–D^+ имеет следующую структуру:



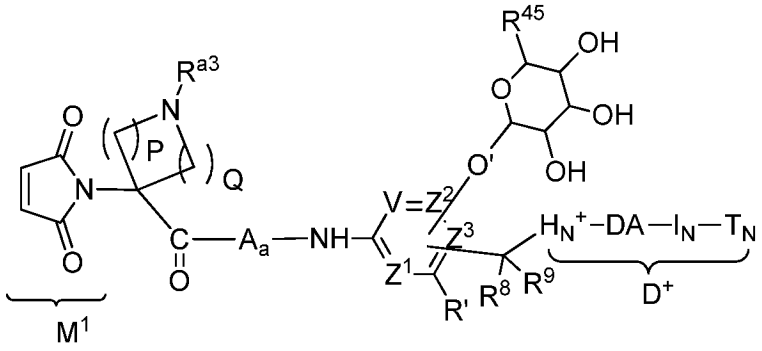
или его фармацевтическая приемлемая соль, где

R' является водородом или $–OC_1$–C_6 алкилом, или другой электронодонорной группой;

J является необязательно замещенным гетероатомом, связанным с W, как обозначено волнистой линией, где расщепление этой связи в соединении Линкера

Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N.

135. Соединение Линкера Лекарственного средства или соединение варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

подстрочный индекс P равен 1, 2 или 3;

подстрочный индекс Q изменяется в пределах от 1 до 6;

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой;

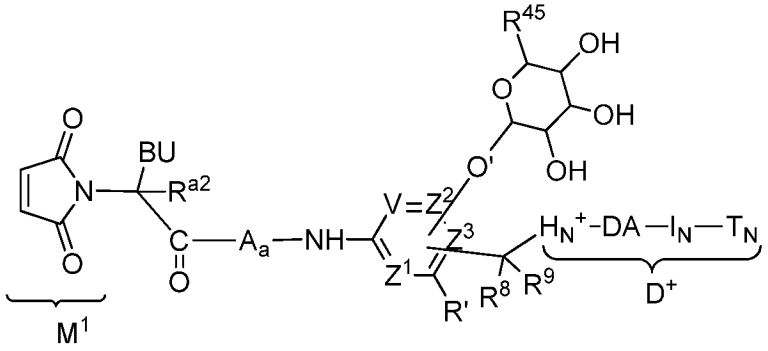
R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

R^{a3} является –H или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, необязательно замещенным $–C_1$–C_4 алкилен–(C_6–C_{10} арилом) или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является C_1–C_4 алкиленом, и R^{PEG2} является –H или C_1–C_4 алкилом; и

где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован, или R^{a3} является подходящей защитной группой амина, и

где –O'– представляет собой гетероатом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

136. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

подстрочный индекс P равен 1, 2 или 3;

подстрочный индекс Q изменяется в пределах от 1 до 6;

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой;

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

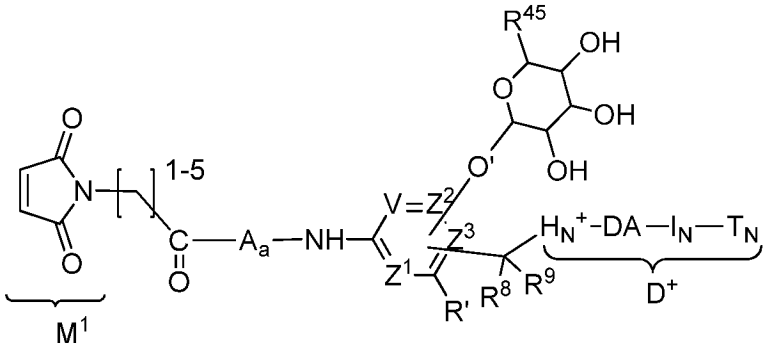
R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом;

BU имеет структуру $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0–3}–N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1} независимо является водородом или $C_1–C_4$ алкилом, $C_6–C_{10}$ арилом, $C_5–C_{10}$ гетероарилом, ($C_6–C_{10}$ арил)–$C_1–C_4$ алкилом– или ($C_5–C_{10}$ гетероарил)–$C_1–C_4$ алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют необязательно замещенный $C_3–C_6$ циклоалкил; R^{a3} независимо является водородом, необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, или R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют $C_3–C_6$ гетероциклил, в котором основной азот является скелетным атомом;

где основная функциональная группа в BU необязательно протонирована, или ее основный атом азота необязательно защищен; и

где –O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

137. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

подстрочный индекс P равен 1, 2 или 3;

подстрочный индекс Q изменяется в пределах от 1 до 6;

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой;

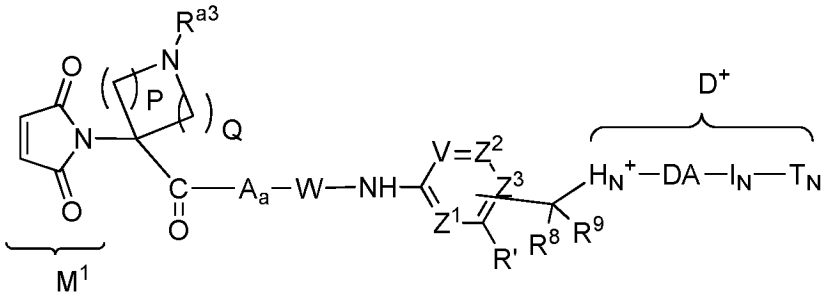
R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом; и

где –O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства

или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

138. Вариант осуществления Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

W является Пептидной Расщепляемой Единицей;

подстрочный индекс P равен 1, 2 или 3;

подстрочный индекс Q изменяется в пределах от 1 до 6;

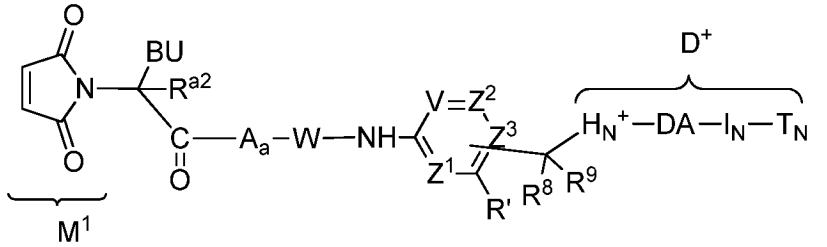
R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом, или другой электронодонорной группой;

R^{a3} является –H или необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, необязательно замещенным $–C_1–C_4$ алкилен–($C_6–C_{10}$ арилом) или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является $C_1–C_4$ алкиленом, и R^{PEG2} является –H или $C_1–C_4$ алкилом; и

где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован, или R^{a3} является подходящей защитной группой амина, и

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу расщепляет связь W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

139. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме подходящей соли, где

W является Пептидной Расщепляемой Единицей;

подстрочный индекс P равен 1, 2 или 3;

подстрочный индекс Q изменяется в пределах от 1 до 6;

R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом, или другой электронодонорной группой;

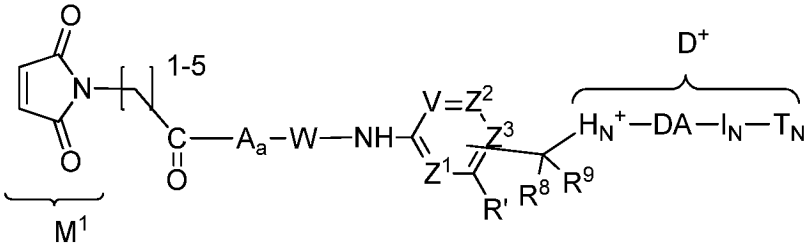
R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом;

BU имеет структуру $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0–3}–N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1} независимо является водородом или $C_1–C_4$ алкилом, $C_6–C_{10}$ арилом, $C_5–C_{10}$ гетероарилом, ($C_6–C_{10}$ арил)–$C_1–C_4$ алкилом– или ($C_5–C_{10}$ гетероарил)–$C_1–C_4$ алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют необязательно замещенный $C_3–C_6$ циклоалкил;

где основная функциональная группа BU необязательно протонирована, или ее основный атом азота необязательно защищен; и

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу расщепляет связь W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

140. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

W является Пептидной Расщепляемой Единицей;

подстрочный индекс P равен 1, 2 или 3;

подстрочный индекс Q изменяется в пределах от 1 до 6;

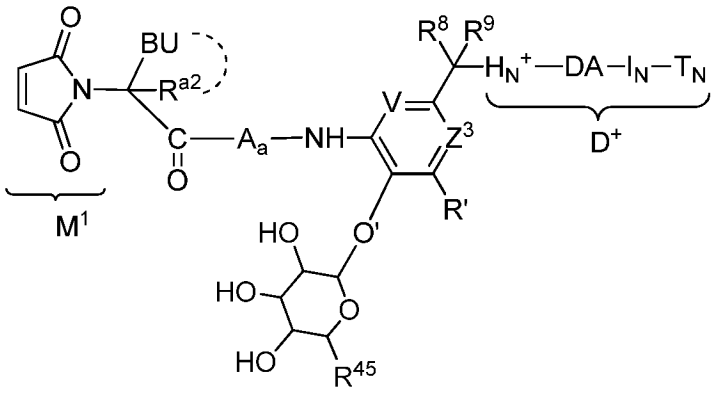
R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом, или другой электронодонорной группой;

R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом,

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу расщепляет связь W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

141. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**,

где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой;

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

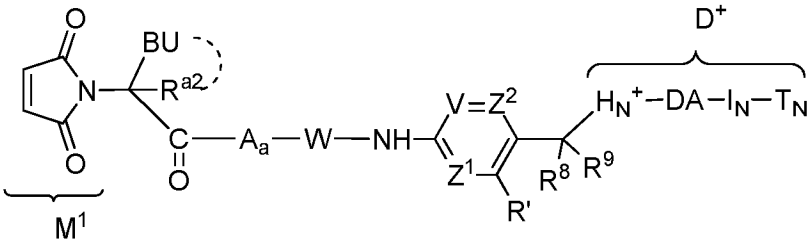
BU имеет структуру $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0–3}–N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1} независимо является водородом или $C_1–C_4$ алкилом, $C_6–C_{10}$ арилом, $C_5–C_{10}$ гетероарилом, ($C_6–C_{10}$ арил)–$C_1–C_4$ алкилом– или ($C_5–C_{10}$ гетероарил)–$C_1–C_4$ алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют необязательно замещенный $C_3–C_6$ циклоалкил; R^{a3} независимо является водородом, необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, или R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют $C_3–C_6$ гетероциклил, в котором основный азот является скелетным атомом;

R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом, необязательно циклизированным с BU, как обозначено пунктирной кривой линией, где один из R^{a1} или один из R^{a3} заменены связью с атомом углерода R^{a2}, когда R^{a2} является $C_1–C_6$ алкилом;

где основная функциональная группа BU необязательно протонирована, или ее основный атом азота необязательно защищен; и

где –O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

142. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

W является Пептидной Расщепляемой Единицей;

R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом, или другой электронодонорной группой;

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

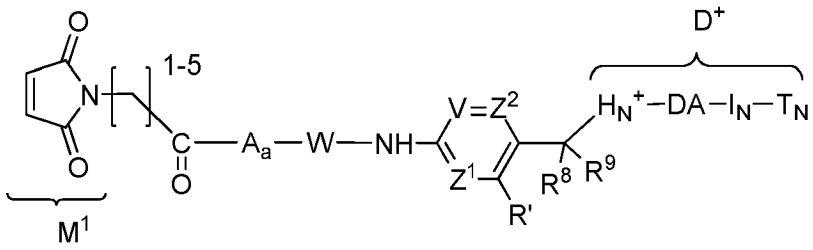
BU имеет структуру $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0–3}–N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1} независимо является водородом или $C_1–C_4$ алкилом, $C_6–C_{10}$ арилом, $C_5–C_{10}$ гетероарилом, ($C_6–C_{10}$ арил)–$C_1–C_4$ алкилом– или ($C_5–C_{10}$ гетероарил)–$C_1–C_4$ алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют необязательно замещенный $C_3–C_6$ циклоалкил; R^{a3} независимо является водородом, необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, или R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют $C_3–C_6$ гетероциклил, в котором основный азот является скелетным атомом;

R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом, необязательно циклизированным с BU, как обозначено пунктирной кривой линией, где один из R^{a1} или один из R^{a3} заменены связью с атомом углерода R^{a2}, когда R^{a2} является $C_1–C_6$ алкилом;

где основная функциональная группа BU необязательно протонирована, или ее основный атом азота необязательно защищен; и

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу расщепляет связь W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

143. Соединение Линкера Лекарственного средства заявления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

W является Пептидной Расщепляемой Единицей;

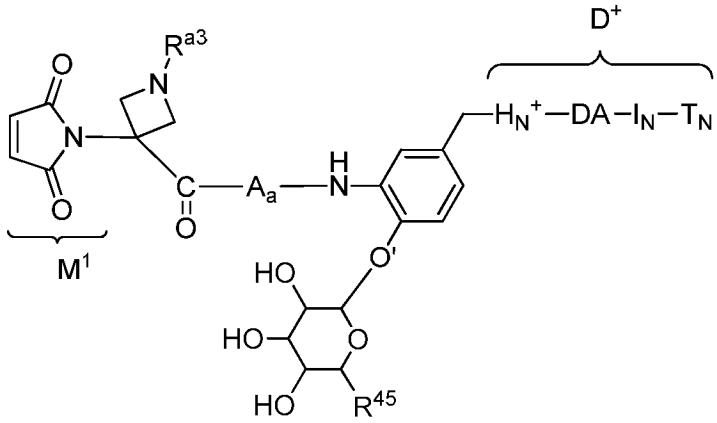
R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом, или другой электронодонорной группой;

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$,

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу расщепляет связь W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства,

инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

144. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

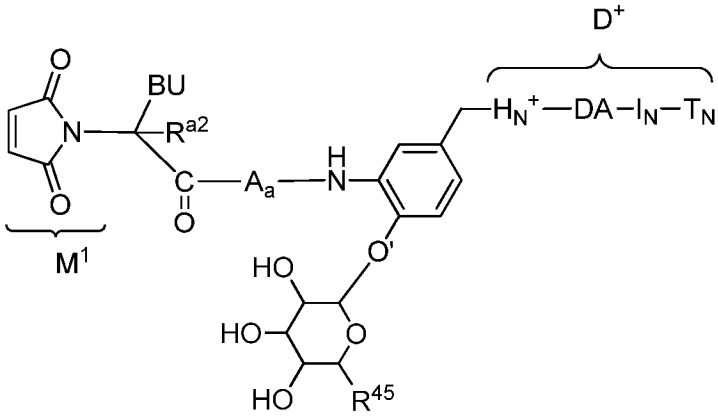
R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

R^{a3} является –H или необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, необязательно замещенным $–C_1–C_4$ алкилен–($C_6–C_{10}$ арилом) или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является $C_1–C_4$ алкиленом, и R^{PEG2} является –H или $C_1–C_4$ алкилом; и

где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован, или R^{a3} является подходящей защитной группой амина;

–O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

145. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

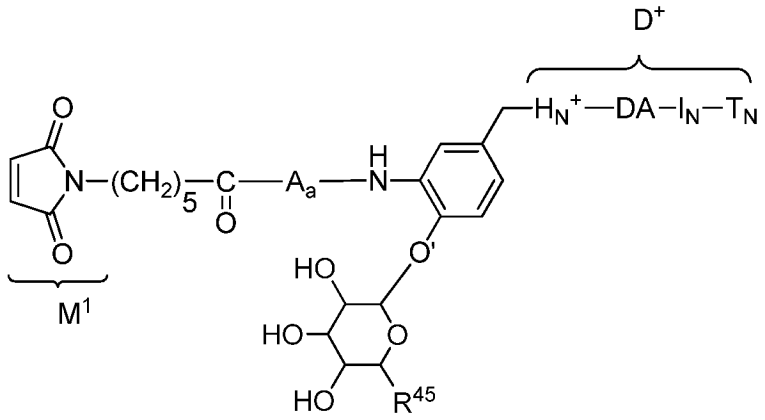
BU является $–CH_2–NH_2$, необязательно протонированным, или ее основный атом

азота необязательно защищен;

R^{a2} является водородом; и

–O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

146. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:

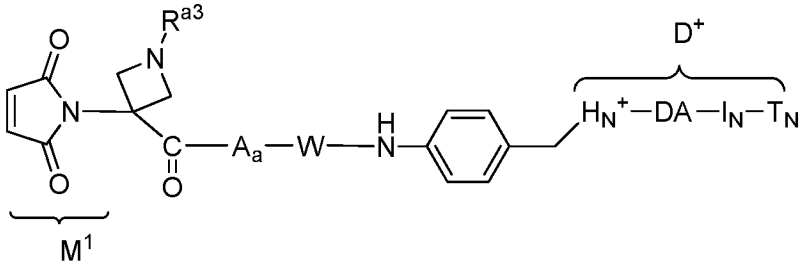


в форме подходящей соли, где

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$; и

–O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

147. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

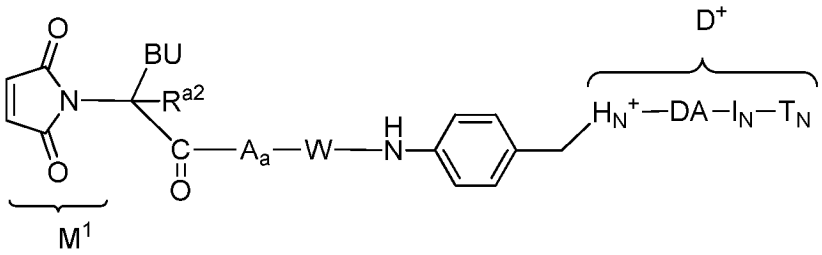
W является Пептидной Расщепляемой Единицей;

R^{a3} является –H или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, необязательно замещенным $–C_1–C_4$ алкилен–(C_6–C_{10} арилом) или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является C_1–C_4 алкиленом, и R^{PEG2} является –H или C_1–C_4 алкилом; и

где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован; и

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу расщепляет связь W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

148. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

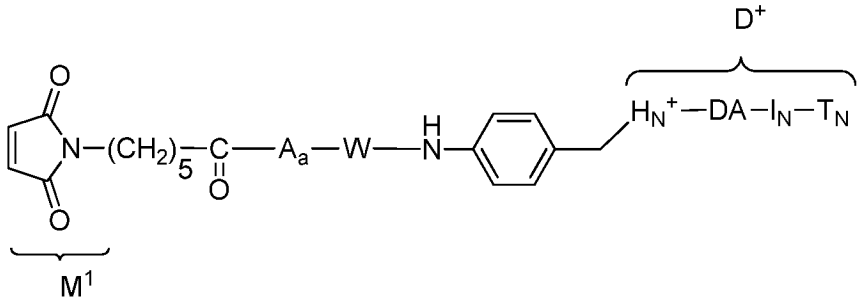
W является Пептидной Расщепляемой Единицей;

BU является $–CH_2–NH_2$, необязательно протонированным;

R^{a2} является водородом; и

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу расщепляет связь W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

149. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме подходящей соли, где

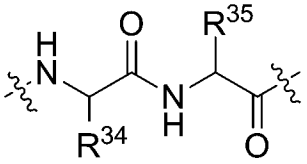
W является Пептидной Расщепляемой Единицей,

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу расщепляет связь W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного

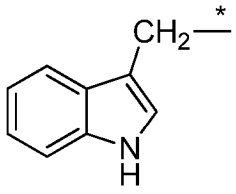
средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

150. Соединение Линкера Лекарственного средства любого из предыдущих вариантов осуществления соединения Линкера Лекарственного средства, в котором W является Пептидной Расщепляемой Единицей, которая состоит из дипептида, где дипептид обеспечивает сайт узнавания регуляторной или лизосомальной протеазы для расщепления указанной протеазой связи W–J' или связи W–NH, когда J' является –NH в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, которое инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

151. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **150**, где W имеет следующую структуру:



где R^{34} является бензилом, метилом, изопропилом, изобутилом, втор–бутилом, –



$CH(OH)CH_3$ или имеет структуру , где звездочка обозначает сайт ковалентного присоединения к дипептидному скелету; и

R^{35} является метилом, $–(CH_2)_4–NH_2$, $–(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $–(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ или $–(CH_2)_2CO_2H$; и

где волнистые линии обозначают положения ковалентного присоединения дипептида в структуре, представляющей соединение Линкера Лекарственного средства.

152. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **151**, где W выбрано из группы, состоящей из –Phe–Lys–, –Val–Ala–, –Val–Lys–, –Ala–Lys–, –Val–Cit–, –Phe–Cit–, –Leu–Cit–, –Ile–Cit–, –Phe–Arg– и –Trp–Cit–, где Cit является цитруллином.

153. Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **95–152**, где A или ее субъединицей является $–L^P(ПЭГ)–$.

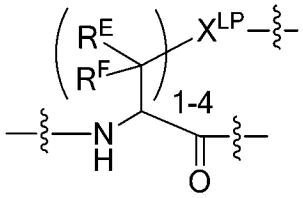
154. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **153**, где $–L^P–$ или ее субъединицей является аминоалкандикарбоновая кислота, диаминоалкановая кислота, замещенная серой алкандикарбоновая кислота, замещенная серой аминоалкановая кислота, диаминоалканол, аминоалкандиол, гидроксил–замещенная алкандикарбоновая кислота, гидроксил–замещенная аминоалкановая кислота или остаток замещенного серой аминоалканол, необязательно замещенный, где замещенная сера

находится в восстановленной или окисленной форме.

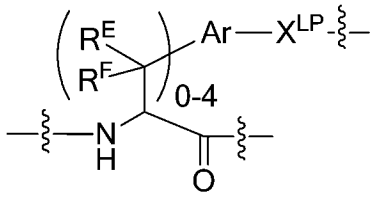
155. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **153**, где $–L^P–$ или ее субъединицей является аминокислотный остаток лизина, аргинина, аспарагина, глутамина, орнитина, цитруллина, цистеина, гомоцистеина, пеницилламина, треонина, серина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты, тирозина, гистидина или триптофана, где аминокислота находится в D– или L–конфигурации.

156. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **153**, где L_P или ее субъединица выбрана из группы, состоящей из лизина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты, цистеина, пеницилламина, серина или треонина в его D–или L– стереохимической конфигурации.

157. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **153**, где $–L^P–$ или ее субъединица имеет следующую структуру Формулы $L^P–1$ или $L^P–2$:



(Формула L^P-1)



(Формула L^P-2)

или его соль, в частности его фармацевтическая приемлемая соль, где

X^{LP} выбран из группы, состоящей из –O–, $–NR^{LP}–$, –S–, –S(=O)–, $–S(=O)_2–$, –C(=O)–, $–C(=O)N(R^{LP})–$, $–N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})–$, $–N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})–$ и $C_3–C_8$ гетероцикло;

где каждый R^{LP} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного $C_1–C_6$ алкила, или два из R^{LP} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, и их промежуточные атомы определяют $C_5–C_6$ гетероцикло, и любые оставшиеся R^{LP} являются такими, как определено ранее;

Ar является $C_6–C_{10}$ ариленом или $C_5–C_{10}$ гетероариленом, необязательно замещенным;

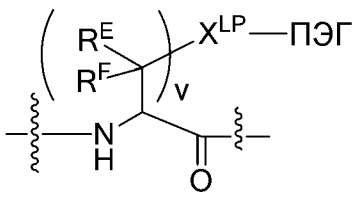
каждый R^E и R^F независимо выбран из группы, состоящей из –H, необязательно замещенного $C_1–C_6$ алкила, необязательно замещенного $C_2–C_6$ алкилена, необязательно замещенного $C_6–C_{10}$ арилена и необязательно замещенного $C_5–C_{10}$ гетероарилена,

или R^E и R^F вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный спиро $C_3–C_6$ карбоцикло, или R^E и R^F от смежных атомов углерода вместе с этими атомами и любыми промежуточными атомами углерода определяют необязательно замещенный $C_5–C_6$ карбоцикло, и любые оставшиеся R^E и R^F являются такими, как определено ранее; и

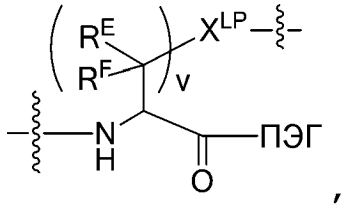
где одна из волнистых линий обозначает сайт ковалентного присоединения ПЭГ Единицы, а другие волнистые линии обозначают ковалентное присоединение Формулы $L^P–1$ или Формулы $L^P–2$ в структуре, представляющей соединение Линкера Лекарственного средства.

158. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **153**,

где –L^P(ПЭГ)– имеет следующую структуру Формулы L^P–3 или Формулы L^P–4:



(Формула L^P-3)



(Формула L^P-4)

или его соль, в частности его фармацевтическая приемлемая соль, где

где подстрочный индекс v является целым числом в пределах от 1 до 4;

X^{LP} выбран из группы, состоящей из –O–, –NR^{LP}–, –S–, –S(=O)–, –$S(=O)_2$–, –C(=O)–, –C(=O)N(R^{LP})–, –N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})–, –N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})– и C_3–C_8 гетероцикло;

где каждый R^{LP} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, или два из R^{LP} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, и их промежуточные атомы определяют C_5–C_6 гетероцикло, и любые оставшиеся R^{LP} являются такими, как определено ранее;

Ar является C_6–C_{10} ариленом или C_5–C_{10} гетероариленом, необязательно замещенным;

каждый R^E и R^F независимо выбран из группы, состоящей из –H, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_2–C_6 алкилена, необязательно замещенного C_6–C_{10} арилена и необязательно замещенного C_5–C_{10} гетероарилена,

или R^E и R^F вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C_3–C_6 карбоцикло, или R^E и R^F от смежных атомов углерода вместе с этими атомами и любыми промежуточными атомами углерода определяют необязательно замещенный C_5–C_6 карбоцикло, и любые оставшиеся R^E и R^F являются такими, как определено ранее, или

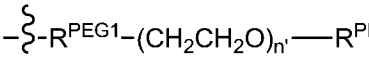
где боковая цепь –[C(R^E)(R^F)]$_v$–X^{LP}– представлена боковой цепью природной или неприродной аминокислоты; и

где одна из волнистых линий обозначает сайт ковалентного присоединения ПЭГ Единицы, а другие волнистые линии обозначают ковалентное присоединение Формулы L^P–1 или Формулы L^P–2 в структуре, представляющей соединение Линкера Лекарственного средства.

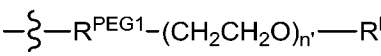
159. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **157** или **158**, где R^E и R^F независимо выбраны из группы, состоящей из –H и –C_1–C_4 алкила.

160. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **157**, **158** или **159**, где X^{LP} выбран из группы, состоящей из –O–, –NH, –S– и –C(=O)–.

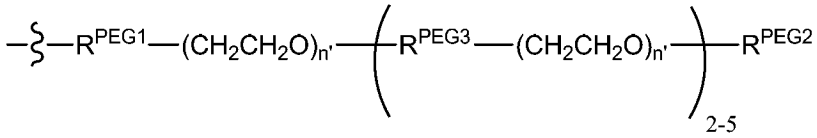
161. Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **153–160**, где ПЭГ имеет структуру, выбранную из группы, состоящей из:



,



и



где волнистая линия обозначает сайт присоединения к X^{LP} Параллельной Соединительной Единицы (L_P);

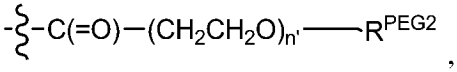
подстрочный индекс n' независимо изменяется в пределах от 1 до 72;

R^{PEG1} является необязательной Присоединительной Единицей ПЭГ;

R^{PEG2} является Кэпирующей Единицей ПЭГ; и

R^{PEG3} является Связывающей Единицей ПЭГ.

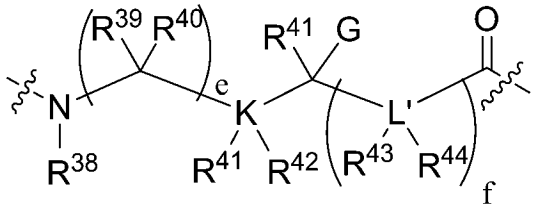
162. Соединение Линкера лекарственного средства любого из вариантов осуществления **157–160**, где $–X^{LP}–$ПЭГ имеет следующую структуру:



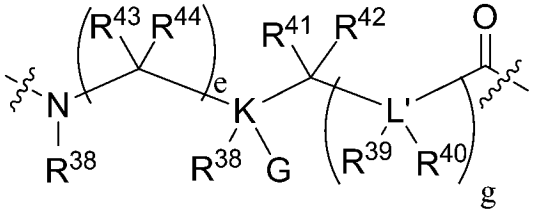
,

где подстрочный индекс n' равен 8, 12 или 24, и R^{PEG2} является H или $–CH_3$.

163. Соединение Линкера Лекарственного средства любого из вариантов осуществления **95–152**, где A или ее субъединица имеет следующую структуру формулы (3) или формулы (4):



(3)



(4)

,

где волнистые линии указывают ковалентное присоединение в структуре композиции;

где K и L' независимо являются C, N, O или S, при условии, что, когда K или L' являются O или S, R^{41} и R^{42} на K или R^{43} и R^{44} на L' отсутствуют, и когда K или L' являются N, один из R^{41}, R^{42} на K или один из R^{42}, R^{43} на L' отсутствует, и при условии, что два смежных L' независимо не выбраны как N, O, или S;

где подстрочные индексы e и f являются независимо выбранными целыми числами, которые изменяются в пределах от 0 до 12, и подстрочный индекс g является целым числом в пределах от 1 до 12;

где G является водородом, необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, –OH, $–OR^{PR}$, $–CO_2H$, CO_2R^{PR}, где R^{PR} является подходящей защитной группой, или

G является $–N(R^{PR})(R^{PR})$, где R^{PR} независимо являются защитной группой, или R^{PR} вместе образуют подходящую защитную группу, или

G является $–N(R^{45})(R^{46})$, где один из R^{45}, R^{46} является водородом или R^{PR}, где R^{PR} является подходящей защитной группой, а другой является водородом или необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом;

где R^{38} является водородом или необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом;

R^{39}–R^{44} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила, или

R^{39}, R^{40} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, или R^{41}, R^{42} вместе с K, к которому они присоединены, когда K является атомом углерода, определяют C_3–C_6 карбоцикло, и R^{41}–R^{44} являются такими, как определено в настоящем документе,

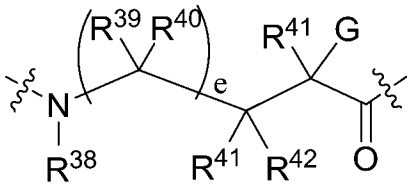
или R^{43}, R^{44} вместе с L', к которому они присоединены, когда L' является атомом углерода, определяют C_3–C_6 карбоцикло, и R^{39}–R^{42} являются такими, как определено в настоящем документе,

или R^{40} и R^{41}, или R^{40} и R^{43}, или R^{41} и R^{43} вместе с атомом углерода или гетероатомом, к которому они присоединены, и атомами, расположенными между этими атомами углерода и/или гетероатомами, определяют C_5–C_6 карбоцикло или C_5–C_6 гетероцикло, и R^{39}, R^{44} и остальные R^{40}–R^{43} являются такими, как определено в настоящем документе,

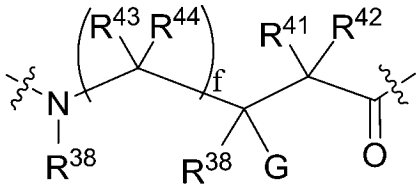
при условии, что, когда K является O или S, R^{41} и R^{42} отсутствуют, и когда K является N, один из R^{41}, R^{42} отсутствует, и когда L' является O или S, R^{43} и R^{44} отсутствуют, и когда L' является N, один из R^{43}, R^{44} отсутствует, или

A или ее субъединица является альфа–амино, бета–амино или другим аминосодержащим кислотным остатком.

164. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **163**, где формула (3) или формула (4) имеет следующую структуру формулы (3a) или формулы (4a):



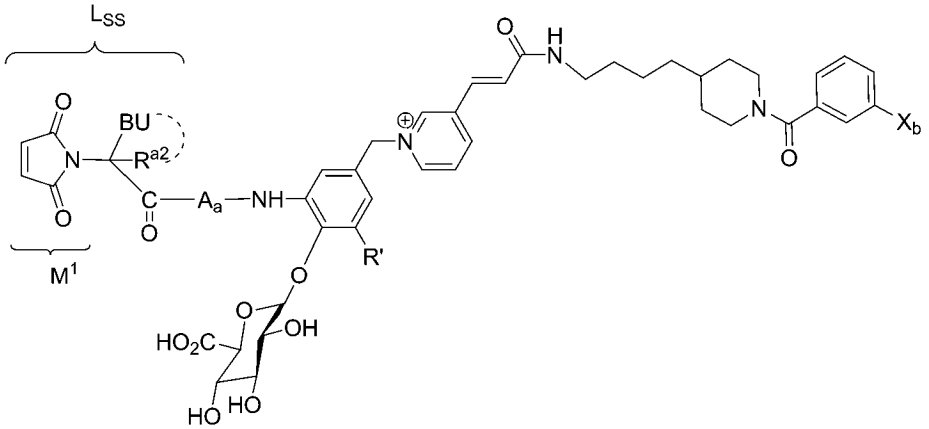
(3a),



(4a),

где подстрочные индексы e и f независимо являются 0 или 1.

165. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

основная функциональная группа BU необязательно протонирована, или ее основный атом азота необязательно защищен;

подстрочный индекс a равен 1, и A является аминокислотным остатком;

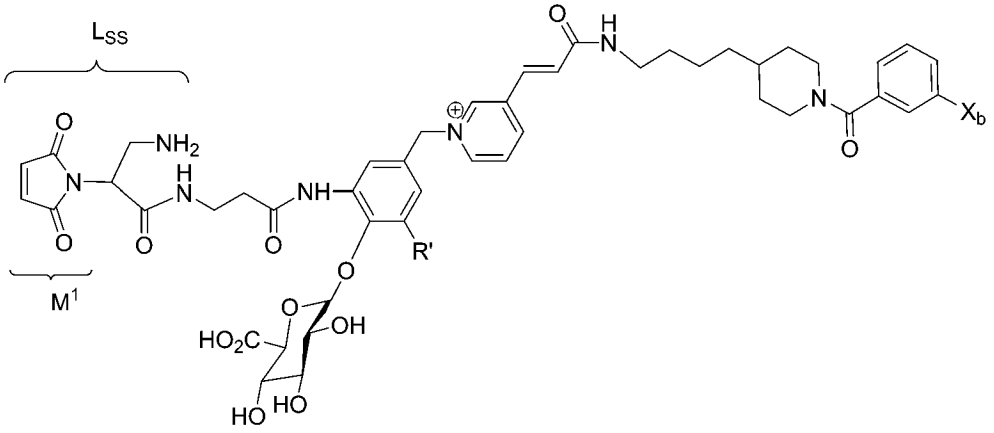
BU является ациклической Основной Единицей, при этом пунктирная кривая линия отсутствует, и R^{a2} является водородом, или

BU вместе с R^{a2} в качестве C_1–C_6 алкила и атомом углерода, к которому они присоединены, определяет циклическую Основную Единицу, при этом пунктирная кривая линия присутствует; и

R' является водородом или $–NO_2$; и

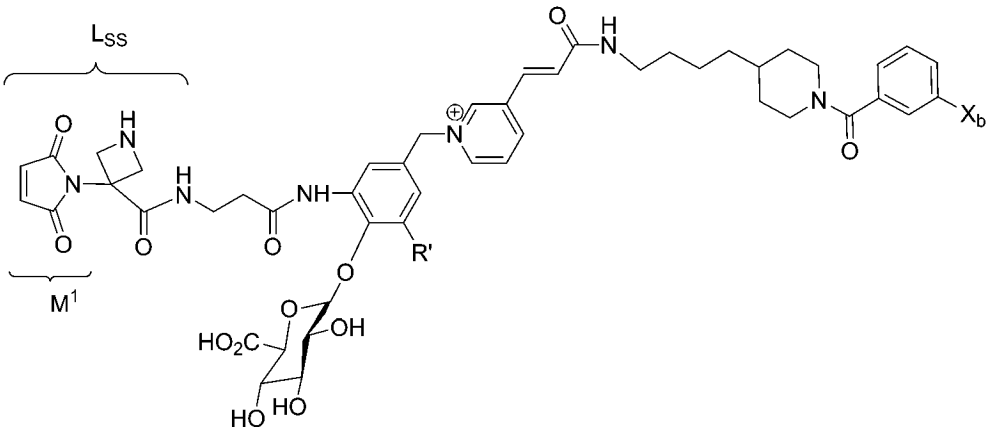
X^b является –H, –OH или $–NH_2$.

166. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где основная функциональная группа L_{SS} необязательно протонирована, или ее основный атом азота необязательно защищен.

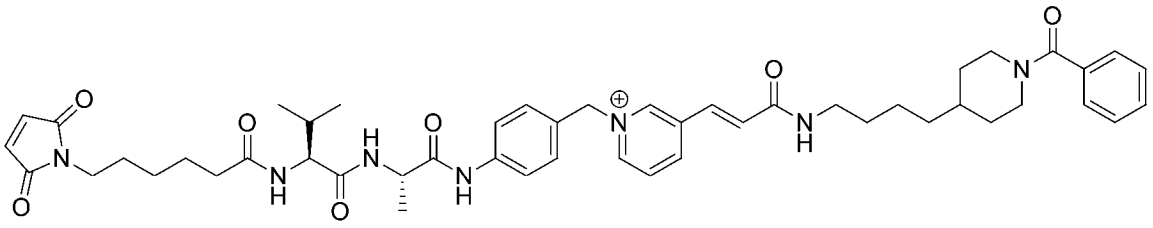
167. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где основная функциональная группа L_{SS} необязательно протонирована, или ее основный атом азота необязательно защищен.

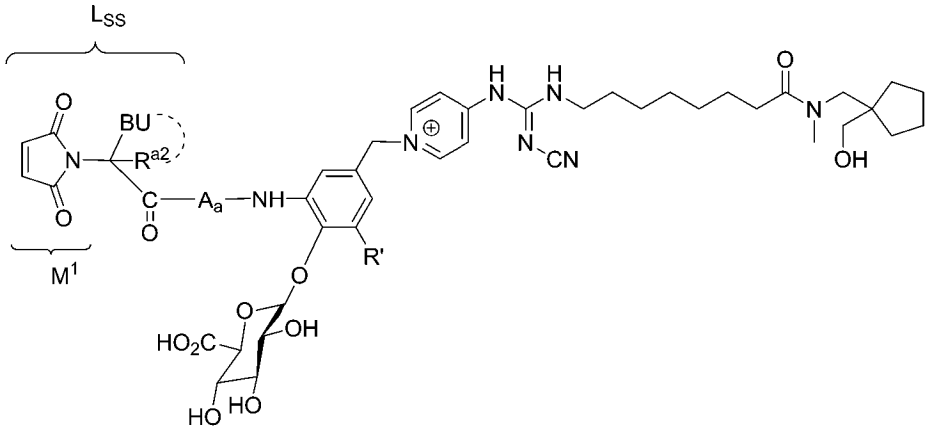
168. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**,

где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли.

169. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, где основная функциональная группа BU необязательно протонирована, или ее основный атом азота необязательно защищен;

подстрочный индекс a равен 1, и A является аминокислотным остатком;

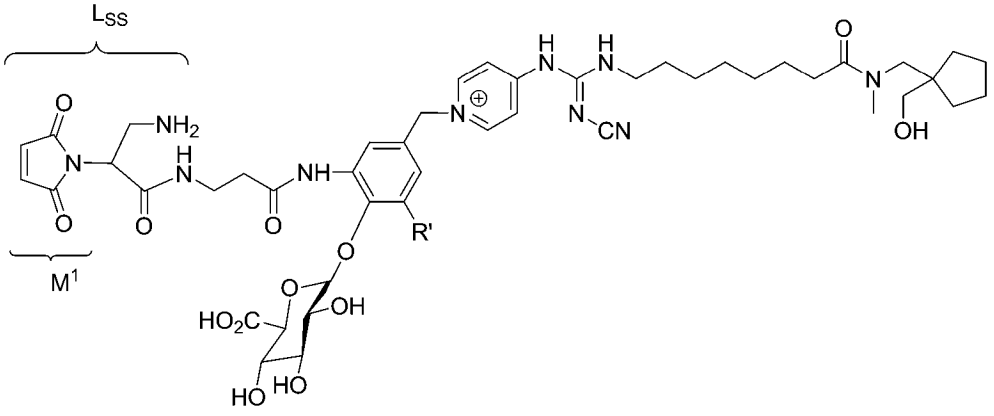
BU является ациклической Основной Единицей, при этом пунктирная кривая линия отсутствует, и R^{a2} является водородом, или

BU вместе с R^{a2} в качестве C_1–C_6 алкила и атомом углерода, к которому они присоединены, определяет циклическую Основную Единицу, при этом пунктирная кривая линия присутствует; и

R' является водородом или $–NO_2$; и

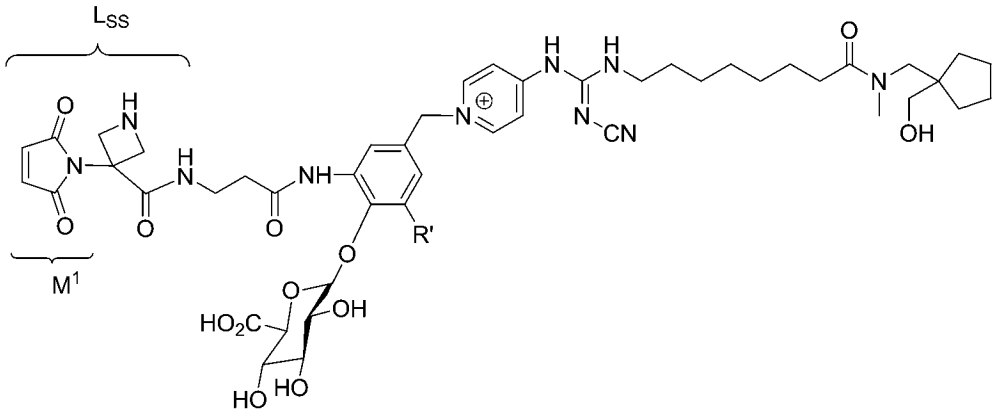
X^b является –H, –OH или $–NH_2$.

170. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



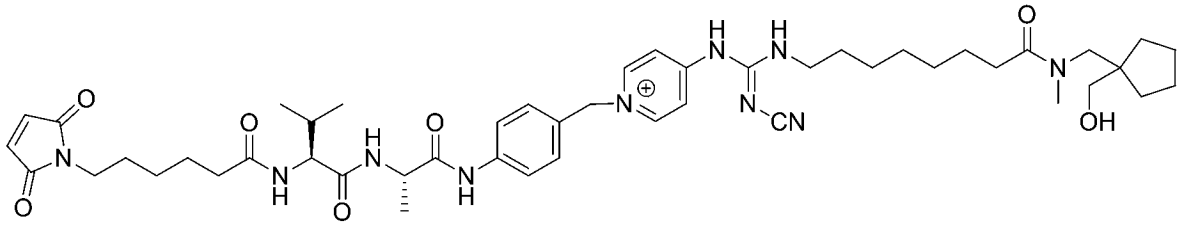
в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где основный атом азота L_{SS} необязательно протонирован или защищен.

171. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где основный атом азота L_{SS} необязательно протонирован или защищен.

172. Соединение Линкера Лекарственного средства варианта осуществления **132**, где соединение представлено следующей структурой(ами):



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли.

ПРИМЕРЫ

[0889] **Общая информация**. Все доступные в продаже безводные растворители использовали без дополнительной очистки. Хроматографию на силикагеле проводили на системе очистки Biotage Isolera One flash (Charlotte, NC). СВЭЖХ–МС выполняли на масс–спектрометре Waters Xevo G2 ToF, подключенном к системе Waters Acquity H–Class Ultra Performance LC, оснащенной обращенно–фазовой колонкой Acquity UPLC BEH C18 2,1×50 мм, 1,7 мкм. Кислотная подвижная фаза (0,1% муравьиная кислота) состояла из градиента ацетонитрила от 3 до 95% в воде за 1,43 мин (скорость потока=0,7 мл/мин) с возвратом к исходным условиям за 0,36 мин. Препаративную ВЭЖХ проводили на системе подачи растворителя Waters 2545, оснащенной детектором Waters 2998 PDA. Продукты очищали на обращенно–фазовой колонке C12 Phenomenex Synergi (диаметр 10,0–50 мм, длина 250 мм, 4 мкм, 80 Å) при элюировании 0,05% трифторуксусной кислотой в воде (растворитель A) и 0,05% трифторуксусной кислотой в ацетонитриле (растворитель B). Методы очистки обычно состояли из линейных градиентов растворителя A к растворителю B с постепенным повышением концентрации от 5% растворителя B до 95% растворителя B; скорость потока изменялась в зависимости от диаметра колонки. Данные ЯМР–спектров регистрировали на спектрометре Varian

Mercury 400 МГц. Константы взаимодействия (J) указаны в Герцах.

[0890] **Получение фермента NAMPT**. NAMPT, содержащий С–концевую 6×His метку, экспрессировали в E. coli при использовании вектора pET28a (Novagen). Белок очищали с помощью никель–афинной хроматографии, затем буфер заменяли на 50 мМ Трис, 100 мМ NaCl, pH 7, и подвергали мгновенному замораживанию.

[0891] **Флуоресцентный поляризационный анализ**. Молекулу флуоресцентного зонда для использования в анализе FP получали в реакции (E)–N–(4–(1–(4–(2–гидроксиэтокси)бензоил)пиперидин–4–ил)бутил)–3–(пиридин–3–ил)акриламида с диацетатом флуоресцеин–5–карбонилазида (посредством перегруппировки Курциуса) с последующим омылением ацетатных групп, как описано в Примере 20. Анализы проводили в 384–луночном планшете в 30 мкл на лунку. Буфер для анализа состоял из 50 мМ HEPES, 50 мМ KCl, 5 мМ $MgCl_2$, 125 мкМ АТФ, 0,5 мМ бета–меркаптоэтанола и 0,005% BSA. NAMPT использовали в концентрации 120 нМ, а молекулу флуоресцентного зонда в концентрации 30 нМ. Тестируемые изделия добавляли в серийных разведениях от ~1000 нМ до 0,5 нМ. После инкубирования при комнатной температуре в течение 4 часов поляризацию флуоресценции измеряли на планшетном анализаторе Envision. Подбор кривой выполняли в GraphPad Prism с использованием 4–параметрической модели зависимости эффекта от логарифма (концентрации ингибитора).

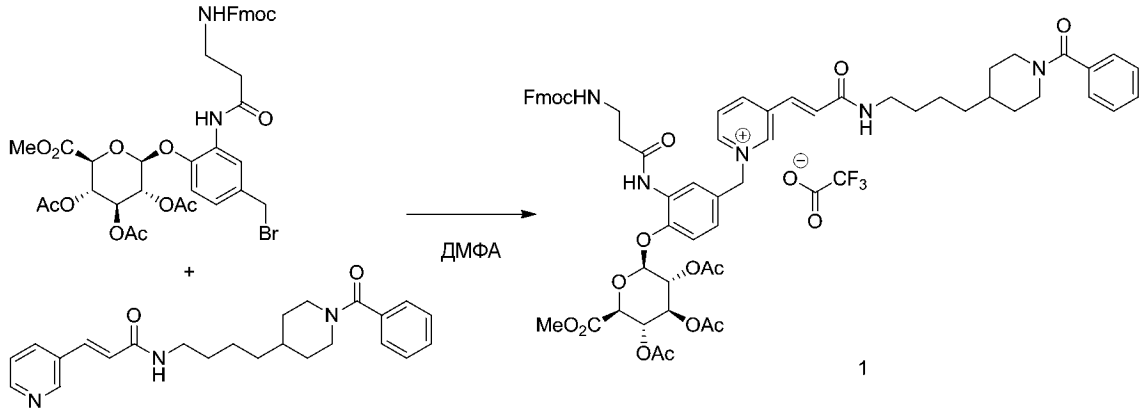
[0892] **Анализы НАД in vitro**: Клетки, культивируемые в лог–фазе роста, сеяли на 24 ч в 96–луночные планшеты, содержащие 150 мкл RPMI 1640 с добавкой 20% FBS. Серийные разведения свободных лекарственных соединений или конъюгатов антитело–лекарственное средство в средах для культивирования клеток приготавливали в 4× рабочих концентрациях; в 96–луночные планшеты добавляли по 50 мкл каждого разведения. После добавления ADC клетки инкубировали с тестируемыми соединениями в течение 2–4 дней при 37°C. Уровни НАД оценивали при использовании NAD–Glo™ (Promega, Madison, WI) и измеряли люминесценцию на планшетном анализаторе. Значение IC_{50} определяли в данном анализе как концентрацию, которая приводит к снижению уровня НАД на 50% по сравнению с необработанными контролями.

[0893] **Анализы цитотоксичности in vitro**: Клетки, культивируемые в лог–фазе роста, сеяли на 24 ч в 96–луночные планшеты, содержащие 150 мкл RPMI 1640 с добавкой 20% FBS. Серийные разведения свободных лекарственных соединений или конъюгатов антитело–лекарственное средство в средах для культивирования клеток приготавливали в 4× рабочих концентрациях; в 96–луночные планшеты добавляли по 50 мкл каждого разведения. После добавления ADC клетки инкубировали с тестируемыми соединениями в течение 4 дней при 37°C. Через 96 ч ингибирование роста оценивали с помощью CellTiter–Glo™ (Promega, Madison, WI) и измеряли люминесценцию на планшетном анализаторе. Значение IC_{50} определяли в данном анализе как концентрацию, которая приводит к снижению роста клеток на 50% по сравнению с необработанными контролями.

[0894] **Ксенотрансплантатные модели in vivo.** Все эксперименты проводили в соответствии с рекомендациями Комитета по содержанию и использованию лабораторных

животных в исследовательском центре, полностью аккредитованном Ассоциацией по оценке и аккредитации условий содержания лабораторных животных. Эксперименты по оценке эффективности проводили на модели лимфомы Ходжкина L540cy. Опухолевые клетки в виде клеточной суспензии имплантировали подкожно мышам с ТКИД иммунодефицитом. В процессе приживления опухоли мышей рандомизировали в группы исследования (по 5 мышей в группе), когда средний объем опухоли достигал примерно 100 мм^3. ADC или контроли вводили однократно путем внутрибрюшинной инъекции. Объем опухоли в зависимости от времени определяли по формуле (L×W^2)/2. Животных усыпляли, когда объем опухолей достигал 750 мм^3. Мышей, демонстрировавших длительную регрессию, умерщвляли через 10–12 недель после имплантации

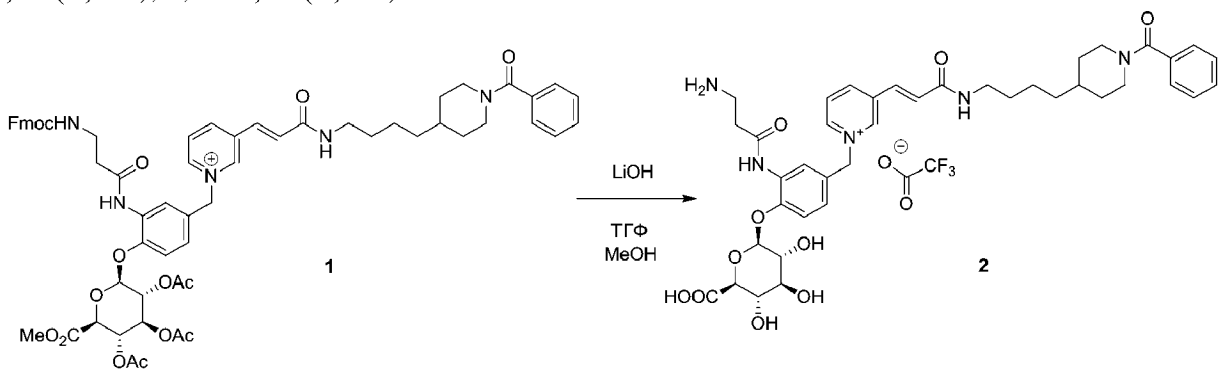
[0895] **Получение соединений Линкера кватернизированного NAMPT Лекарственного средства**.



[0896] **Пример 1**. 2,2,2–*Трифторацетат 1*–(3–(3–((((9H–*флуорен*–9–*ил*)*метокси*)*карбонил*)*амино*)–*пропанамидо*)–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–3,4,5–*триацетокси*–6–(*метоксикарбонил*)–*тетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил*)*окси*)*бензил*)–3–((E)–3–((4–(1–*бензоилпиперидин*–4–*ил*)*бутил*)*амино*)–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил*)*пиридин*–1–*ия* (**1**):

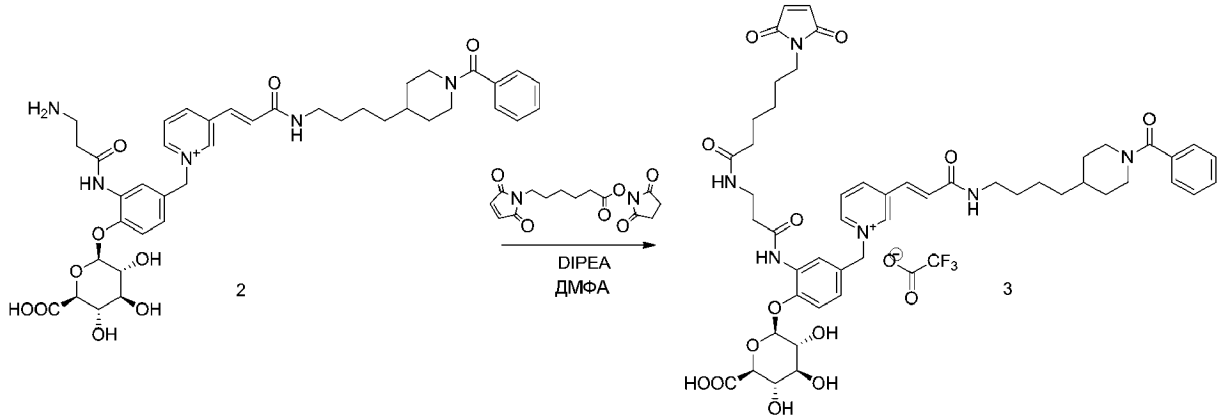
[0897] Триацетат (2S,3R,4S,5S,6S)–2–(2–(3–((((9H–флуорен–9–ил)метокси)карбонил)амино)–пропанамидо)–4–(бромметил)фенокси)–6–(метоксикарбонил)тетрагидро–2H–пиран–3,4,5–триила (16 мг, 0,02 ммоль) и соединение ингибитор NAMP (E)–N–(4–(1–бензоилпиперидин–4–ил)бутил)–3–(пиридин–3–ил)акриламид (7,7 мг, 0,02 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (200 мкл) и нагревали при 55°C в течение 4 часов. Вводимый в качестве кватернизационного агента бензилбромид получали согласно методике Mol. Cancer Ther. (2016) **15**(5):938–945, описание которой прямо включено в настоящий документ посредством отсылки. Соединение ингибитор NAMPT получали согласно методике Схемы 1 (R=H), реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (15,0 мг, 0,013 ммоль, 68%). ЖХМС: t_R=0,96 мин; m/z=953,5 $[M]^+$. ^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d_6) δ 9,48 (с, 1H), 9,09 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,75 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,40 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=8,2, 6,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=7,6, 1,1 Гц, 2H), 7,68 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,55 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,46–7,41 (м, 3H), 7,41–7,33 (м, 5H), 7,33–7,26 (м, 2H), 7,15 (д,

J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J=15,8 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,49 (т, J=9,7 Гц, 1H), 5,19 (дд, J=9,7, 7,9 Гц, 1H), 5,05 (т, J=9,8 Гц, 1H), 4,74 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,52–4,39 (м, 1H), 4,33–4,25 (м, 2H), 4,21 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,62 (д, J=1,1 Гц, 3H), 3,53 (с, 1H), 3,27 (к, J=6,8 Гц, 2H), 3,19 (к, J=6,6 Гц, 2H), 2,98 (с, 1H), 2,71 (д, J=7,1 Гц, 1H), 2,53 (с, 2H), 2,01 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,72 (д, J=12,4 Гц, 1H), 1,58 (с, 1H), 1,51–1,38 (м, 3H), 1,37–1,18 (м, 5H), 1,13–0,93 (м, 2H).



[0898] **Пример 2**. 2,2,2–*Трифторацетат 1*–(3–(3–*аминопропанамидо)*–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–*карбокси*–3,4,5–*тригидрокситетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–3–((E)–3–((4–(1–*бензоилпиперидин*–4–*ил)бутил)амино)*–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил)пиридин*–1–*ия* (**2**):

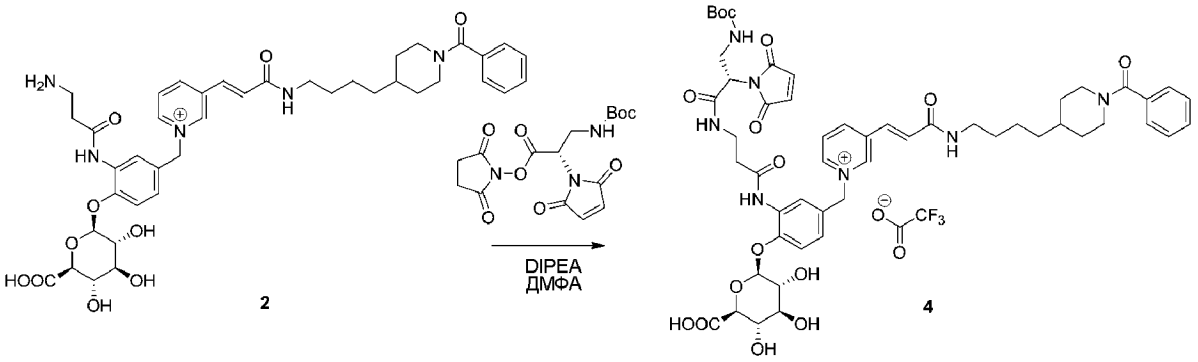
[0899] Соединение **1** (5,4 мг, 4,8 мкмоль) растворяли в смеси 1:1 MeOH и ТГФ (400 мкл). Раствор охлаждали на льду, после чего добавляли раствор LiOH (0,2 М, 240 мкл, 48 мкмоль). Реакцию перемешивали на льду в течение 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры. Через 4 часа реакцию подкисляли каплей уксусной кислоты, затем разбавляли ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (3,6 мг, 4,7 мкмоль, 98%). ЖХМС: t_R=0,83 мин; m/z=760,4 $[M]^+$.



[0900] **Пример 3**. 2,2,2–*Трифторацетат 3*–((E)–3–((4–(1–*бензоилпиперидин*–4–*ил)бутил)амино)*–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил)*–1–(4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–*карбокси*–3,4,5–*тригидрокситетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)*–3–(3–(6–(2,5–*диоксо*–2,5–*дигидро*–1H–*пиррол*–1–*ил)гексанамидо)пропанамидо)бензил)пиридин*–1–*ия* (**3**):

[0901] 2,5–Диоксопирролидин–1–ил–6–(2,5–диоксо–2,5–дигидро–1H–пиррол–1–ил)гексаноат (1,6 мг, 5,2 мкмоль) растворяли в ДМФА (100 мкл). Полученный раствор добавляли к соединению **2** (3,6 мг, 4,7 мкмоль), после чего добавляли DIPEA (2,5 мкл, 14

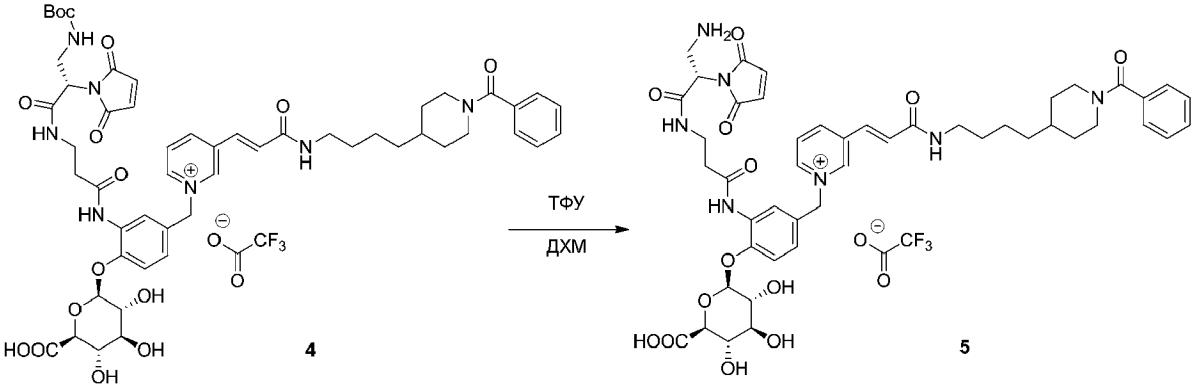
мкмоль). Реакцию тщательно перемешивали, затем инкубировали при комнатной температуре в течение 90 мин. Реакцию разбавляли ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (2,7 мг, 2,8 мкмоль, 60%), обозначенного как mc–GlucQ–FK866. ЖХМС: t_R=0,96 мин; m/z=953,5 $[M]^+$.



2 4

[0902] **Пример 4**. 2,2,2–*Трифторацетат* 3–((E)–3–((4–(1–*бензоилпиперидин*–4–*ил*)*бутил*)*амино*)–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил*)–1–(3–(3–((S)–3–*((трет*–*бутоксикарбонил*)*амино*)–2–(2,5–*диоксо*–2,5–*дигидро*–1H–*пиррол*–1–*ил*)*пропанамидо*)*пропанамидо*)–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–*карбокси*–3,4,5–*тригидрокситетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил*)*окси*)*бензил*)*пиридин*–1–*ия* (**4**):

[0903] Соединение **2** (8,9 мг, 0,009 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (500 мкл), после чего добавляли DIPEA (4,7 мкл). Затем добавляли 2,5–диоксопирролидин–1–ил–(S)–3–((трет–бутоксикарбонил)амино)–2–(2,5–диоксо–2,5–дигидро–1H–пиррол–1–ил)пропаноат (5,2 мг, 0,014 ммоль) в безводном ДМФА (100 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Через 2 часа реакцию подкисляли HOAc (5 мкл), разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (8,9 мг, 0,008 ммоль, 86,6%). ЖХМС: t_R=1,47 мин; m/z=1026,40 $[M]^+$.

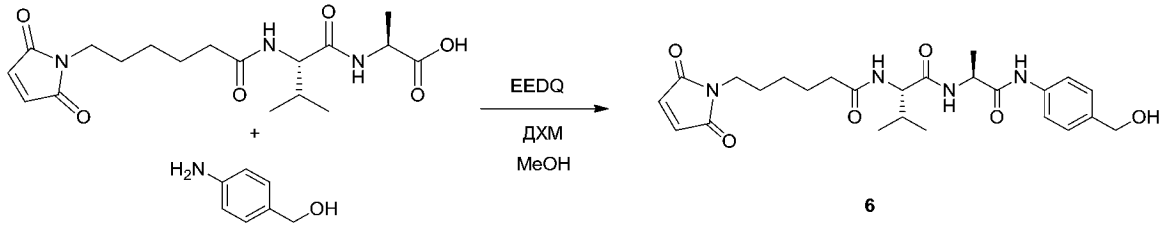


4 5

[0904] **Пример 5**. 2,2,2–*Трифторацетат 1*–(3–(3–((S)–3–*амино*–2–(2,5–*диоксо*–2,5–*дигидро*–1H–*пиррол*–1–*ил*)*пропанамидо*)–*пропанамидо*)–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–*карбокси*–3,4,5–*тригидрокси*–*тетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил*)*окси*)*бензил*)–3–((E)–3–((4–(1–*бензоилпиперидин*–4–*ил*)*бутил*)*амино*)–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил*)*пиридин*–1–*ия* (**5**):

[0905] Соединение **4** (8,9 мг, 0,008 ммоль) суспендировали в ДХМ (300 мкл) и добавляли ТФУ (60 мкл). После добавления ТФУ реакционная смесь становилась

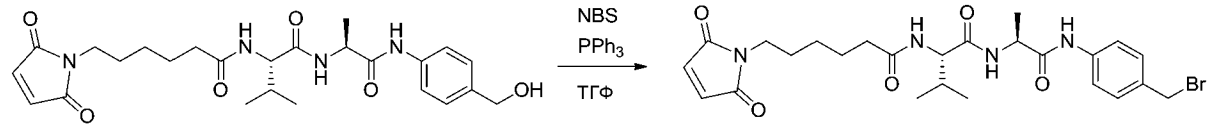
гомогенной. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Через 1 час растворитель удаляли в вакууме, разбавляли неочищенный продукт ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ, с получением указанного в заголовке соединения, обозначенного как MDPr–GlucQ–FK866 (8,9 мг, 0,008 ммоль, 98,8%). ЖХМС: t_R=1,16 мин; m/z=926,27 $[M]^+$.



6

[0906] **Пример 6**. 6–(2,5–*диоксо*–2,5–*дигидро*–1H–*пиррол*–1–*ил)*–N–((S)–1–(((S)–1–((4–*(гидроксиметил)фенил)амино)*–1–*оксопропан*–2–*ил)амино)*–3–*метил*–1–*оксобутан*–2–*ил)гексанамид* (**6**):

[0907] В круглодонную колбу добавляли (6–(2,5–диоксо–2,5–дигидро–1H–пиррол–1–ил)гексаноил)–L–валил–L–аланин (500 мг, 1,31 ммоль) и (4–аминофенил)метанол (170 мг, 1,38 ммоль). Добавляли безводный ДХМ (5 мл) и безводный MeOH (500 мкл) и перемешивали для растворения твердых веществ. Добавляли EEDQ (357 мг, 1,44 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение ночи. Реакционные растворители удаляли в вакууме и очищали неочищенный материал с помощью хроматографии на силикагеле (3–10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (579 мг, 91%). ЖХМС: t_R=0,95 мин; m/z=973,7 $[M+H]^+$. ^{1}H–ЯМР (400 МГц, Метанол–d_4+$CDCl_3$) δ 7,59–7,51 (м, 2H), 7,33–7,25 (м, 2H), 6,78 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,48 (к, J=7,1 Гц, 1H), 4,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,48 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,32–2,21 (м, 2H), 2,17–2,00 (м, J=6,7 Гц, 1H), 1,70–1,52 (м, 4H), 1,44 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,37–1,24 (м, 2H), 0,98 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,96 (д, J=6,7 Гц, 3H).

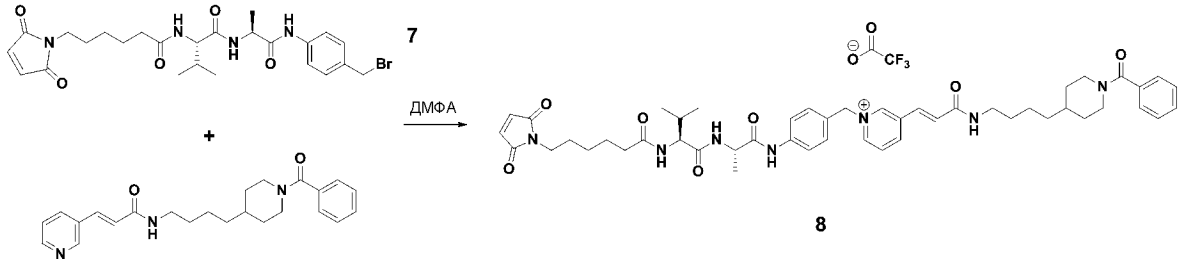


6 7

[0908] **Пример 7**: N–((S)–1–(((S)–1–((4–*(бромметил)фенил)–амино)*–1–*оксопропан*–2–*ил)амино)*–3–*метил*–1–*оксобутан*–2–*ил)*–6–(2,5–*диоксо*–2,5–*дигидро*–1H–*пиррол*–1–*ил)гексанамид* (**7**):

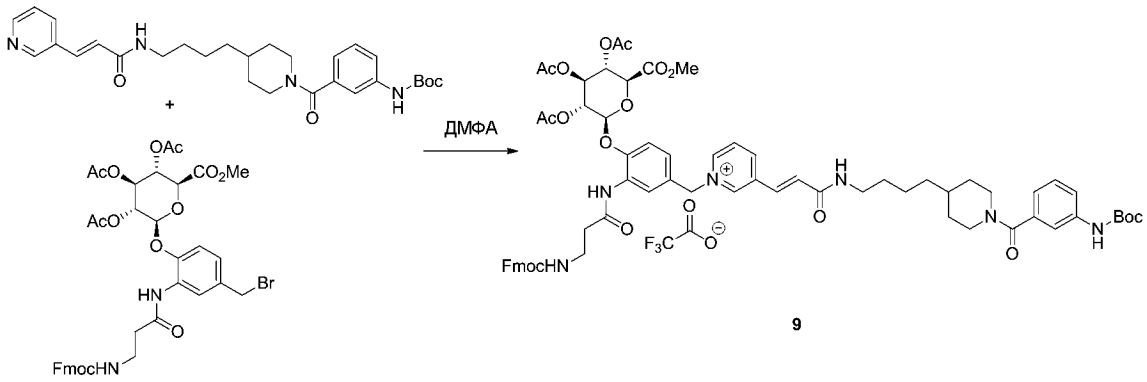
[0909] Соединение **6** (73,3 мг, 0,15 ммоль) и трифенилфосфин (59,3 мг, 0,23 ммоль) суспендировали в ТГФ (1,5 мл) и быстро обрабатывали ультразвуком. Добавляли NBS (40,2 мг, 0,23 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре. Через 3 часа добавляли дополнительные порции трифенилфосфина (59,3 мг, 0,23 ммоль) и NBS (40,2 мг, 0,23 ммоль). Через 4 часа реакцию непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (2–10% MeOH в ДХМ). Фракции, содержащие соединение 7, также показали примесь трифенилфосфиноксида; их объединяли и выпаривали с

получением содержащего примеси препарата указанного в заголовке соединения (63 мг), которое использовали без дополнительной очистки.



[0910] **Пример 8**. 2,2,2–*Трифторацетат 3*–((E)–3–((4–(1–*бензоилпиперидин*–4–*ил)бутил)амино)*–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил)*–1–(4–((S)–2–((S)–2–(6–(2,5–*диоксо*–2,5–*дигидро*–1H–*пиррол*–1–*ил)гексанамидо)*–3–*метилбутанамидо)пропанамидо)бензил)пиридин*–1–*ия* (**8**):

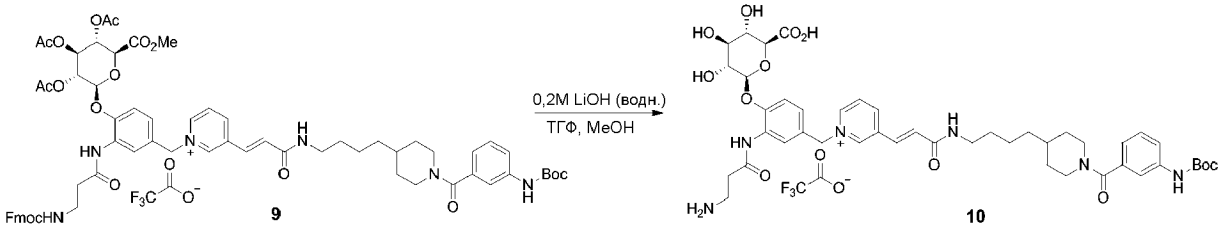
[0911] Содержащий примеси препарат соединения **7** получали в виде раствора в ДМФА (20 мг/мл). (E)–N–(4–(1–бензоилпиперидин–4–ил)бутил)–3–(пиридин–3–ил)акриламид (5,0 мг, 0,013 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (150 мкл) и добавляли 300 мкл раствора соединения **7**. Реакцию нагревали при 45°C. Через час ЖХМС показала полное расходование соединения **7**, при этом обнаруживали остаточное количество пиридинового компонента. Добавляли еще 20 мкл раствора соединения **7**. Через 30 мин реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения, обозначенного как mc–val–ala–PABQ–FK866 (4,9 мг, 0,006 ммоль, 45%). ЖХМС: t_R=1,09 мин; m/z=860,5 $[M]^+$.



[0912] **Пример 9**. 2,2,2–*Трифторацетат 1*–(3–(3–((((9H–*флуорен*–9–*ил)метокси)карбонил)амино)–*пропанамидо)*–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–3,4,5–*триацетокси*–6–*(метоксикарбонил)–тетрагидро*–2H–*тиран*–2–*ил)окси)бензил)*–3–((E)–3–((4–(1–(3–*((трет–бутоксикарбонил)амино)бензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)амино)*–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил)тиридин*–1–*ия* (**9**):

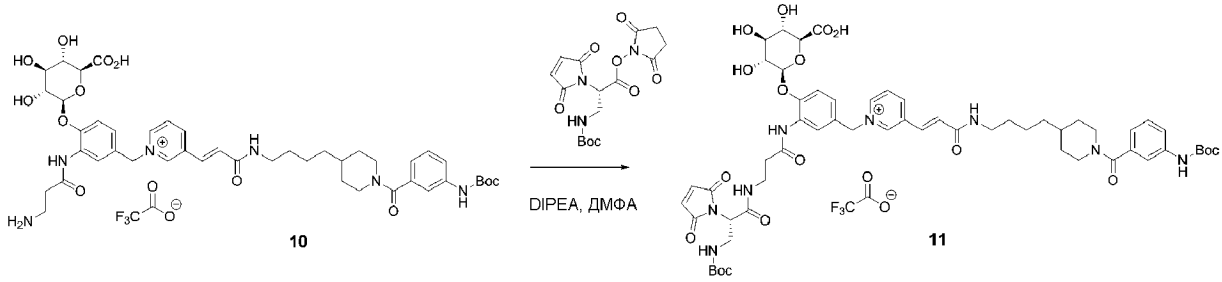
[0913] (2S,3R,4S,5S,6S)–2–(2–(3–((((9H–флуорен–9–ил)метокси)карбонил)амино)–пропанамидо)–4–(бромметил)фенокси)–6–(метоксикарбонил)тетрагидро–2H–пиран–3,4,5–триил–триацетат (100 мг, 0,123 ммоль) и трет–бутил–(E)–(3–(4–(4–(3–(пиридин–3–ил)акриламидо)бутил)пиперидин–1–карбонил)фенил)карбамат (52 мг, 0,103 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (800 мкл) и нагревали реакцию до 55°C в течение 3 часов.

Вводимый в качестве кватернизационного агента бензилбромид получали согласно методике Mol. Cancer Ther. (2016) **15**(5): 938–945, описание которой прямо включено в настоящий документ посредством отсылки. Через 3 часа реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (106,2 мг, 0,079 ммоль, 76,6%). ЖХМС: t_R=2,02 мин; m/z=1237,82 $[M]^+$.



[0914] **Пример 10**. 2,2,2–*Трифторацетат 1*–(3–(3–*аминопропанамидо)*–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–*карбокси*–3,4,5–*тригидрокситетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–3–((E)–3–((4–(1–(3–*((трет*–*бутоксикарбонил)амино)бензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)амино)*–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил)пиридин*–1–*ия* (**10**):

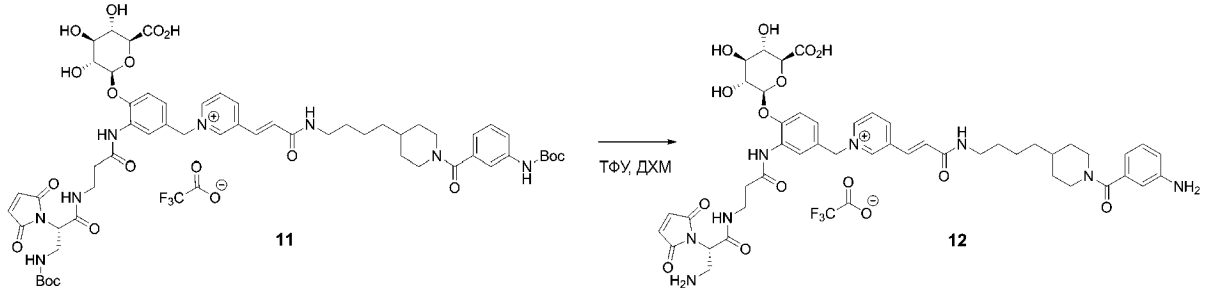
[0915] Соединение **9** (45,5 мг, 0,037 ммоль) растворяли в смеси 1:1 MeOH и ТГФ (1,8 мл). Раствор охлаждали на льду, после чего добавляли раствор LiOH (0,2 М, 1,8 мл, 0,37 ммоль). Реакцию перемешивали на льду в течение 40 мин, затем нагревали до комнатной температуры. Через 4 часа реакцию подкисляли каплей уксусной кислоты, затем разбавляли ДМСО и водой и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (19,2 мг, 0,022 ммоль, 59,7%). ЖХМС: t_R=1,39 мин; m/z=875,43 $[M]^+$.



[0916] **Пример 11**. 2,2,2–*Трифторацетат 1*–(3–(3–((S)–3–*((трет*–*бутоксикарбонил)амино)*–2–(2,5–*диоксо*–2,5–*дигидро*–1H–*пиррол*–1–*ил)пропанамидо)пропанамидо)*–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–*карбокси*–3,4,5–*тригидрокситетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–3–((E)–3–((4–(1–(3–*((трет*–*бутоксикарбонил)амино)бензоил)*–*пиперидин*–4–*ил)бутил)амино)*–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил)пиридин*–1–*ия* (**11**):

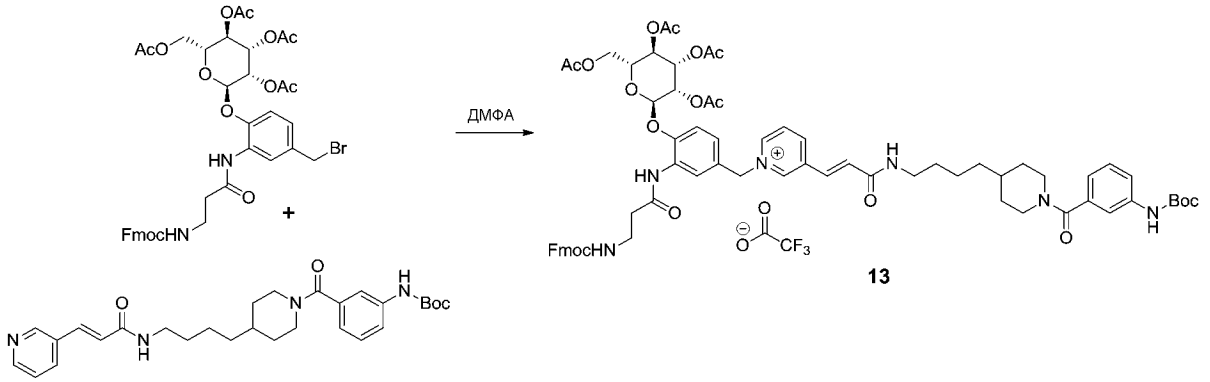
[0917] Соединение **10** (11,2 мг, 0,011 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (600 мкл), после чего добавляли DIPEA (5,9 мкл). Затем добавляли 2,5–диоксопирролидин–1–ил–(S)–3–((трет–бутоксикарбонил)амино)–2–(2,5–диоксо–2,5–дигидро–1H–пиррол–1–ил)пропаноат (8,6 мг, 0,023 ммоль) в безводном ДМФА (100 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Через 30 мин реакцию подкисляли HOAc (5 мкл), разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с

получением указанного в заголовке соединения (10,4 мг, 0,009 ммоль, 80,5%). ЖХМС: t_R=1,61 мин; m/z=1141,66 $[M]^+$.



[0918] **Пример 12**. 2,2,2–*Трифторацетат 1*–(3–(3–((S)–3–*аммонио*–2–(2,5–*диоксо*–2,5–*дигидро*–1H–*пиррол*–1–*ил)пропанамидо)*–*пропанамидо)*–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–*карбокси*–3,4,5–*тригидрокситетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–3–((E)–3–((4–(1–(3–*аммониобензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)амино)*–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил)пиридин*–1–*ия* (**12**):

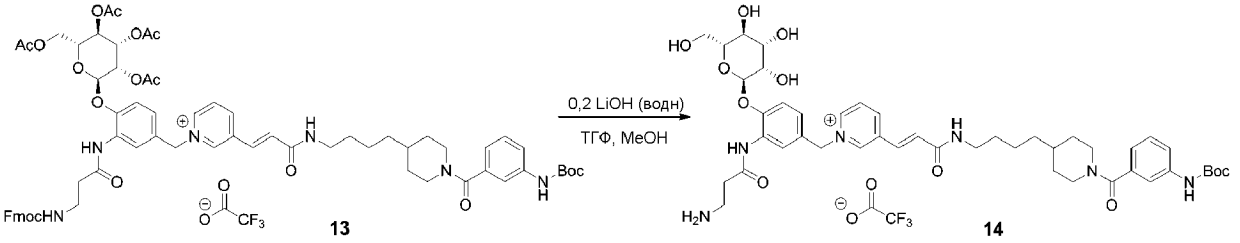
[0919] Соединение **11** (10,4 мг, 0,008 ммоль) суспендировали в ДХМ (240 мкл) и добавляли ТФУ (60 мкл). После добавления ТФУ реакционная смесь становилась гомогенной. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Через 4 часа растворитель удаляли в вакууме, разбавляли неочищенный продукт ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения, обозначенного как MDPr–GlucQ–6050 (8,7 мг, 0,007 ммоль, 81,8%). ЖХМС: t_R=0,96 мин; m/z=941,21 $[M]^+$.



[0920] **Пример 13**. 1–(3–(3–((((9H–*флуорен*–9–*ил)метокси)карбонил)амино)*–*пропанамидо)*–4–(((2R,3S,4S,5R,6R)–3,4,5–*триацетокси*–6–*(ацетоксиметил)тетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–3–((E)–3–((4–(1–(3–*((трет*–*бутоксикарбонил)амино)бензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)амино)*–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил)пиридин*–1–*ий* (**13**):

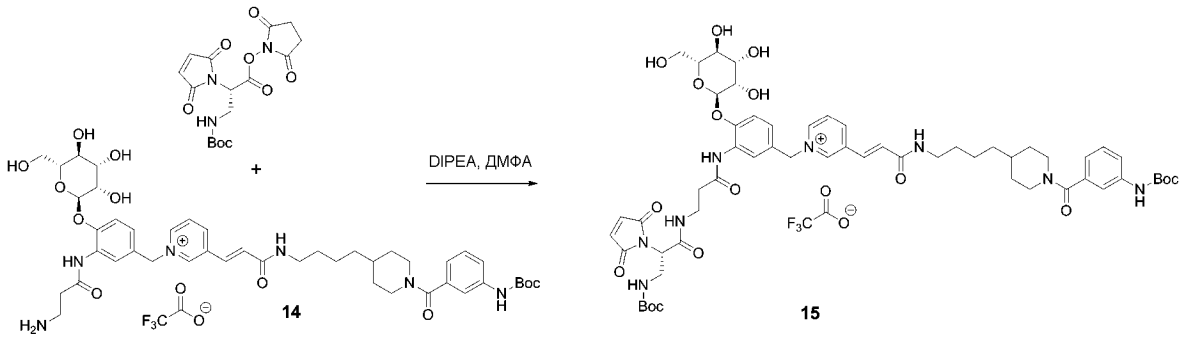
[0921] (2R,3S,4S,5R,6R)–2–(2–(3–((((9H–флуорен–9–ил)метокси)карбонил)амино)–пропанамидо)–4–(бромметил)фенокси)–6–(ацетоксиметил)тетрагидро–2H–пиран–3,4,5–триил–триацетат (109,3 мг, 0,132 ммоль) и трет–бутил–(E)–(3–(4–(4–(3–(пиридин–3–ил)акриламидо)бутил)пиперидин–1–карбонил)фенил)карбамат (51,6 мг, 0,102 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (800 мкл) и нагревали до 55°C в течение 2 часов. Вводимый в качестве кватернизационного агента бензилбромид получали согласно

методике Mol. Cancer Ther. (2016) **15**(5): 938–945, описание которой прямо включено в настоящий документ посредством отсылки. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДМСО и водой, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (108,2 мг, 0,079 ммоль, 77,8%). ЖХМС: t_R=2,00 мин; m/z=1251,40 $[M]^+$.



[0922] **Пример 14**. 2,2,2–*Трифторацетат 1*–(3–(3–*аминопропанамидо)*–4–(((2R,3S,4S,5S,6R)–3,4,5–*тригидрокси*–6–*(гидроксиметил)тетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–3–((E)–3–((4–(1–(3–*((трет*–*бутоксикарбонил)амино)бензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)амино)*–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил)пиридин*–1–*ия* (**14**):

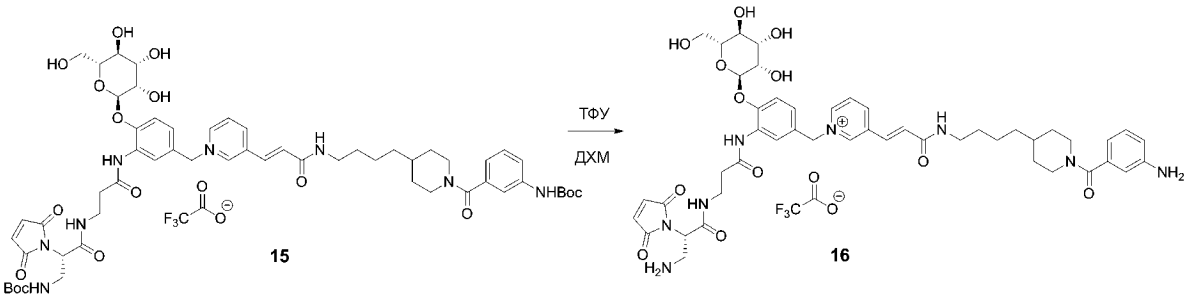
[0923] Соединение **13** (50,8 мг, 0,037 ммоль) растворяли в смеси 1:1 MeOH и ТГФ (1,8 мл). Раствор охлаждали на льду, после чего добавляли раствор LiOH (0,2 М, 1,86 мл, 0,372 ммоль). Реакцию перемешивали на льду в течение 30 мин, и затем нагревали до комнатной температуры. Через 3 часа реакцию подкисляли уксусной кислотой (20 мкл), затем разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (20,6 мг, 0,019 ммоль, 50,8%). ЖХМС: t_R=0,84 мин; m/z=861,39 $[M]^+$.



[0924] **Пример 15**: 2,2,2–*Трифторацетат* 1–(3–(3–((S)–3–*((трет*–*бутоксикарбонил)амино)*–2–(2,5–*диоксо*–2,5–*дигидро*–1H–*пиррол*–1–*ил) пропанамидо)пропанамидо)*–4–(((2R,3S,4S,5S,6R)–3,4,5–*тригидрокси*–6–*(гидроксиметил)тетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–3–((E)–3–((4–(1–(3–*((трет*–*бутоксикарбонил)амино)бензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)амино)*–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил)пиридин*–1–*ия* (**15**):

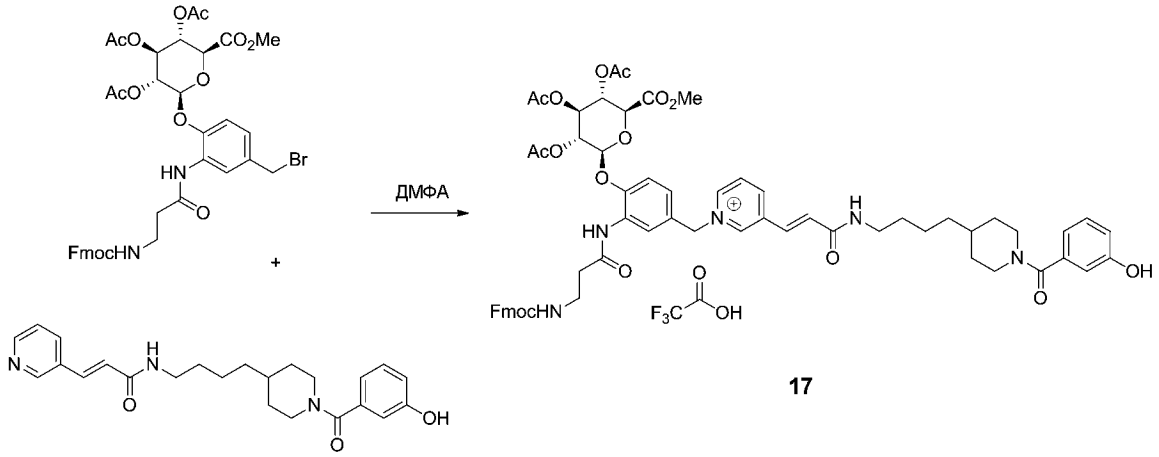
[0925] Соединение **14** (10,2 мг, 0,011 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (300 мкл), после чего добавляли DIPEA (9,3 мкл). Затем добавляли 2,5–диоксопирролидин–1–ил–(S)–3–((трет–бутоксикарбонил)амино)–2–(2,5–диоксо–2,5–дигидро–1H–пиррол–1–ил)пропаноат (6,12 мг, 0,016 ммоль) в безводном ДМФА (100 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Через 30 мин реакцию

подкисляли HOAc (10 мкл), разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (10,3 мг, 0,008 ммоль, 77,5%). ЖХМС: t_R=1,58 мин; m/z=1127,79 $[M]^+$.



[0926] **Пример 16**. 2,2,2–*Трифторацетат 1*–(3–(3–((S)–3–*аммонио*–2–(2,5–*диоксо*–2,5–*дигидро*–1H–*пиррол*–1–*ил)пропанамидо)*–*пропанамидо)*–4–(((2R,3S,4S,5S,6R)–3,4,5–*тригидрокси*–6–*(гидроксиметил)тетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–3–((E)–3–((4–(1–(3–*аммониобензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)амино)*–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил)пиридин*–1–*ия* (**16**):

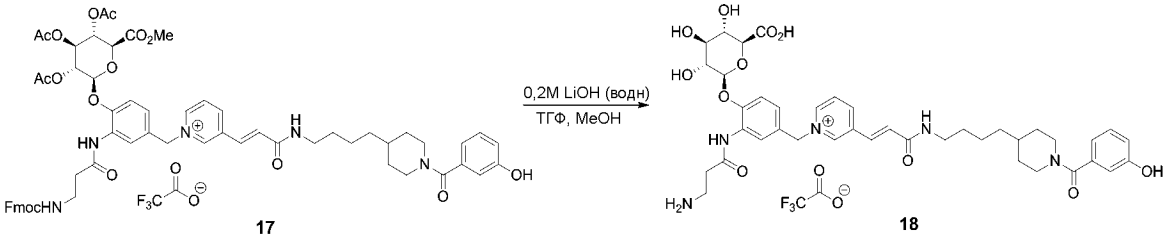
[0927] Соединение **15** (10,3 мг, 0,008 ммоль) суспендировали в ДХМ (240 мкл) и добавляли ТФУ (60 мкл). После добавления ТФУ реакционная смесь становилась гомогенной. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Через 4 часа растворитель удаляли в вакууме, разбавляли неочищенный продукт ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (5,4 мг, 0,004 ммоль, 51,3%), обозначенного как MDPr–ManQ–6050. ЖХМС: t_R=1,45 мин; m/z=1027,46 $[M]^+$.



[0928] **Пример 17**. 2,2,2–*Трифторацетат 1*–(3–(3–((((9H–*флуорен*–9–*ил)метокси)карбонил)амино)*–*пропанамидо)*–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–3,4,5–*триацетокси*–6–*(метоксикарбонил)*–*тетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–3–((E)–3–((4–(1–(3–*гидроксибензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)амино)*–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил)пиридин*–1–*ия* (**17**):

[0929] (2S,3R,4S,5S,6S)–2–(2–(3–((((9H–флуорен–9–ил)метокси)карбонил)амино)–пропанамидо)–4–(бромметил)фенокси)–6–(метоксикарбонил)тетрагидро–2H–пиран–3,4,5–триил–триацетат (46,6 мг, 0,057 ммоль) и (E)–N–(4–(1–(3–гидроксибензоил)пиперидин–4–

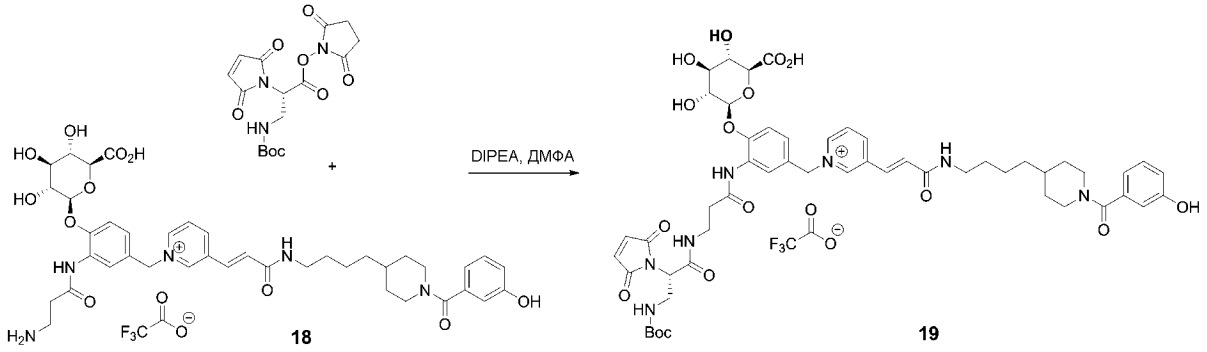
ил)бутил)–3–(пиридин–3–ил)акриламид (20,0 мг, 0,048 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (600 мкл). Вводимый в качестве кватернизационного агента бензилбромид получали согласно методике Mol. Cancer Ther. (2016) **15**(5): 938–945, описание которой прямо включено в настоящий документ посредством отсылки. Реакционную смесь нагревали до 55°C в течение 10 часов. Через 10 часов реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (60,1 мг, 0,048 ммоль, 83,5%). ЖХМС: t_R=1,81 мин; m/z=1138,75 $[M]^+$.



17 18

[0930] **Пример 18**. 2,2,2–*Трифторацетат 1–*(3–(3–*аминопропанамидо)*–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–*карбокси*–3,4,5–*тригидрокситетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–3–((E)–3–((4–(1–(3–*гидроксибензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)амино)*–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил)пиридин*–1–*ия* (**18**):

[0931] Соединение **17** (60,1 мг, 0,048 ммоль) растворяли в смеси 1:1 MeOH и ТГФ (2,4 мл). Раствор охлаждали на льду, после чего добавляли раствор LiOH (0,2 М, 2,4 мл, 0,48 ммоль). Реакцию перемешивали на льду в течение 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры. Через 4 часа реакцию подкисляли каплей уксусной кислоты, затем разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (25,4 мг, 0,025 ммоль, 53%). ЖХМС: t_R=1,06 мин; m/z=776,18 $[M]^+$.

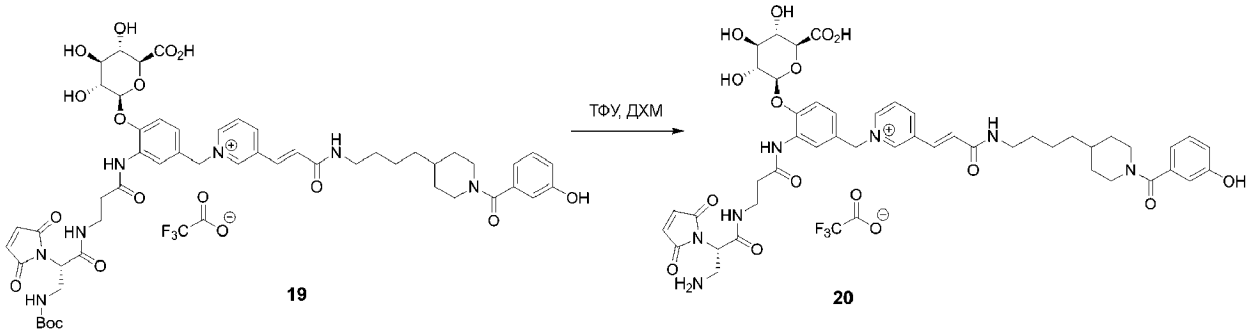


18 19

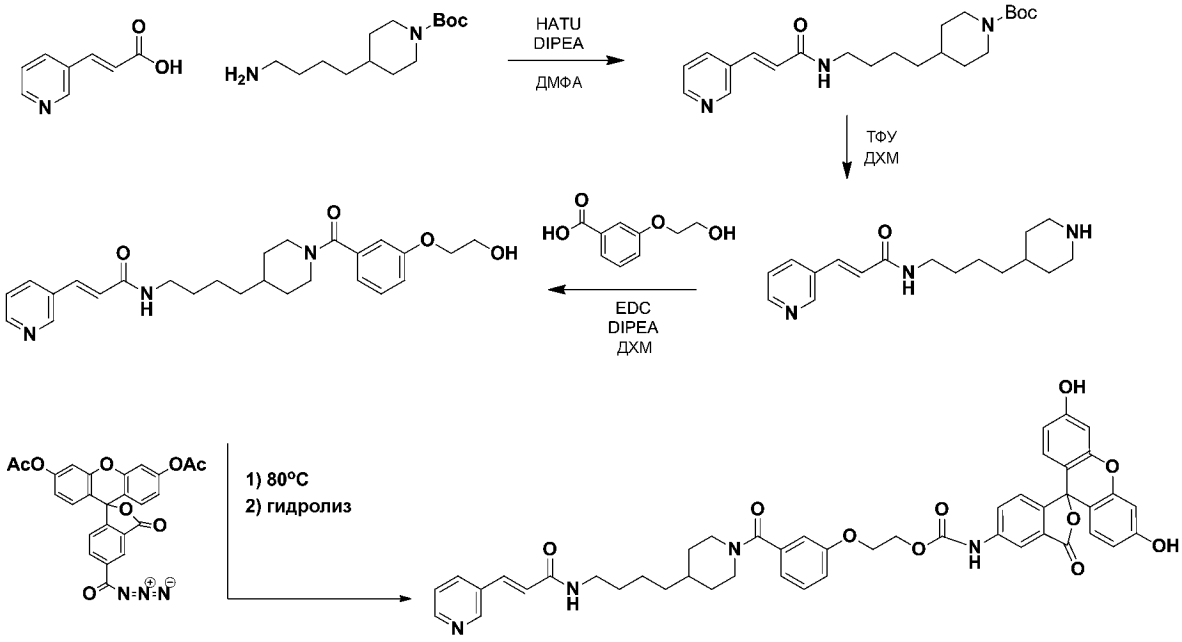
[0932] **Пример 19**. 2,2,2–*Трифторацетат 1–*(3–(3–((S)–3–*((трет–бутоксикарбонил)амино)*–2–(2,5–*диоксо*–2,5–*дигидро*–1H–*пиррол*–1–*ил)пропанамидо)пропанамидо)*–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–*карбокси*–3,4,5–*тригидрокситетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–3–((E)–3–((4–(1–(3–*гидроксибензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)амино)*–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил)пиридин*–1–*ия* (**19**):

[0933] Соединение **18** (10 мг, 0,01 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (400 мкл), после чего добавляли DIPEA (5,2 мкл). Затем добавляли 2,5–диоксопирролидин–1–

ил–(S)–3–((трет–бутоксикарбонил)амино)–2–(2,5–диоксо–2,5–дигидро–1H–пиррол–1–ил)пропаноат (4,6 мг, 0,012 ммоль) в безводном ДМФА (100 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Через 2 часа реакцию подкисляли HOAc (5 мкл), разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (6,3 мг, 0,005 ммоль, 54,7%). ЖХМС: t_R=1,34 мин; m/z=1142,70 $[M]^+$.



[0934] **Пример 20**. Получение NAMPTi флуорофора для флуоресцентного поляризационного анализа.



[0935] Стадия 1: (2E)–3–(пиридин–3–ил)проп–2–еновую кислоту (698 мг, 4,68 ммоль) растворяли в ДМФА (24 мл) и обрабатывали DIPEA (2 мл, 11,7 ммоль) и HATU (1,80 г, 4,68 ммоль). Через 5 минут добавляли трет–бутил–4–(4–аминобутил)пиперидин–1–карбоксилат (1,00 г, 3,90 ммоль) в виде раствора в ДМФА (8 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный растворитель удаляли в вакууме, а остаток повторно растворяли в EtOAc, затем один раз промывали водой, два раза насыщенным $NaHCO_3$ и один раз солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением трет–бутил–(E)–4–(4–(3–(пиридин–3–ил)акриламидо)бутил)пиперидин–1–карбоксилата (1,16 г, 3,00 ммоль, 77%). ЖХМС: t_R=1,22 мин; m/z=388,3 $[M+H]^+$. ^{1}H–ЯМР (400 МГц, Хлороформ–d) δ 8,78–8,71 (м,

1H), 8,57 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,83–7,75 (м, 1H), 7,62 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,35–7,29 (м, 1H), 6,45 (д, J=15,7 Гц, 1H), 5,68 (т, 1H), 4,18–3,90 (м, 2H), 3,40 (тд, J=7,2, 5,9 Гц, 2H), 2,76–2,55 (м, 2H), 1,70–1,51 (м, 4H), 1,45 (с, 9H), 1,43–1,31 (м, 3H), 1,31–1,20 (м, 2H), 1,07 (кд, J=12,5, 4,4 Гц, 2H).

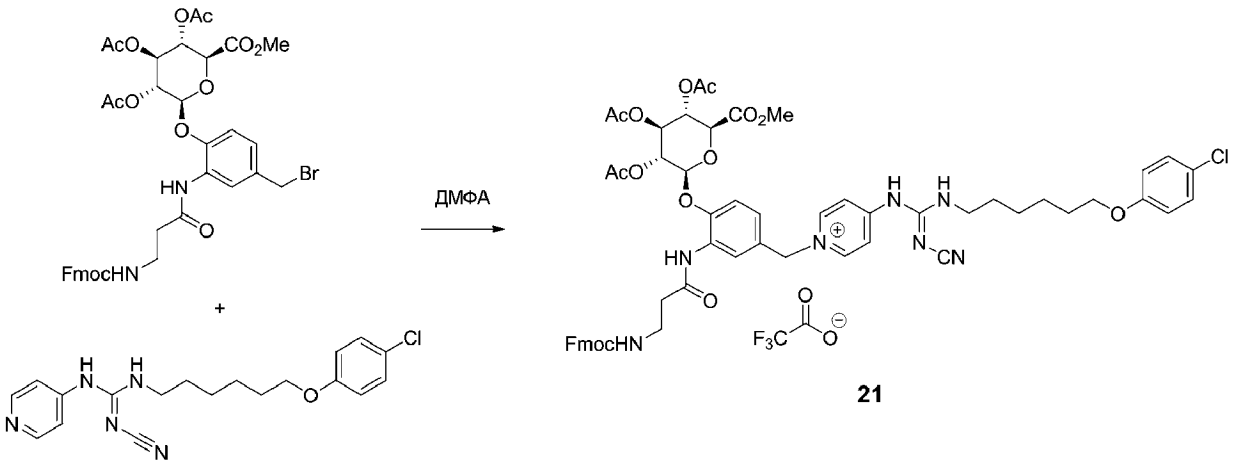
[0936] Стадия 2: трет–Бутил–(E)–4–(4–(3–(пиридин–3–ил)акриламидо)бутил)пиперидин–1–карбоксилат из стадии 1 (1,06 г, 2,75 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) и обрабатывали ТФУ (3 мл) в течение 90 мин. Реакцию выпаривали в вакууме, повторно растворяли в 1:1 MeCN:H_2O и снова выпаривали с получением (E)–N–(4–(пиперидин–4–ил)бутил)–3–(пиридин–3–ил)акриламида в виде ди–ТФУ соли (1,30 г, 2,69 ммоль, 98%). ЖХМС: t_R=0,46 мин; m/z=288,2 $[M+H]^+$. ^{1}H–ЯМР (400 МГц, Метанол–d_4) δ 9,01–8,93 (м, 1H), 8,74 (дд, J=5,5, 1,4 Гц, 1H), 8,60 (дтт, J=8,2, 1,5, 0,6 Гц, 1H), 7,99–7,87 (м, 1H), 7,61 (д, J=15,8 Гц, 1H), 6,88 (д, J=15,8 Гц, 1H), 3,40–3,28 (м, 6H), 2,95 (тд, м, 2H), 2,02–1,86 (м, 2H), 1,69–1,53 (м, 3H), 1,50–1,24 (м, 6H).

[0937] Стадия 3: В реакционный сосуд, содержащий (E)–N–(4–(пиперидин–4–ил)бутил)–3–(пиридин–3–ил)акриламид, соль ТФУ (30 мг, 0,058 ммоль) и 3–(2–гидроксиэтокси)бензойную кислоту (0,058 ммоль), добавляли 0,25 М раствор EDC в ДХМ (350 мкл, 0,087 ммоль), затем 0,25 М раствор DMAP в ДХМ (350 мкл, 0,087 ммоль) и DIPEA (51 мкл, 0,29 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 3 часов, затем выпаривали в вакууме. Неочищенный материал повторно растворяли в EtOAc и два раза промывали водой, один раз насыщенным NH_4Cl и один раз солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Полученный промежуточный продукт обрабатывали 30% ТФУ в ДХМ в течение 30 мин, затем выпаривали в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ давала (E)–N–(4–(1–(3–(2–гидроксиэтокси)бензоил)пиперидин–4–ил)бутил)–3–(пиридин–3–ил)акриламид, ЖХМС: t_R=0,79 мин; m/z=452,3 $[M+H]^+$.

[0938] Стадия 4: (E)–N–(4–(1–(4–(2–гидроксиэтокси)бензоил)пиперидин–4–ил)бутил)–3–(пиридин–3–ил)акриламид конденсировали с диацетатом флуоресцеин–5–карбонилазида посредством перегруппировки Курциуса с последующим гидролизом ацетатов.

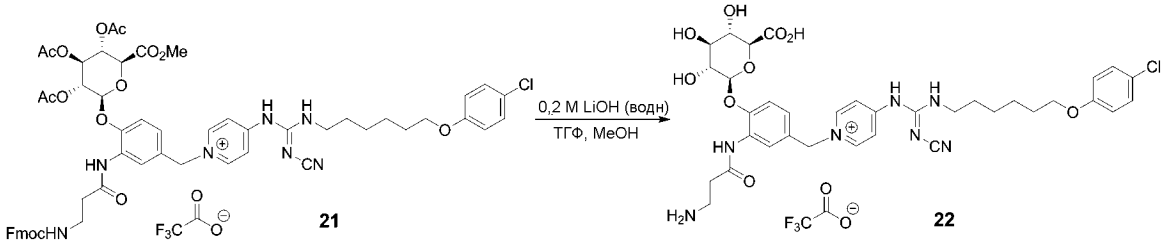
[0939] **Пример 20**: 2,2,2–*Трифторацетат 1*–(3–(3–((S)–3–*аммонио*–2–(2,5–*диоксо*–2,5–*дигидро*–1H–*пиррол*–1–*ил)пропанамидо)–пропанамидо)*–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–карбокси*–3,4,5–*тригидрокситетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–3–((E)–3–((4–(1–(3–*гидроксибензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)амино)*–3–*оксопроп*–1–*ен*–1–*ил)пиридин*–1–*ия* (**20**):

[0940] Соединение **19** (6,3 мг, 0,0054 ммоль) суспендировали в ДХМ (300 мкл) и добавляли ТФУ (60 мкл). После добавления ТФУ реакционная смесь становилась гомогенной. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Через 1 час растворитель удаляли в вакууме, разбавляли неочищенный продукт ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (5,9 мг, 0,0050 ммоль, 92,5%), обозначенного как MDPr–GlucQ–6048. ЖХМС: t_R=1,08 мин; m/z=942,28 $[M]^+$.



[0941] **Пример 21**. 2,2,2–*Трифторацетат 1*–(3–(3–((((9H–*флуорен*–9–*ил)метокси)карбонил)амино)–*пропанамидо)*–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–3,4,5–*триацетокси*–6–*(метоксикарбонил)–тетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–4–((E)–3–(6–(4–*хлорфенокси)гексил)*–2–*цианогуанидино)–тиридин*–1–*ия* (**21**):

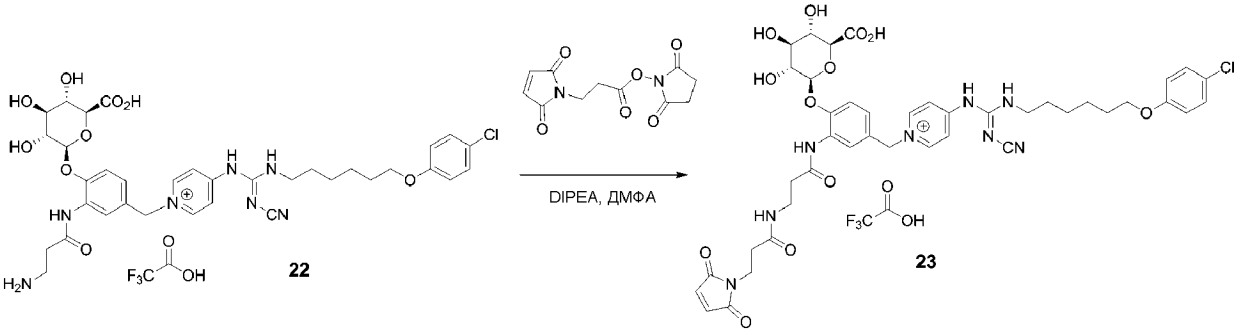
[0942] (2S,3R,4S,5S,6S)–2–(2–(3–((((9H–флуорен–9–ил)метокси)карбонил)амино)–пропанамидо)–4–(бромметил)фенокси)–6–(метоксикарбонил)тетрагидро–2H–пиран–3,4,5–триил–триацетат (48,1 мг, 0,059 ммоль) и (E)–N–(4–(1–(3–гидроксибензоил)пиперидин–4–ил)бутил)–3–(пиридин–3–ил)акриламид (14,7 мг, 0,040 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (500 мкл). Вводимый в качестве кватернизационного агента бензилбромид получали согласно методике Mol. Cancer Ther. (2016) **15**(5): 938–945, описание которой прямо включено в настоящий документ посредством отсылки. Реакционную смесь нагревали до 55°C в течение 2 часов. Через 2 часа реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (36,8 мг, 0,033 ммоль, 84,4%). ЖХМС: t_R=1,47 мин; m/z=1102,66 $[M]^+$. ^{1}H–ЯМР (400 МГц, ДМСО–d6) δ 11,25 (с, 1H), 8,87 (с, 2H), 8,74 (д, J=6,9 Гц, 2H), 8,00 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,89 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,68 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,54 (с, 2H), 7,46–7,36 (м, 3H), 7,36–7,22 (м, 5H), 7,15 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,01–6,83 (м, 2H), 5,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,50 (т, J=9,7 Гц, 1H), 5,19 (дд, J=9,8, 7,8 Гц, 1H), 5,06 (т, J=9,8 Гц, 1H), 4,74 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,34–4,27 (м, 2H), 4,21 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,93 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,39–3,20 (м, 4H), 2,59–2,52 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,69 (п, J=6,6 Гц, 2H), 1,56 (п, J=7,3 Гц, 2H), 1,46–1,38 (м, 2H), 1,38–1,29 (м, 2H).



[0943] **Пример 22**. 2,2,2–*Трифторацетат 1*–(3–(3–*аммониопропанамидо)*–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–*карбокси*–3,4,5–*тригидроксителрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–4–(E)–3–(6–(4–*хлорфенокси)–гексил)*–2–*цианогуанидино)тиридин*–1–*ия*

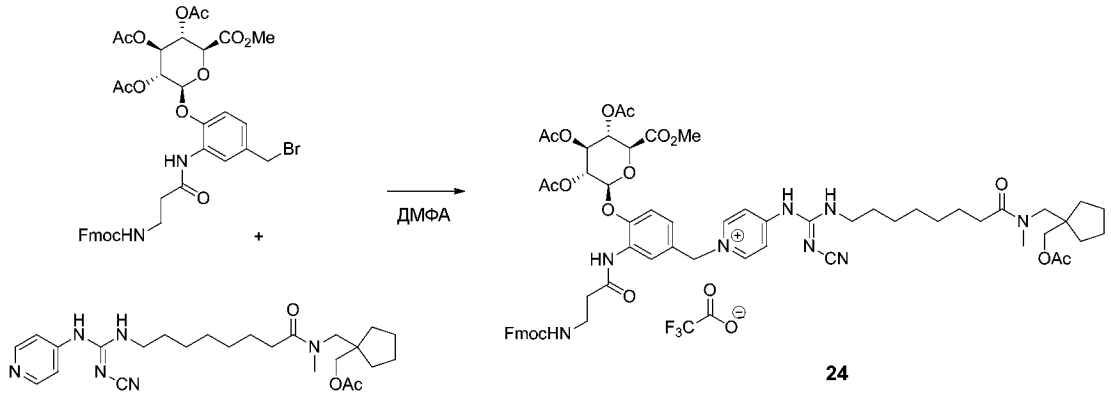
(**22**):

[0944] Соединение **21** (36,8 мг, 0,03 ммоль) растворяли в смеси 1:1 MeOH и ТГФ (1,6 мл). Раствор охлаждали на льду, после чего добавляли раствор LiOH (0,2 М, 1,51 мл, 0,30 ммоль). Реакцию перемешивали на льду в течение 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры. Через 4 часа реакцию подкисляли каплей уксусной кислоты, затем разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (16,0 мг, 0,017 ммоль, 54,6%). ЖХМС: t_R=1,51 мин; m/z=740,48 $[M]^+$.



[0945] **Пример 23**. 2,2,2–*Трифторацетат* 1–(4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–*карбокси*–3,4,5–*тригидрокситетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)*–3–(3–(3–(2,5–*диоксо*–2,5–*дигидро*–1H–*пиррол*–1–*ил)пропанамидо)*–*пропанамидо)бензил)*–4–((E)–3–(6–(4–*хлорфенокси)гексил)*–2–*цианогуанидино)пиридин*–1–*ия* (**23**):

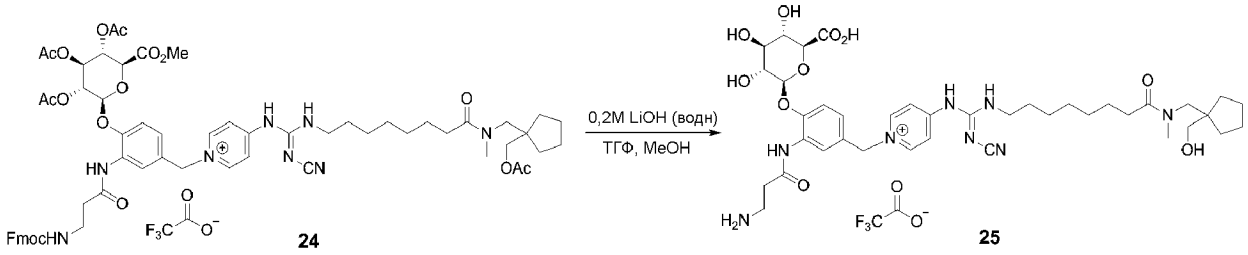
[0946] Соединение **22** (16,0 мг, 0,017 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (400 мкл), после чего добавляли DIPEA (8,6 мкл). Затем добавляли 2,5–диоксопирролидин–1–ил–3–(2,5–диоксо–2,5–дигидро–1H–пиррол–1–ил)пропионат (5,7 мг, 0,021 ммоль) в безводном ДМФА (100 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Через 1 час реакцию подкисляли HOAc (8 мкл), разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (9,6 мг, 0,009 ммоль, 57,9%), обозначенного как MDPr–GlucQ–CHS828. ЖХМС: t_R=1,60 мин; m/z=891,15 $[M]^+$.



[0947] **Пример 24**. 2,2,2–*Трифторацетат 1*–(3–(3–((((9H–*флуорен*–9–*ил)метокси)карбонил)амино)*–*пропанамидо)*–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–3,4,5–*триацетокси*–6–*(метоксикарбонил)*–*тетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–4–((E)–3–(8–(((1–*(ацетоксиметил)циклопентил)метил)*–*(метил)амино)*–8–*оксооктил)*–2–

цианогуанидино)пиридин–1–ия (**24**):

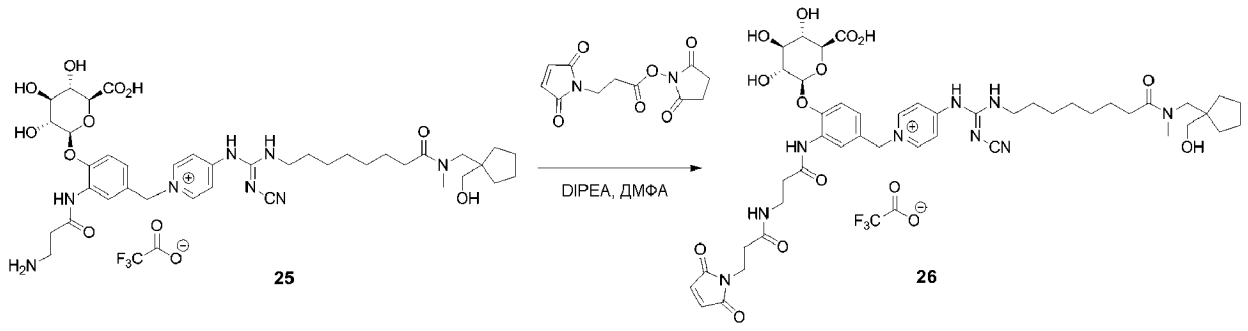
[0948] (2S,3R,4S,5S,6S)–2–(2–(3–((((9H–флуорен–9–ил)метокси)карбонил)амино)–пропанамидо)–4–(бромметил)фенокси)–6–(метоксикарбонил)тетрагидро–2H–пиран–3,4,5–триил–триацетат (40 мг, 0,05 ммоль) и (E)–(1–((8–(2–циано–3–(пиридин–4–ил)гуанидино)–N–метилоктанамидо)метил)циклопентил)метилацетат (19,5 мг, 0,041 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (800 мкл) и нагревали реакцию до 55°C в течение 8 часов. Вводимый в качестве кватернизационного агента бензилбромид получали согласно методике Mol. Cancer Ther. (2016) **15**(5): 938–945, описание которой прямо включено в настоящий документ посредством отсылки. Через 8 часов реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (34,9 мг, 0,029 ммоль, 70,1%). ЖХМС: t_R=2,11 мин; m/z=1201,72 $[M]^+$.



24 **25**

[0949] **Пример 25**. 2,2,2–*Трифторацетат* 1–(3–(3–*аммониопропанамидо)*–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–*карбокси*–3,4,5–*тригидроситетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)бензил)*–4–((E)–2–*циано*–3–(8–(((1–*(гидроксиметил)циклопентил)метил)(метил)амино)*–8–*оксооктил)гуанидино)пиридин*–1–*ия* (**25**):

[0950] Соединение **24** (34,9 мг, 0,027 ммоль) растворяли в смеси 1:1 MeOH и ТГФ (1,4 мл). Раствор охлаждали на льду, после чего добавляли раствор LiOH (0,2 М, 1,3 мл, 0,27 ммоль). Реакцию перемешивали на льду в течение 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры. Через 4 часа реакцию подкисляли каплей уксусной кислоты, затем разбавляли ДМСО и водой и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (18,4 мг, 0,020 ммоль, 76,0%). ЖХМС: t_R=1,28 мин; m/z=797,43 $[M]^+$.

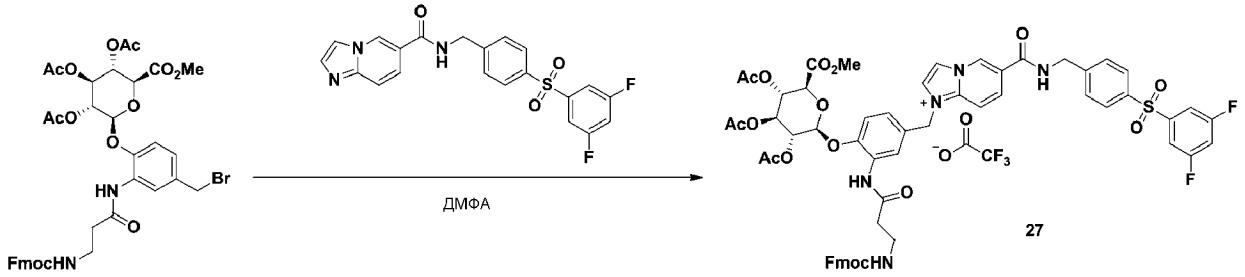


25 **26**

[0951] **Пример 26**. 2,2,2–*Трифторацетат 1*–(4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–*карбокси*–3,4,5–*тригидроситетрагидро*–2H–*пиран*–2–*ил)окси)*–3–(3–(3–(2,5–*диоксо*–2,5–*дигидро*–1H–*пиррол*–1–*ил)пропанамидо)–пропанамидо)бензил)*–4–((E)–2–*циано*–3–(8–(((1–

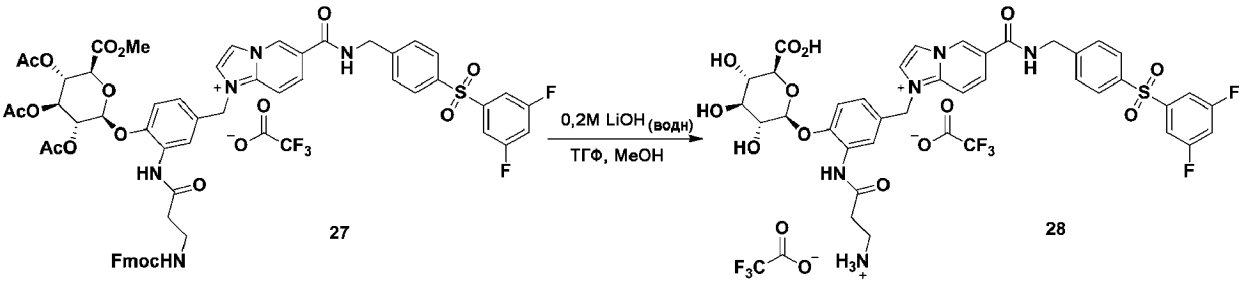
*(гидроксиметил)циклопентил)метил)–(метил)амино)–*8*–оксооктил)гуанидино)пиридин–*1*–ия* (**26**):

[0952] Соединение **25** (16,0 мг, 0,016 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (500 мкл), после чего добавляли DIPEA (8,2 мкл). Затем добавляли 2,5–диоксопирролидин–1–ил–3–(2,5–диоксо–2,5–дигидро–1H–пиррол–1–ил)пропаноат (5,4 мг, 0,02 ммоль) в безводном ДМФА (100 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Через 1 час реакцию подкисляли HOAc (8 мкл), разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (9,6 мг, 0,009 ммоль, 57,9%). ЖХМС: t_R=1,36 мин; m/z=948,29 $[M]^+$.



[0953] **Пример 27**. 2,2,2*–Трифторацетат 1–*(3*–*(3*–*((((9H*–флуорен–*9*–ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)*–*4*–*(((2S,3R,4S,5S,6S)*–*3,4,5*–триацетокси–*6*–(метоксикарбонил)*–тетрагидро*–*2H*–пиран–*2*–ил)окси)бензил)*–*6*–*((4*–*((3,5*–дифторфенил)*–сульфонил)бензил)карбамоил)*–имидазо[1,2*–*а*]пиридин*–*1*–ия* (**27**):

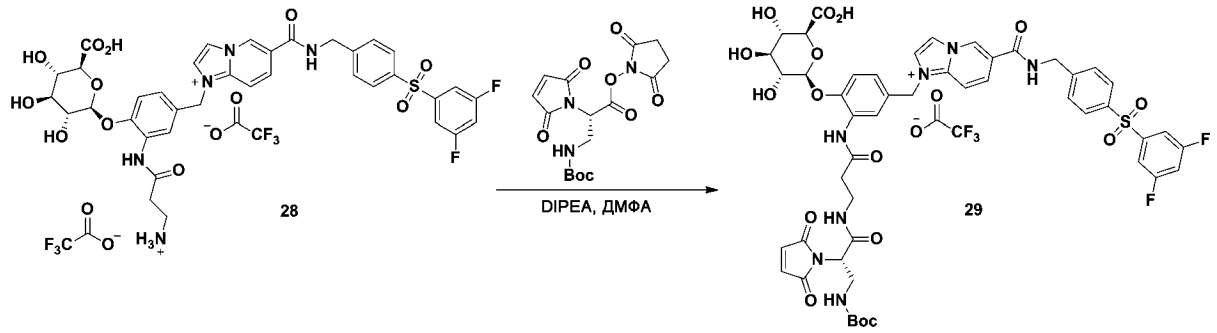
[0954] (2S,3R,4S,5S,6S)–2–(2–(3–((((9H–флуорен–9–ил)метокси)карбонил)амино)–пропанамидо)–4–(бромметил)фенокси)–6–(метоксикарбонил)тетрагидро–2H–пиран–3,4,5–триил–триацетат (22,8 мг, 0,028 ммоль) и N–(4–(3,5–дифторфенил)сульфонил)бензил)–имидазо[1,2–а]пиридин–6–карбоксамид (10 мг, 0,023 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (500 мкл) и нагревали реакцию до 55°C в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (28,1 мг, 0,022 ммоль, 78,7%). ЖХМС: t_R=2,05 мин; m/z=1158,06 $[M]^+$.



[0955] **Пример 28**. 2,2,2*–Трифторацетат* 1*–*(3*–*(3*–аммониопропанамидо)*–*4*–*(((2S,3R,4S,5S,6S)*–*6*–карбокси*–*3,4,5*–тригидрокситетрагидро*–*2H*–пиран*–*2*–ил)окси)бензил)*–*6*–*((4*–*((3,5*–дифторфенил)*–сульфонил)бензил)карбамоил)имидазо[1,2*–*а*]пиридин*–*1*–ия* (**28**):

[0956] Соединение **27** (28,1 мг, 0,022 ммоль) растворяли в смеси 1:1 MeOH и ТГФ (1,2 мл). Раствор охлаждали на льду, после чего добавляли раствор LiOH (0,2 М, 1,1 мл, 0,22 ммоль). Реакцию перемешивали на льду в течение 30 мин, затем нагревали до

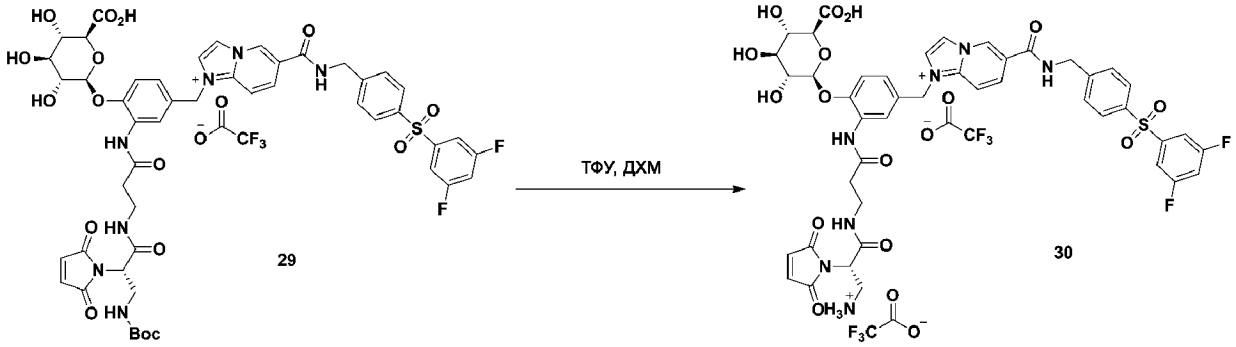
комнатной температуры. Через 3 часа реакцию подкисляли каплей уксусной кислоты, затем разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (14,0 мг, 0,014 ммоль, 61,9%). ЖХМС: t_R=1,22 мин; m/z=796,17 $[M]^+$.



[0957] **Пример 29**. 2,2,2–Трифторацетат 1–(3–(3–((S)–3–((трет–бутоксикарбонил)амино)–2–(2,5–диоксо–2,5–дигидро–1H–пиррол–1–ил)пропанамидо)пропанамидо)–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–карбокси–3,4,5–тригидрокситетрагидро–2H–пиран–2–ил)окси)бензил)–6–((4–((3,5–дифторфенил)сульфонил)бензил)карбамоил)имидазо[1,2–a]пиридин–1–ия (**29**):

[0958] Соединение **28** (14 мг, 0,012 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (400 мкл), после чего добавляли DIPEA (6,3 мкл). Затем добавляли 2,5–диоксопирролидин–1–ил–(S)–3–((трет–бутоксикарбонил)амино)–2–(2,5–диоксо–2,5–дигидро–1H–пиррол–1–ил)пропаноат (6,0 мг, 0,016 ммоль) в безводном ДМФА (100 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Через 30 мин реакцию подкисляли HOAc (6 мкл), разбавляли ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (10,3 мг, 0,009 ммоль, 72,8%). ЖХМС: t_R=1,55 мин; m/z=1062,10 $[M]^+$.

[0959]



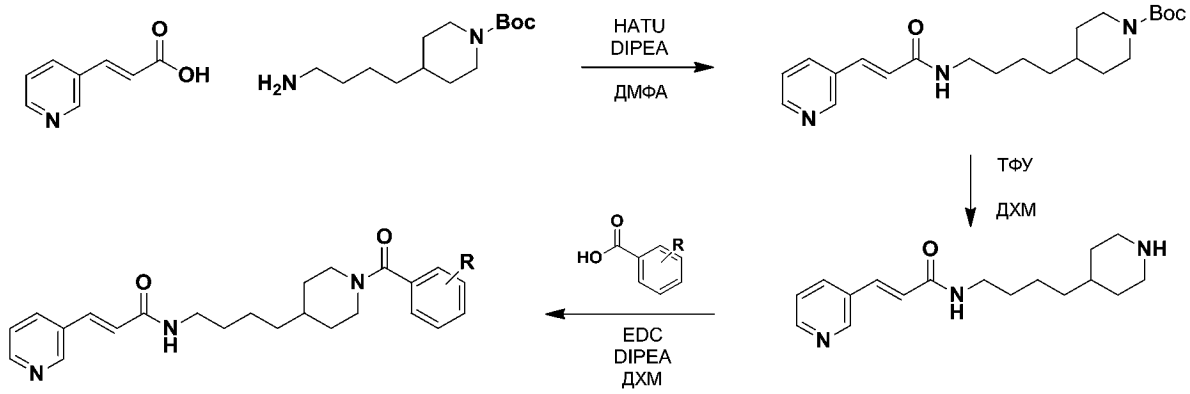
[0960] **Пример 30**. 2,2,2–*Трифторацетат 1–(3–(3–((S)–3–аммонио–2–(2,5–диоксо–2,5–дигидро–1H–пиррол–1–ил)пропанамидо)–пропанамидо)–4–(((2S,3R,4S,5S,6S)–6–карбокси–3,4,5–тригидрокси–тетрагидро–2H–пиран–2–ил)окси)бензил)–6–((4–((3,5–дифторфенил)–сульфонил)бензил)–карбамоил)имидазо[1,2–a]пиридин–1–ия* (**30**):

[0961] Соединение **29** (10,3 мг, 0,009 ммоль) суспендировали в ДХМ (240 мкл) и добавляли ТФУ (60 мкл). После добавления ТФУ реакционная смесь становилась гомогенной. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Через

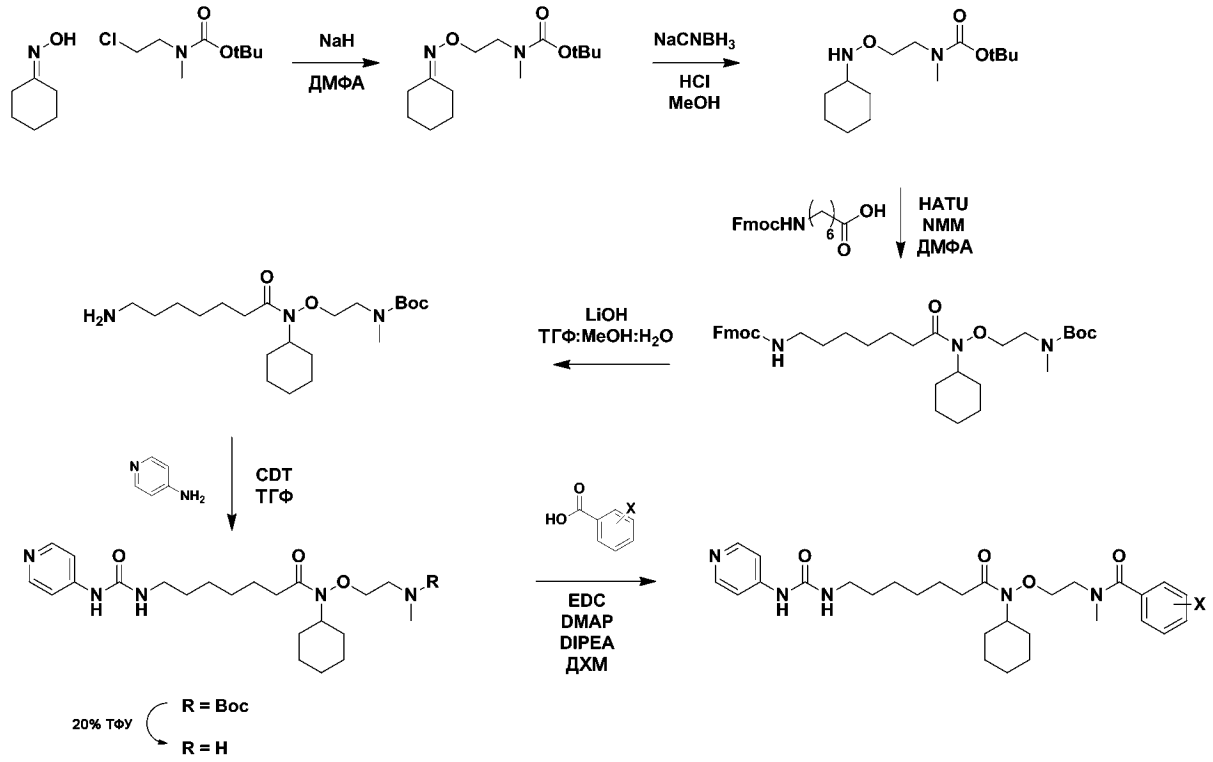
4 часа растворитель удаляли в вакууме, разбавляли неочищенный продукт ДМСО/водой и очищали с помощью преп–ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (9,9 мг, 0,008 ммоль, 95%). ЖХМС: t_R=1,24 мин; m/z=962,07 $[M]^+$.

[0962] **Получение соединений ингибиторов NAMPT**.

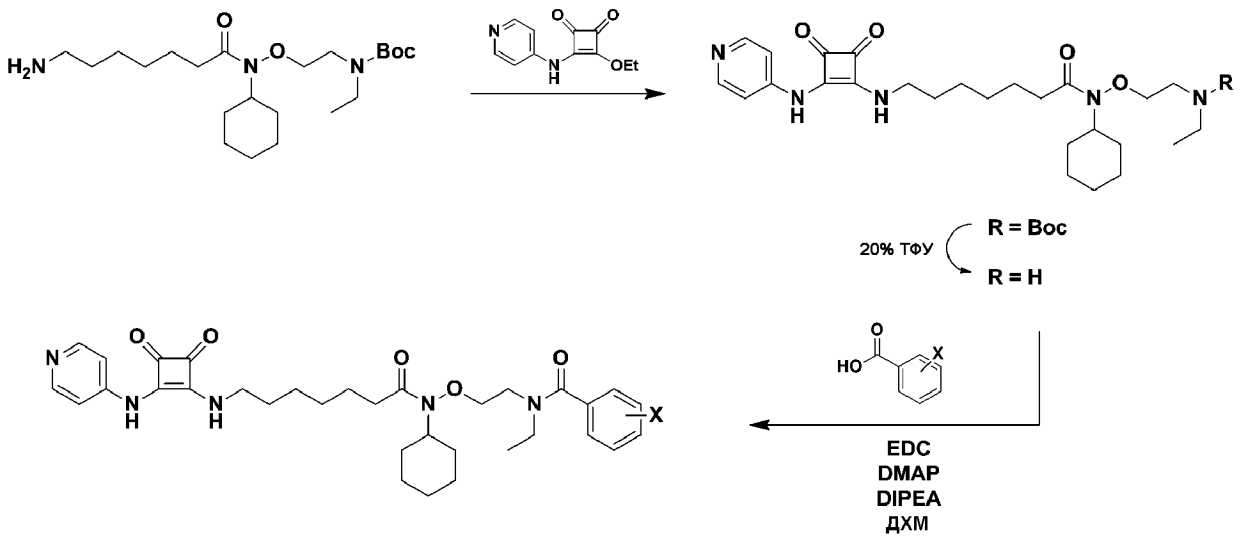
[0963] **Схема 1**: Пример получения производного соединения NAMPTi, в котором H_N–DA является пиридил–винилогичным амидным фрагментом, и Хвостовая Единица NAMPT является необязательно замещенным бензамидным фрагментом.



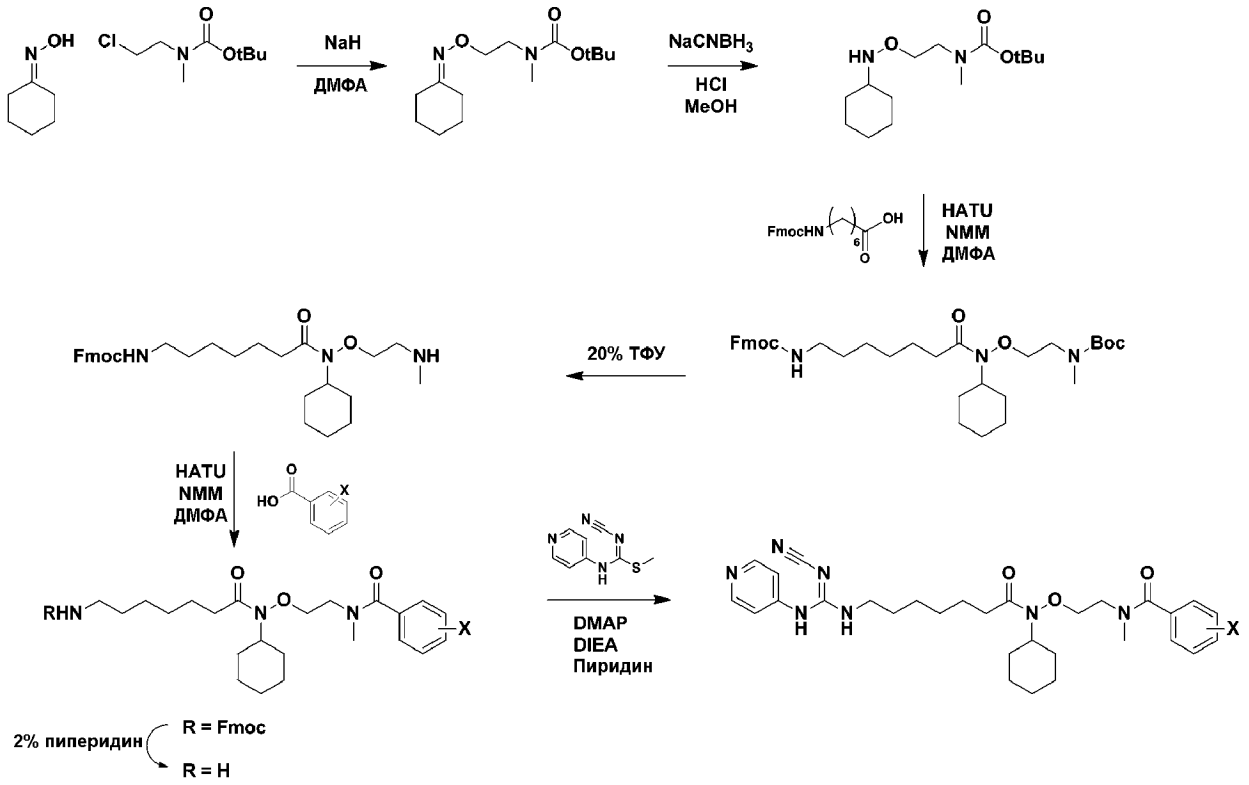
[0964] **Схема 2**: Пример получения производного соединения NAMPTi, в котором H_N–DA является фрагмент пиридил–мочевины, и Хвостовая Единица NAMPT является необязательно замещенным бензамидным фрагментом.



[0965] **Схема 3**: Пример получения производного соединения NAMPTi, в котором H_N–DA является пиридил–скуарамидным фрагментом, и Хвостовая Единица NAMPT является необязательно замещенным бензамидным фрагментом.



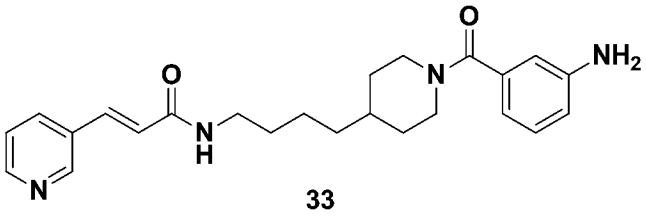
[0966] **Схема 4**: Альтернативный пример получения производного соединения NAMPTi, в котором H_N–DA является пиридил–скуарамидным фрагментом, и Хвостовая Единица NAMPT является необязательно замещенным бензамидным фрагментом.



[0967] **Пример 31**: *трет–Бутил–*(E)*–4–*(4*–*(3*–(пиридин–*3*–ил)акриламидо)бутил)пиперидин–*1*–карбоксилат* (**31**): (2E)–3–(пиридин–3–ил)проп–2–еновую кислоту (698 мг, 4,68 ммоль) растворяли в ДМФА (24 мл) и обрабатывали DIPEA (2 мл, 11,7 ммоль) и HATU (1,80 г, 4,68 ммоль). Через 5 минут добавляли трет–бутил–4–(4–аминобутил)пиперидин–1–карбоксилат (1,00 г, 3,90 ммоль) в виде раствора в ДМФА (8 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный растворитель удаляли в вакууме, а остаток повторно растворяли в EtOAc, затем один раз промывали водой, два раза насыщенным $NaHCO_3$ и один раз солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с

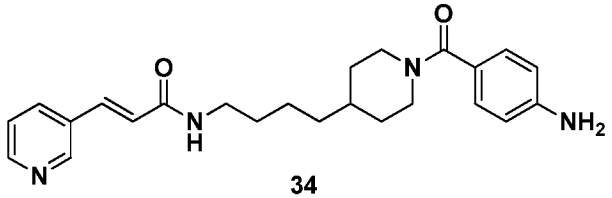
помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г, 3,00 ммоль, 77%). ЖХМС: t_R=1,22 мин; m/z=388,3 $[M+H]^+$. ^{1}H–ЯМР (400 МГц, Хлороформ–d) δ 8,78–8,71 (м, 1H), 8,57 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,83–7,75 (м, 1H), 7,62 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,35–7,29 (м, 1H), 6,45 (д, J=15,7 Гц, 1H), 5,68 (т, 1H), 4,18–3,90 (м, 2H), 3,40 (тд, J=7,2, 5,9 Гц, 2H), 2,76–2,55 (м, 2H), 1,70–1,51 (м, 4H), 1,45 (с, 9H), 1,43–1,31 (м, 3H), 1,31–1,20 (м, 2H), 1,07 (кд, J=12,5, 4,4 Гц, 2H).

[0968] **Пример 32**. (E)–N–(4–*(пиперидин–4–ил)бутил)–3–(пиридин–3–ил)акриламид* (**32**): Соединение **31** (1,06 г, 2,75 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) и обрабатывали ТФУ (3 мл) в течение 90 минут. Реакцию выпаривали в вакууме, повторно растворяли в 1:1 MeCN:H_2O и снова выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде ди–ТФУ соли (1,30 г, 2,69 ммоль, 98%). ЖХМС: t_R=0,46 мин; m/z=288,2 $[M+H]^+$. ^{1}H–ЯМР (400 МГц, Метанол–d_4) δ 9,01–8,93 (м, 1H), 8,74 (дд, J=5,5, 1,4 Гц, 1H), 8,60 (дтт, J=8,2, 1,5, 0,6 Гц, 1H), 7,99–7,87 (м, 1H), 7,61 (д, J=15,8 Гц, 1H), 6,88 (д, J=15,8 Гц, 1H), 3,40–3,28 (м, 6H), 2,95 (тд, м, 2H), 2,02–1,86 (м, 2H), 1,69–1,53 (м, 3H), 1,50–1,24 (м, 6H).



33

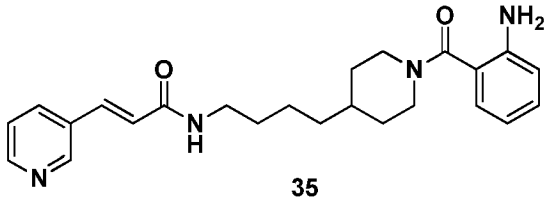
[0969] **Пример 33**. (E)–N–(4–(1–(3–*аминобензоил) пиперидин–4–ил)бутил)–3–(пиридин–3–ил)акриламид* (**33**): В реакционный сосуд, содержащий соединение **32** (30 мг, 0,058 ммоль) и 3–((трет–бутоксикарбонил)амино)бензойную кислоту (14 мг, 0,058 ммоль), добавляли 0,25 М раствор EDC в ДХМ (350 мкл, 0,087 ммоль) с последующим добавлением 0,25 М раствора DMAP в ДХМ (350 мкл, 0,087 ммоль) и DIPEA (51 мкл, 0,29 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 3 часов, затем выпаривали в вакууме. Неочищенный материал повторно растворяли в EtOAc и два раза промывали водой, один раз насыщенным NH_4Cl и один раз солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Полученный промежуточный продукт обрабатывали 30% ТФУ в ДХМ в течение 30 минут, затем выпаривали в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ давала указанное в заголовке соединение (22,1 мг, 0,042 ммоль, 73%). ЖХМС: t_R=0,66 мин; m/z=407,3 $[M+H]^+$.



34

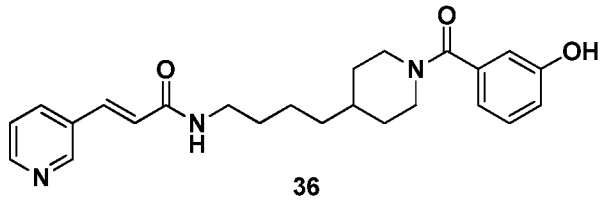
[0970] **Пример 34**. (E)–N–(4–(1–(4–*аминобензоил)пиперидин–4–ил)бутил)–3–(пиридин–3–ил)акриламид* (**34**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способам получения соединений **32** и **33** при использовании 4–((трет–бутоксикарбонил)амино)бензойной кислоты в качестве исходной кислоты. ЖХМС:

t_R=0,67 мин; m/z=407,3 $[M+H]^+$.



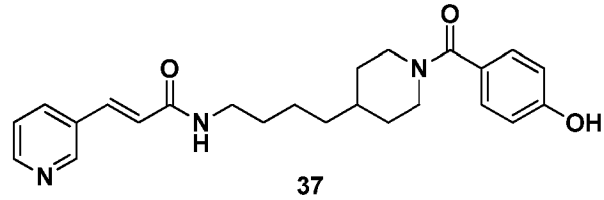
35

[0971] **Пример 35**. (E)–N–(4–(1–(2–*аминобензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)*–3–*(пиридин*–3–*ил)акриламид* (**35**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способам получения соединений **32** и **33** при использовании 2–((трет–бутоксикарбонил)амино)бензойной кислоты в качестве исходной кислоты. ЖХМС: t_R=0,88 мин; m/z=407,3 $[M+H]^+$.



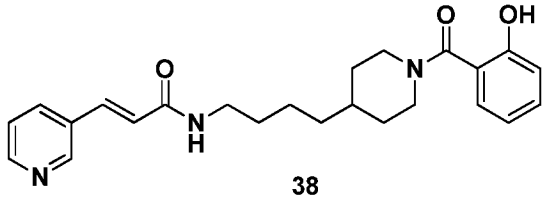
36

[0972] **Пример 36**. (E)–N–(4–(1–(3–*гидроксибензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)*–3–*(пиридин*–3–*ил)акриламид* (**36**): В реакционный сосуд, содержащий соединение **32** (30 мг, 0,058 ммоль) и 3–гидроксибензойную кислоту (8,0 мг, 0,058 ммоль), добавляли 0,25 М раствор EDC в ДХМ (350 мкл, 0,087 ммоль) с последующим добавлением 0,25 М раствора DMAP в ДХМ (350 мкл, 0,087 ммоль) и DIPEA (51 мкл, 0,29 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 3 часов, затем выпаривали в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ давала указанное в заголовке соединение (12,1 мг, 0,023 ммоль, 40%). ЖХМС: t_R=0,79 мин; m/z=408,3 $[M+H]^+$.



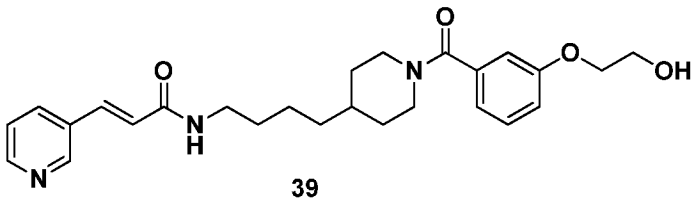
37

[0973] **Пример 37**. (E)–N–(4–(1–(4–*гидроксибензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)*–3–*(пиридин*–3–*ил)акриламид* (**37**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу получения соединения **36** при использовании 4–гидроксибензойной кислоты в качестве исходной кислоты. ЖХМС: t_R=0,74 мин; m/z=408,3 $[M+H]^+$.



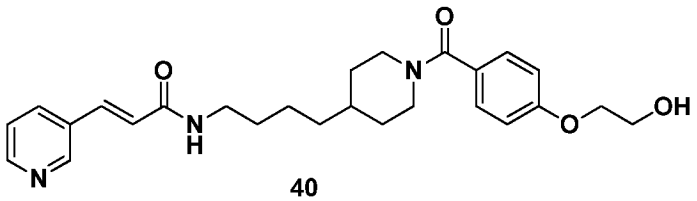
38

[0974] **Пример 38**. (E)–N–(4–(1–(2–*гидроксибензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)*–3–*(пиридин*–3–*ил)акриламид* (**38**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу получения соединения **36** при использовании 2–гидроксибензойной кислоты в качестве исходной кислоты. ЖХМС: t_R=1,18 мин; m/z=408,2 $[M+H]^+$.



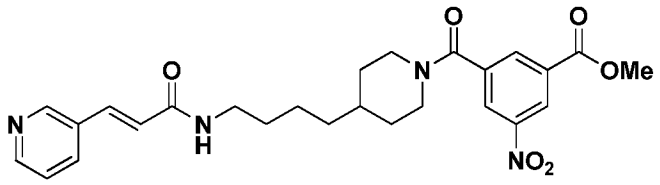
39

[0975] **Пример 39**. (E)–N–(4–(1–(3–(2–*гидроксиэтокси)бензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)*–3–*(пиридин*–3–*ил)акриламид* (**39**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу получения соединения **36** при использовании 3–(2–гидроксиэтокси)бензойной кислоты в качестве исходной кислоты ЖХМС: t_R=0,79 мин; m/z=452,3 $[M+H]^+$.



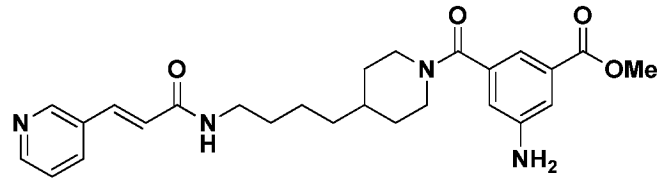
40

[0976] **Пример 40**. (E)–N–(4–(1–(4–(2–*гидроксиэтокси)бензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)*–3–*(пиридин*–3–*ил)акриламид* (**40**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу получения соединения **36** при использовании 4–(2–гидроксиэтокси)бензойной кислоты в качестве исходной кислоты. ЖХМС: t_R=0,74 мин; m/z=452,3 $[M+H]^+$.



41

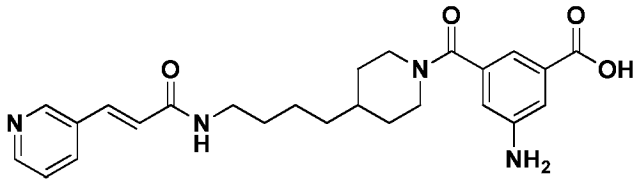
Пример 41. *Метил*–(E)–3–*нитро*–5–(4–(4–(3–*(пиридин*–3–*ил)акриламидо)бутил)*–*пиперидин*–1–*карбонил)бензоат* (**41**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу получения соединения **32** при использовании 3–(метоксикарбонил)–5–нитробензойной кислоты в качестве исходной кислоты. ЖХМС: t_R=1,10 мин; m/z=495,4 $[M+H]^+$.



42

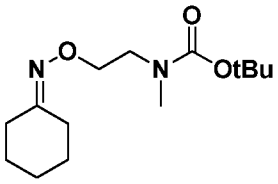
[0977] **Пример 42**. Метил–(E)–3–амино–5–(4–(4–(3–(пиридин–3–ил)акриламидо)бутил)–пиперидин–1–карбонил)бензоат (**42**): К перемешиваемому раствору **41** (35 мг, 0,057 ммоль) в смеси 10:1 MeOH:AcOH порциями добавляли пыль Zn (~40 мг). Через 2 часа реакцию фильтровали через слой Celite и выпаривали в вакууме. Остаток повторно растворяли в ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с

получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 0,052 ммоль, 91%). ЖХМС: t_R=0,89 мин; m/z=465,4 $[M+H]^+$.



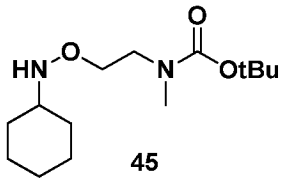
43

[0978] **Пример 43**. (E)–3–*амино*–5–(4–(4–(3–*(пиридин*–3–*ил)акриламидо)бутил)*–*пиперидин*–1–*карбонил)бензойная кислота* (**43**): К перемешиваемому раствору **42** (5,0 мг, 0,011 ммоль) в смеси 1:1 MeOH:ТГФ (500 мкл) добавляли 0,2 М раствор LiOH (269 мкл, 0,054 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем останавливали 1М HCl. Реакцию выпаривали в вакууме, затем повторно растворяли в ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (3,9 мг, 0,007 ммоль, 64%). ЖХМС: t_R=0,75 мин; m/z=451,4 $[M+H]^+$.



44

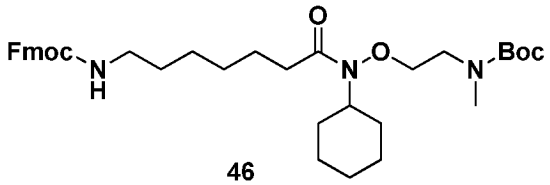
[0979] **Пример 44**. трет–Бутил–(2–((циклогексилиденамино)–окси)этил)(метил)–карбамат (44): Оксим циклогексанона (478 мг, 4,22 ммоль) суспендировали в 8 мл ДМФА и охлаждали в ледяной бане. Порциями добавляли NaH (338 мг, 14,08 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и реакционную смесь, перемешивали при 0°C в течение 1 ч под аргоном, после чего добавляли трет–бутил–(2–хлорэтил)(метил)карбамат (818 мг, 4,22 ммоль) в 2 мл ДМФА, ледяную баню убирали и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре 20 ч, затем нагревали в течение 3 ч при 60°C. Смесь охлаждали, фильтровали, фильтрат выпаривали в вакууме, а остаток делили между насыщ. NH_4Cl и эфиром. Водный экстракт экстрагировали еще раз эфиром и объединенные органические экстракты однократно промывали 0,5М NaOH и один раз солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (696 мг, 2,57 ммоль, 61%). ЖХМС: t_R=1,56 мин; m/z=293,2 $[M+H]^+$. ^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 1,46 (с, 9H), 1,56–1,73 (м, 6H), 2,18–2,23 (м, 2H), 2,45 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,91 (с, 3H), 3,40–3,54 (м, 2H), 4,05–4,17 (м, 2H).



45

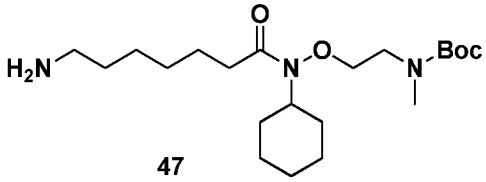
[0980] **Пример 45**. *трет–Бутил–(2–((циклогексиламино)окси)–этил)(метил)карбамат* (**45**): Соединение **44** (696 мг, 2,57 ммоль) суспендировали в 10 мл MeOH и охлаждали в ледяной бане. Добавляли небольшое количество метилоранжа, затем

цианоборогидрид натрия (323 мг, 5,15 ммоль). К желтому раствору добавляли 2 М HCl в MeOH, пока цвет не изменялся на розовый. Перемешивали 30 мин на льду, затем ледяную баню убирали и перемешивали при комнатной температуре 4 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме, затем суспендировали в воде, при этом pH смеси доводили до 9 6H KOH, разбавляли равным объемом солевого раствора и четыре раза экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($MeOH/CH_2Cl_2$) с получением соединения **37** (534 мг, 1,96 ммоль, 76%). ЖХМС: t_R=1,56 мин; m/z=293,2 $[M+H]^+$. ^{1}H–ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ): 1,02–1,33 (м, 4H), 1,46 (с, 9H), 1,54–1,68 (м, 2H), 1,74 (дт, J=13,3, 3,9 Гц, 2H), 1,80–1,90 (м, 2H), 2,66–2,85 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 3,30–3,53 (м, 2H), 3,77 (т, J=5,3 Гц, 2H), 5,50 (шс, 1H).



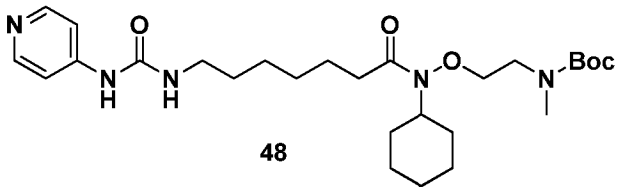
46

[0981] **Пример 46**. *трет–Бутил–*(12*–циклогексил–*1*–*(9H*–флуорен–*9*–ил)–*3,11*–диоксо–*2,13*–диокса–*4,12*–диазапентадекан–*15*–ил)(метил)карбамат* (**46**): Раствор Fmoc–аминогептановой кислоты (720 мг, 1,96 ммоль), NMM (0,26 мл, 2,36 ммоль) и HATU (894 мг, 2,36 ммоль) в 5 мл ДМФА добавляли к соединению **45** (534 мг, 1,96 ммоль) в 5 мл ДМФА и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение ночи. Реакционную смесь частично выпаривали в вакууме, разбавляли EtOAc и два раза промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Водный экстракт снова экстрагировали EtOAc и объединенные органические экстракты однократно промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($MeOH/CH_2Cl2$) с получением указанного в заголовке соединения (339 мг, 0,55 ммоль, 28%). ЖХМС: t_R=1,82 мин; m/z=621,3 $[M+H]^+$.



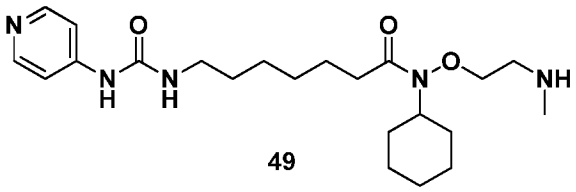
47

[0982] **Пример 47**. *трет–Бутил–*(2*–*((7*–амино–*N*–циклогексилгептанамидо)окси)этил–(метил)карбамат* (**47**): Соединение **47** получали из соединения **46** при использовании метода снятия защиты для соединения **80**. ЖХМС: t_R=1,06 мин; m/z=400,4 $[M+H]^+$.



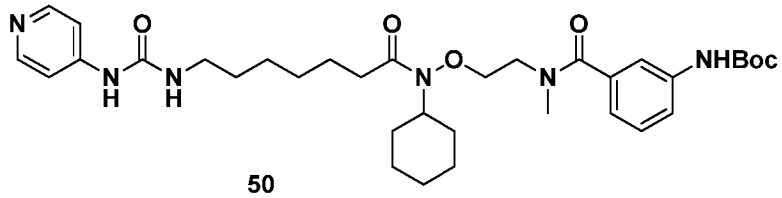
48

[0983] **Пример 48**. *трет–Бутил*–(2–((N–*циклогексил*–7–(3–*(пиридин*–4–*ил)уреидо)*–*гептанамидо)окси)этил)(метил)карбамат* (**48**): Карбонилдитриазол (358 мг, 2,18 ммоль) и 4–аминопиридин (68,4 мг, 0,73 ммоль) перемешивали в 15 мл ТГФ при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и однократно промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток повторно суспендировали в 10 мл ТГФ и добавляли к соединению **47** в 10 мл ТГФ с DIEA (0,25 мл, 1,45 ммоль) и 2 мл ДМФА для улучшения растворимости, после чего реакцию перемешивали при комнатной температуре под аргоном 2,5 ч и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (183 мг, 0,35 ммоль, 49%). ЖХМС: t_R=1,14 мин; m/z=520,4 $[M+H]^+$.



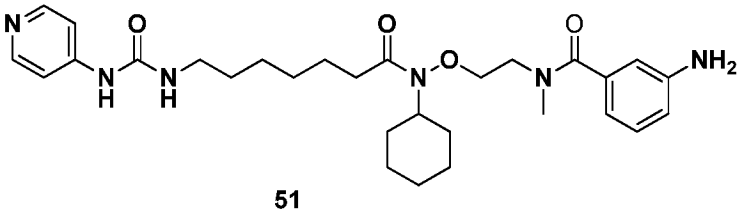
49

[0984] **Пример 49**. N–*циклогексил*–N–(2–*(метиламино)этокси)*–7–(3–*(пиридин*–4–*ил)уреидо)гептанамид* (**49**): Указанное в заголовке соединение получали из соединения **48** способом получения соединения **32**. ЖХМС: t_R=0,73 мин; m/z=420,4 $[M+H]^+$.



50

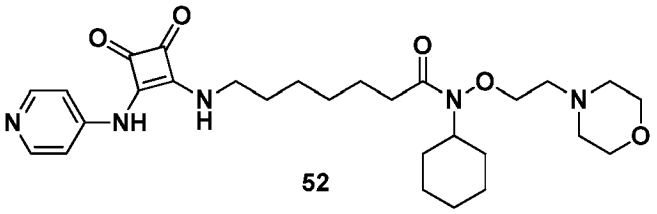
[0985] **Пример 50**. *трет–Бутил*–(3–((2–((N–*циклогексил*–7–(3–*(пиридин*–4–*ил)уреидо)гептанамидо)окси)этил)(метил)карбамоил)–*фенил)карбамат* (**50**): Указанное в заголовке соединение получали из соединения 49 согласно способу сочетания при получении соединения **33** с использованием 3–((трет–бутоксикарбонил)амино)–бензойной кислоты в качестве кислотного компонента. ЖХМС: t_R=1,17 мин; m/z=639,5 $[M+H]^+$.



51

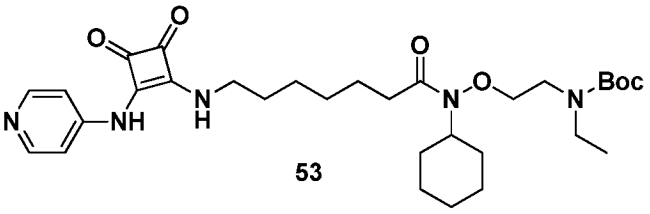
[0986] **Пример 51**. 3–*Амино*–N–(2–((N–*циклогексил*–7–(3–*(пиридин*–4–*ил)уреидо)гептанамидо)окси)этил)*–N–*метилбензамид* (**51**): Указанное в заголовке соединение получали из **50** способом получения соединения **32**. ЖХМС: t_R=0,89 мин;

m/z=539,4 $[M+H]^+$.



52

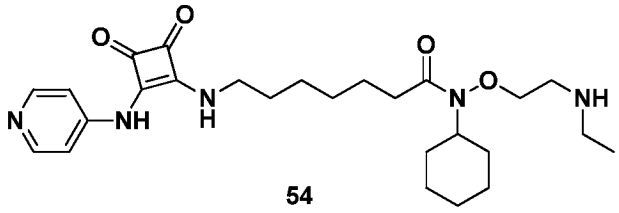
[0987] **Пример 52**. N–*циклогексил*–7–((3,4–*диоксо*–2–*(пиридин*–4–*иламино)циклобут*–1–*ен*–1–*ил)амино)*–N–(2–*морфолиноэтокси)*–*гептанамид* (**52**): Указанное в заголовке соединение получали согласно WO2010/23307 A1, методика для которого прямо включена в настоящий документ посредством отсылки.



53

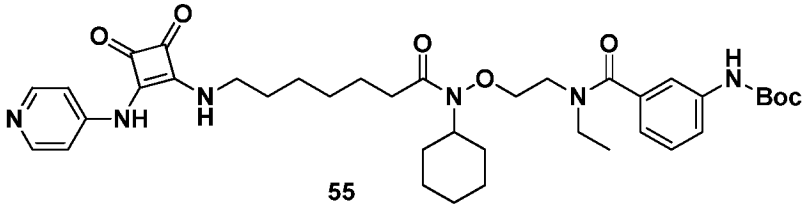
[0988] **Пример 53**. *трет*–*Бутил*–(2–((N–*циклогексил*–7–((3,4–*диоксо*–2–*(пиридин*–4–*иламино)циклобут*–1–*ен*–1–*ил)амино)*–*гептанамидо)окси)этил)(этил)карбамат* (**53**):

[0989] К раствору соли ТФУ трет–бутил–(2–((7–амино–N–циклогексил–гептанамидо)окси)этил)(этил)карбамата (78,3 мг, 0,15 ммоль), который получали согласно методикам соединения **47**, начиная с трет–бутил–(2–(циклогексилиденамино)окси)этил)(этил)–карбамата, в 2 мл MeCN добавляли DIEA (77,5 мкл, 0,45 ммоль) и 3–этокси–4–(пиридин–4–иламино)циклобут–3–ен–1,2–дион (32,4 мг, 0,15 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре 1 ч, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (49,2 мг, 0,070 ммоль, 47%). ЖХМС: t_R=1,35 мин; m/z=586,4 $[M+H]^+$.



54

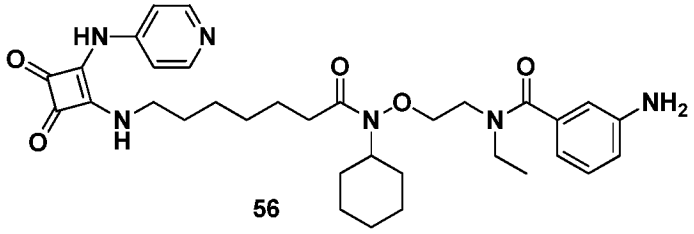
[0990] **Пример 54**. N–*циклогексил*–7–((3,4–*диоксо*–2–*(пиридин*–4–*иламино)циклобут*–1–*ен*–1–*ил)амино)*–N–(2–*(этиламино)этокси)*–*гептанамид* (**54**): Указанное в заголовке соединение получали из соединения **53** способом получения соединения **32**. ЖХМС: t_R=0,81 мин; m/z=486,3 $[M+H]^+$.



55

[0991] **Пример 55**. *трет*–*Бутил*–(3–((2–((N–*циклогексил*–7–((3,4–*диоксо*–2–

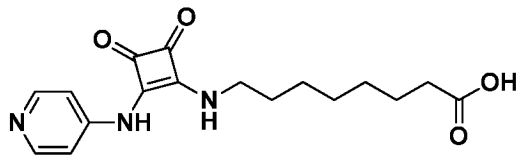
(пиридин–4–иламино)циклобут–1–ен–1–ил)амино)–гептанамидо)окси)этил)(этил)карбамоил)фенил)–карбамат (**55**): Указанное в заголовке соединение получали из соединения **54** согласно способу сочетания для получения соединения **33** при использовании 3–((трет–бутоксикарбонил)амино)бензойной кислоты в качестве исходной кислоты. ЖХМС: t_R=1,36 мин; m/z=705,4 $[M+H]^+$.



56

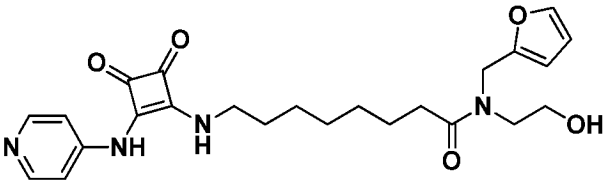
[0992] **Пример 56**. 3–*амино*–N–(2–((N–*циклогексил*–7–((3,4–*диоксо*–2–(*пиридин*–4–*иламино)циклобут*–1–*ен*–1–*ил)амино)–гептанамидо)окси)этил)–N–*этилбензамид* (**56**):

[0993] Указанное в заголовке соединение получали из соединения **55** согласно способу снятия защиты, который дает соединение **33**. ЖХМС: t_R=1,08 мин; m/z=605,4 $[M+H]^+$.



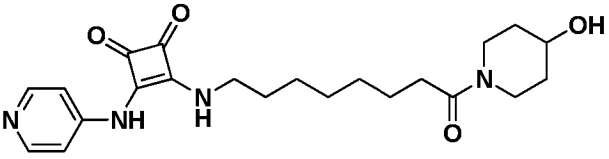
57

[0994] **Пример 57**. 8–((3,4–*диоксо*–2–*(пиридин*–4–*иламино)циклобут*–1–*ен*–1–*ил)амино)октановая кислота* (**57**): Указанное в заголовке соединение получали способом получения соединения **53** при использовании 8–аминооктановой кислоты в качестве исходного амина. ЖХМС: t_R=0,68 мин; m/z=332,2 $[M+H]^+$.



58

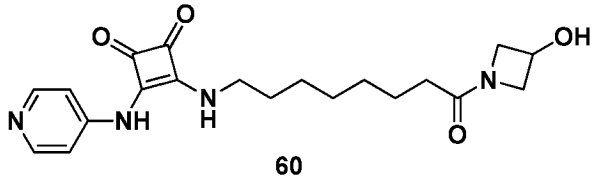
[0995] **Пример 58**. 8–((3,4–*диоксо*–2–*(пиридин*–4–*иламино)циклобут*–1–*ен*–1–*ил)амино)*–N–*(фуран*–2–*илметил)*–N–(2–*гидроксиэтил)октанамид* (**58**): Указанное в заголовке соединение получали из соединения **57** и 2–(фуран–2–илметил)амино)этан–1–ола способом получения соединения **31**. ЖХМС: t_R=0,82 мин; m/z=455,3 $[M+H]^+$.



59

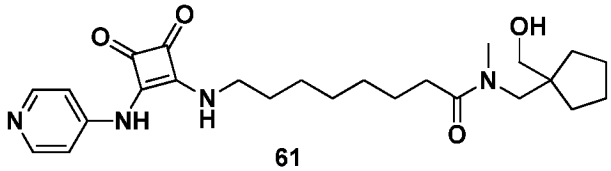
[0996] **Пример 59**. 3–((8–(4–*гидроксипиперидин*–1–*ил)*–8–*оксооктил)амино)*–4–*(пиридин*–4–*иламино)циклобут*–3–*ен*–1,2–*дион* (**59**): Указанное в заголовке соединение

получали из соединения **57** и пиперидин–4–ола способом сочетания для получения соединения **32**. ЖХМС: t_R=0,68 мин; m/z=415,3 $[M+H]^+$.



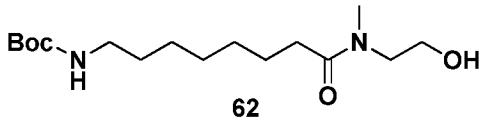
60

[0997] **Пример 60**. 3–((8–(3–*гидроксиазетидин*–1–*ил*)–8–*оксооктил)амино)*–4–*(пиридин*–4–*иламино)циклобут*–3–*ен*–1,2–*дион* (**60**): Указанное в заголовке соединение получали из соединения **57** и азетидин–3–ола способом сочетания для получения соединения **33**. ЖХМС: t_R=0,65 мин; m/z=387,2 $[M+H]^+$.



61

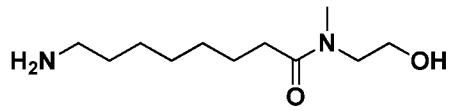
[0998] **Пример 61**. 8–((3,4–*диоксо*–2–*(пиридин*–4–*иламино)циклобут*–1–*ен*–1–*ил)амино)*–N–((1–*(гидроксиметил)*–*циклопентил)метил)*–N–*метилоктанамид* (**61**): Указанное в заголовке соединение получали из соединения **47** и (1–((метиламино)–метил)циклопентил)метанола способом получения соединения **31**. ЖХМС: t_R=0,98 мин; m/z=457,3 $[M+H]^+$.



62

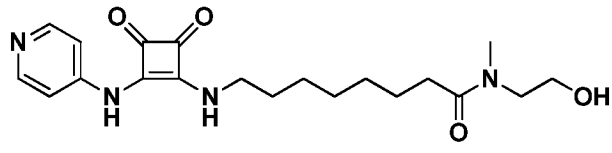
[0999] **Пример 62**. *трет–Бутил*–(8–((2–*гидроксиэтил)*–*(метил)амино)*–8–*оксооктил)карбамат* (**62**):

[1000] Указанное в заголовке соединение получали из 8–((трет–бутоксикарбонил)амино)октановой кислоты и 2–(метиламино)этан–1–ола согласно способу сочетания для получения соединения **33**. ЖХМС: t_R=1,13 мин; m/z=339,3 $[M+Na]^+$.



63

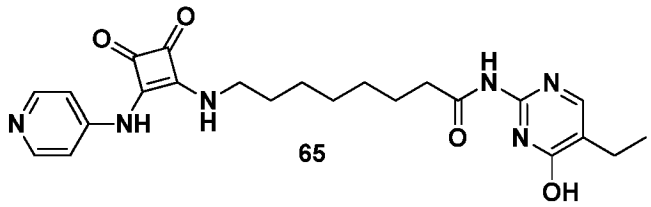
[1001] **Пример 63**. 8–*амино*–N–(2–*гидроксиэтил)*–N–*метилоктанамид* (**63**): Указанное в заголовке соединение получали из соединения **62** согласно способу снятия защиты, который дает соединение **33**. ЖХМС: t_R=0,44 мин; m/z=217,3 $[M+H]^+$.



64

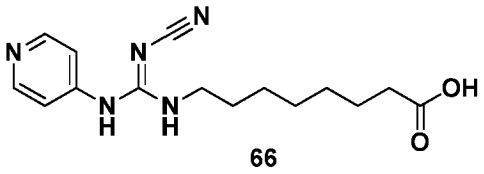
[1002] **Пример 64**. 8–((3,4–*диоксо*–2–*(пиридин*–4–*иламино)циклобут*–1–*ен*–1–

ил)амино)–N–(2–*гидроксиэтил)*–N–*метилоктанамид* (**64**): Указанное в заголовке соединение получали из соединения **63** согласно способу конденсации для получения соединения **53**. ЖХМС: t_R=0,70 мин; m/z=389,4 $[M+H]^+$.



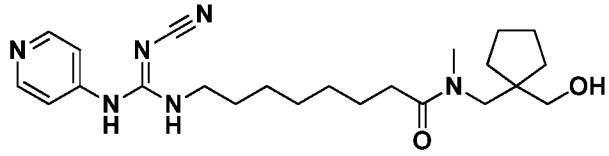
65

[1003] **Пример 65**. 8–((3,4–*диоксо*–2–*(пиридин*–4–*иламино)циклобут*–1–*ен*–1–*ил)амино)*–N–(5–*этил*–4–*гидроксипиримидин*–2–*ил)октанамид* (**65**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу получения соединения **31** при использовании соединения **57** в качестве исходной кислоты. ЖХМС: t_R=0,79 мин; m/z=453,26 $[M+H]^+$.



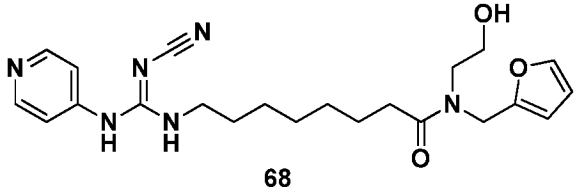
66

[1004] **Пример 66**. (E)–8–(2–*циано*–3–*(пиридин*–4–*ил)гуанидино)октановая кислота* (**66**): Раствор (Z)–N'–циано–N–(пиридин–4–ил)метилсульфанилметанимидамида (695 мг, 3,62 ммоль), 8–аминооктановой кислоты (576 мг, 3,62 ммоль), DMAP (486 мг, 3,98 ммоль) и DIEA (1,90 мл, 10,85 ммоль) в 17 мл пиридина нагревали при 70°C под аргоном в течение ночи, выпаривали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (668 мг, 2,20 ммоль, 61%). ЖХМС: t_R=0,63 мин; m/z=304,2 $[M+H]^+$.



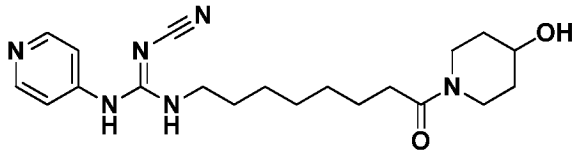
67

[1005] **Пример 67**. (E)–8–(2–*циано*–3–*(пиридин*–4–*ил) гуанидино)*–N–((1–*(гидроксиметил)циклопентил)метил)*–N–*метилоктанамид* (**67**): Указанное в заголовке соединение получали из соединения **66** и (1–((метиламино)метил)циклопентил)метанола согласно способу получения соединения **31**. ЖХМС: t_R=0,92 мин; m/z=429,3 $[M+H]^+$.



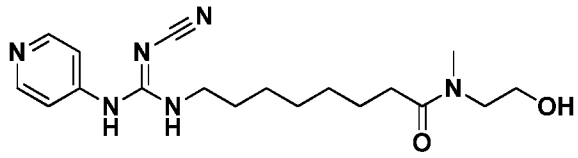
68

[1006] **Пример 68**. (E)–8–(2–*циано*–3–*(пиридин*–4–*ил) гуанидино)*–N–*(фуран*–2–*илметил)*–N–(2–*гидроксиэтил)октанамид* (**68**): Указанное в заголовке соединение получали из соединения **66** и 2–((фуран–2–илметил)амино)этан–1–ола согласно способу получения соединения **31**. ЖХМС: t_R=0,79 мин; m/z=427,3 $[M+H]^+$.



69

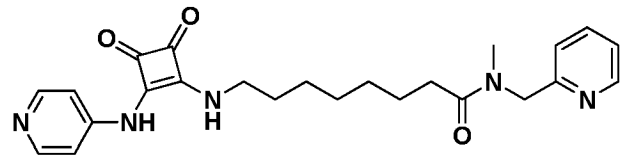
[1007] **Пример 69**. (E)–2–*циано*–1–(8–(4–*гидроксипиперидин*–1–*ил)*–8–*оксооктил)*–3–*(пиридин*–4–*ил)гуанидин* (**69**): Указанное в заголовке соединение получали из соединения **66** и пиперидин–4–ола согласно способу получения соединения **31**. ЖХМС: t_R=0,95 мин; m/z=387,3 $[M+H]^+$.



70

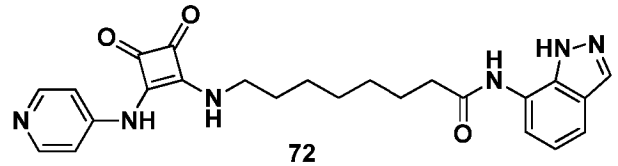
[1008] **Пример 70**. (E)–8–(2–*циано*–3–*(пиридин*–4–*ил)гуанидино)*–N–(2–*гидроксиэтил)*–N–*метилоктанамид* (**70**):

[1009] Указанное в заголовке соединение получали из соединения **63** и (Z)–N'–циано–N–(пиридин–4–ил)метилсульфанилметанимидамида способом получения соединения **66**. ЖХМС: t_R=0,66 мин; m/z=361,4 $[M+H]^+$.



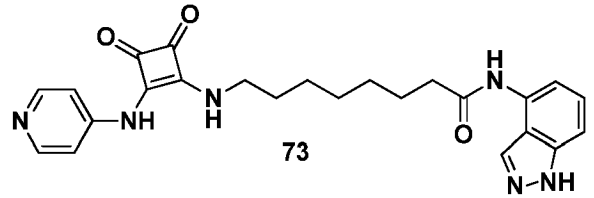
71

[1010] **Пример 71**. 8–((3,4–*диоксо*–2–*(пиридин*–4–*иламино)циклобут*–1–*ен*–1–*ил)амино)*–N–*метил*–N–*(пиридин*–2–*илметил)октанамид* (**71**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу сочетания соединения **31** при использовании соединения **57** в качестве исходной кислоты. ЖХМС: t_R=0,63 мин; m/z=436,28 $[M+H]^+$.



72

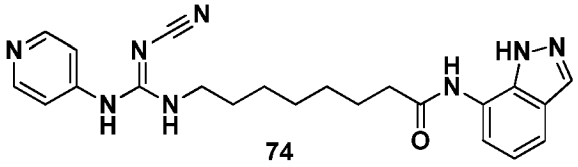
[1011] **Пример 72**. 8–((3,4–*диоксо*–2–*(пиридин*–4–*иламино)–циклобут*–1–*ен*–1–*ил)амино)*–N–(1H–*индазол*–7–*ил)октанамид* (**72**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу сочетания соединения **31** при использовании соединения **57** в качестве исходной кислоты. ЖХМС: t_R=0,80 мин; m/z=447,26 $[M+H]^+$.



73

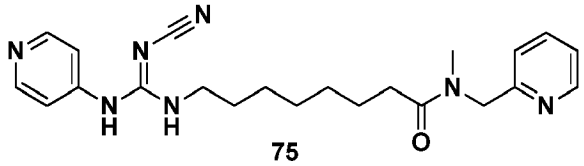
[1012] **Пример 73**. 8–((3,4–*диоксо*–2–*(пиридин*–4–*иламино)–циклобут*–1–*ен*–1–

ил)амино)–N–(1H–*индазол*–4–*ил)октанамид* (**73**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу сочетания соединения **31** при использовании соединения **57** в качестве исходной кислоты. ЖХМС: t_R=0,76 мин; m/z=447,26 $[M+H]^+$.



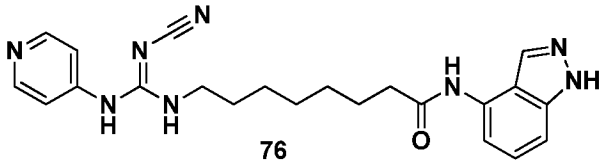
74

[1013] **Пример 74**. (E)–8–(2–*циано*–3–*(пиридин*–4–*ил)гуанидино)*–N–(1H–*индазол*–7–*ил)октанамид* (**74**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу сочетания соединения **31** при использовании соединения **66** в качестве исходной кислоты. ЖХМС: t_R=0,82 мин; m/z=419,26 $[M+H]^+$.



75

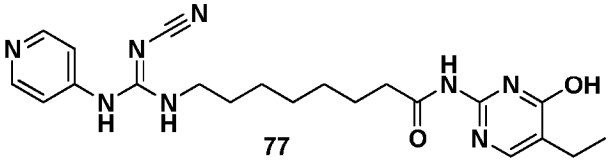
[1014] **Пример 75**. (E)–8–(2–*циано*–3–*(пиридин*–4–*ил) гуанидино)*–N–*метил*–N–*(пиридин*–2–*илметил)октанамид* (**75**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу сочетания соединения **31** при использовании соединения **66** в качестве исходной кислоты. ЖХМС: t_R=0,65 мин; m/z=408,29 $[M+H]^+$.



76

[1015] **Пример 76**. (E)–8–(2–*циано*–3–*(пиридин*–4–*ил)гуанидино)*–N–(1H–*индазол*–4–*ил)октанамид* (**76**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу сочетания соединения **31** при использовании соединения **66** в качестве исходной кислоты. ЖХМС: t_R=0,77 мин; m/z=419,26 $[M+H]^+$.

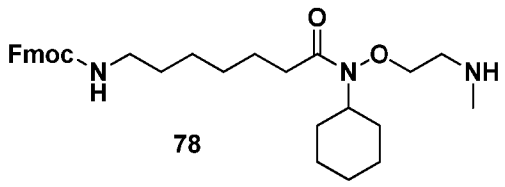
[1016] **Пример 77**. (E)–8–(2–*циано*–3–*(пиридин*–4–*ил)гуанидино)*–N–(5–*этил*–4–*гидроксипиримидин*–2–*ил)октанамид* (**77**):



77

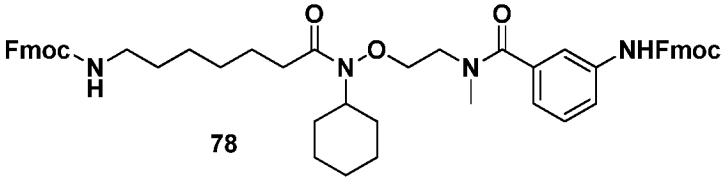
[1017] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу сочетания соединения **31** при использовании соединения **66** в качестве исходной кислоты. ЖХМС: t_R=0,75 мин; m/z=425,27 $[M+H]^+$

[1018] **Пример 78**. (9H–*флуорен*–9–*ил)метил(7–(циклогексил(2–(метиламино)этокси)амино)*–7–*оксогептил)карбамат* (**78**):



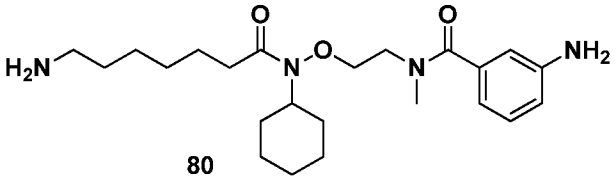
[1019] Указанное в заголовке соединение получали из соединения **46** согласно способу снятия защиты для получения соединения **32**. ЖХМС: t_R=1,18 мин; m/z=522,30 $[M+H]^+$.

[1020] **Пример 79**. (9H–*флуорен*–9–*ил)метил(7*–((2–(3–((((9H–*флуорен*–9–*ил)метокси)карбонил)амино)*–N–*метилбензамидо)этокси)–(циклогексил)амино)–*7–*оксогептил)карбамат* (**79**):

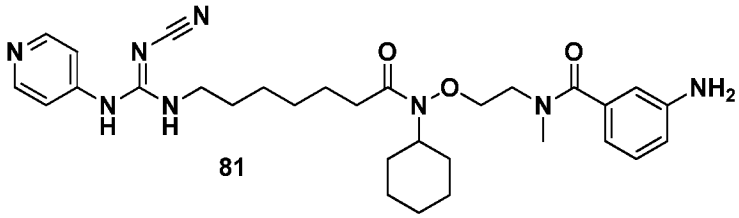


[1021] Указанное в заголовке соединение получали из соединения **78** согласно способу получения соединения **31**. ЖХМС: t_R=1,82 мин; m/z=864,41 $[M+H]^+$.

[1022] **Пример 80**. 3–*амино*–N–(2–((7–*амино*–N–*циклогексилгептанамидо)окси)этил)*–N–*метилбензамид* (**80**):



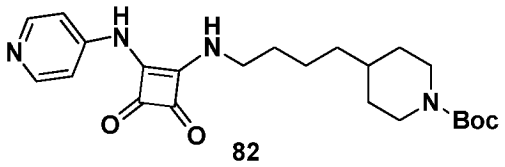
[1023] Соединение **79** (42,0 мг, 0,049 ммоль) суспендировали в 1 мл 2% пиперидина в ДМФА и перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (27,9 мг, 0,043 ммоль, 88%). ЖХМС: t_R=0,77 мин; m/z=419,27 $[M+H]^+$.



[1024]

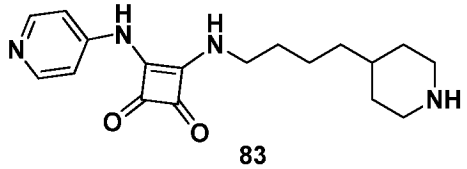
[1025] **Пример 81**. (E)–3–*амино*–N–(1–*циано*–11–*циклогексил*–10–оxo–2–*(пиридин*–4–*иламино)*–12–*окса*–1,3,11–*триазатетрадец*–1–*ен*–14–*ил)*–N–*метилбензамид* (**81**): Указанное в заголовке соединение получали из соединения **80** согласно способу получения соединения **66**. ЖХМС: t_R=0,86 мин; m/z=563,30 $[M+H]^+$.

[1026] **Пример 82**. *трет–Бутил*–4–(4–((3,4–*диоксо*–2–*(пиридин*–4–*иламино)циклобут*–1–*ен*–1–*ил)амино)бутил)пиперидин*–1–*карбоксилат* (**82**):



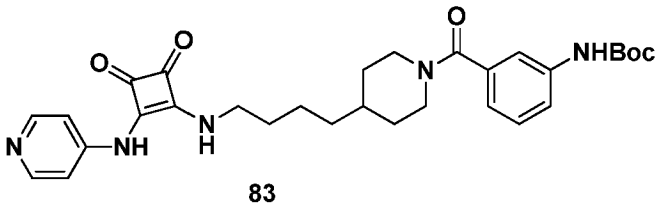
82

[1027] Указанное в заголовке соединение получали из трет–бутил–4–(4–аминобутил)пиперидин–1–карбоксилата и 3–этокси–4–(пиридин–4–иламино)циклобут–3–ен–1,2–диона согласно способу получения соединения **53**. ЖХМС: t_R=1,00 мин; m/z=429,17 $[M+H]^+$.



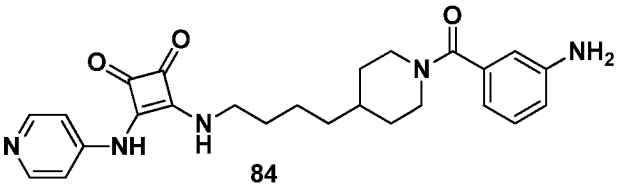
83

[1028] **Пример 82**. 3–((4–*(пиперидин–4–ил)бутил)амино)–4–(пиридин–4–иламино)–циклобут–3–ен–1,2–дион* (**83**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу снятия защиты для получения соединения **32**. ЖХМС: t_R=0,41 мин; m/z=329,17 $[M+H]^+$.



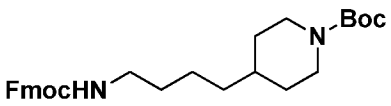
83

[1029] **Пример 83**. *трет–Бутил–(3–(4–(4–((3,4–диоксо–2–(пиридин–4–иламино)циклобут–1–ен–1–ил)амино)бутил)пиперидин–1–карбонил)фенил)карбаматдион* (**83**): Указанное в заголовке соединение получали из соединения **82** и 3–((трет–бутоксикарбонил)амино)бензойной кислоты согласно способу конденсации соединения **33**. ЖХМС: t_R=1,00 мин; m/z=548,24 $[M+H]^+$. ^{1}H–ЯМР (400 МГц, CD_3OD, δ): 1,05–1,26 (м, 2H), 1,30–1,39 (м, 3H), 1,39–1,48 (м, 2H), 1,50 (с, 9H), 1,54–1,61 (м, 1H), 1,61–1,73 (м, 3H), 1,84 (шд, J=12,0 Гц, 1H), 2,81 (т, J=12,0 Гц, 1H), 3,65–3,80 (м, 3H), 4,59 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,97 (дт, J=8,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (ддд, J=12,0 Гц, 2,2 Гц, 1,1 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,32–8,38 (м, 2H).



84

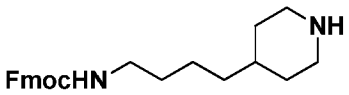
[1030] **Пример 84**. 3–((4–(1–(3–*аминобензоил)пиперидин–4–ил)бутил)амино)–4–(пиридин–4–иламино)циклобут–3–ен–1,2–дион* (**84**): Указанное в заголовке соединение получали из соединения согласно способу снятия защиты для получения соединения **32**. ЖХМС: t_R=0,68 мин; m/z=448,20 $[M+H]^+$.



85

[1031] **Пример 85**. *трет–Бутил–4–(4–((((9Н–флуорен–9–ил)метокси)карбонил)амино)бутил)пиперидин–1–карбоксилат* (**85**): трет–Бутил–4–(4–аминобутил)пиперидин–1–карбоксилат (47,2 мг, 0,18 ммоль) суспендировали в 3 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 1,5 мл диоксана и медленно добавляли раствор Fmoc–Cl (71,4 мг, 0,28 ммоль) в 1,5 мл диоксана при 0°C. Реакционную смесь оставляли на ночь нагреваться до температуры окружающей среды под аргоном, затем делили между EtOAc и 1M HCl, органический слой однократно промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле при использовании градиента от 0–50% $MeOH/CH_2Cl_2$ с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 0,16 ммоль, 84%). ЖХМС: t_R=1,76 мин; m/z=501,23 $[M+Na]^+$.

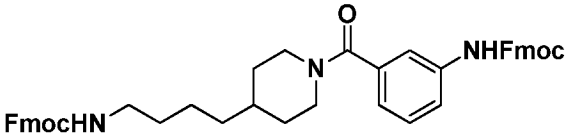
[1032] **Пример 86**. (9Н–*флуорен–9–ил)метил(4–(пиперидин–4–ил)бутил)карбамат* (**86**):



86

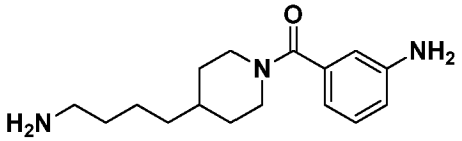
[1033] Указанное в заголовке соединение получали из соединения **86** согласно способу снятия защиты для получения соединения **32**. ЖХМС: t_R=1,69 мин; m/z=379,18 $[M+H]^+$.

[1034] **Пример 87**. (9Н–*флуорен–9–ил)метил(3–(4–(4–((((9Н–флуорен–9–ил)метокси)карбонил)амино)бутил)пиперидин–1–карбонил)фенил)карбамат* (**87**):



87

[1035] Указанное в заголовке соединение получали из соединения **86** и 3–((((9Н–флуорен–9–ил)метокси)карбонил)амино)–бензойной кислоты согласно способу конденсации соединения **31**. ЖХМС: t_R=1,91 мин; m/z=720,49 $[M+H]^+$.

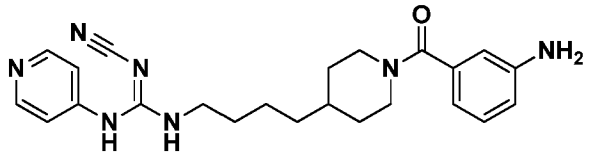


88

[1036] **Пример 88**. (4–(4–*аминобутил)пиперидин–1–ил)(3–аминофенил)метанон* (**97**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу снятия защиты для

получения соединения **80**. ЖХМС: t_R=0,76 мин; m/z=276,24 $[M+H]^+$. ^{1}H–ЯМР (400 МГц, CD_3OD, δ): 1,05–1,27 (м, 2H), 1,29–1,38 (м, 2H), 1,38–1,49 (м, 2H), 1,54–1,69 (м, 4H), 1,86 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,83 (т, J=14,0 Гц, 1H), 2,92 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,10 (т, J=14,0 Гц, 1H), 3,68 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,61 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,18–7,32 (м, 3H), 7,48 (т, J=8,0 Гц, 1H).

[1037] **Пример 89**. (Z)–1–(4–(1–(3–*аминобензоил)пиперидин*–4–*ил)бутил)*–2–*циано*–3–*(пиридин*–4–*ил)гуанидин* (**98**):



98

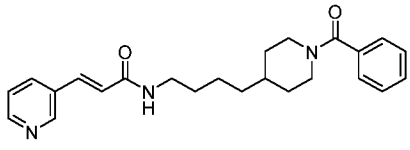
[1038] Указанное в заголовке соединение получали из соединения **88** и (Z)–N'–циано–N–(пиридин–4–ил)метилсульфанилметанимидамида согласно способу получения соединения **66**. ЖХМС: t_R=1,02 мин; m/z=420,42 $[M+H]^+$.

[1039] **Пример 89**. *Связывание и цитотоксичность соединений* NAMPTi. Соединения NAMPTi, соответствующие или включенные в качестве кватернизированных Единиц NAMPT Лекарственного средства конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, оценивали на связывание с ферментативно компетентным гомодимером NAMPT при использовании флуоресцентного поляризационного анализа, а также на цитотоксичность, при использовании анализа CellTiter–Glo™, как описано в разделе Общие методы. Результаты этих анализов представлены в Таблице 1.

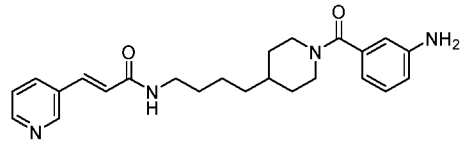
[1040] Таблица 1: Значения IC_{50} (нМ) для высвобождаемых NAMPTi соединений во флуоресцентном поляризационном (FP) анализе на связывание с очищенным NAMPT и в анализе на цитотоксичность (CellTiter–Glo)

Номер линкера	**Номер NAMPTi**	**FP анализ (IC_{50}, нМ)**	**Анализ CellTiter–Glo (IC_{50}, нМ)**			
			Karpas 299	**L540cy**	**Ramos**	**HepG2**
3, 5 или 8	**27**	37	9,5	7,3	1,75	5,5
12	**28**	47		8,5	1,0	8,0
26	**29**	36		0,78	0,71	1,08

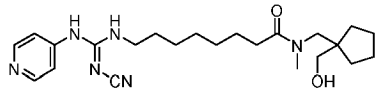
[1041] Karpas 299 (неходжкинская лимфома), L540cy (лимфома Ходжкина), Ramos (лимфома Беркитта), HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома), Hep3B (гепатоцеллюлярная карцинома). Соединения NAMPTi в Таблице 1 имеют следующие структуры:



27



28



29

[1042] **Пример 90**. *Получение кватернизированных* NAMPT *конъюгатов*:

[1043] Конъюгат Антитела–Лекарственного средства, содержащий кватернизированную Единицу NAMPT Лекарственного средства, получали путем контакта антитела, имеющего полностью восстановленные межцепочечные дисульфидные связи цистеинов/антитела, поддающегося алкилированию при использовании малеимид–содержащих линкеров лекарственного средства. Репрезентативные Конъюгаты с применением стратегии пиридиниевых линкеров получали с химерным антителом против Ag1, химерным антителом AC10 (против CD30) и гуманизированным антителом против Ag3). ADC–конъюгаты идентифицировали по распознаваемым антигенам. Ag1 является антигеном, повсеместно экпонированным и легко интернализируемым раковыми клетками, Ag2 представляет собой cAC10, который распознает $CD30^+$ раковые клетки, как описано в патенте США 8,257,706, и Ag3 является антигеном, преимущественно экпонируемым клетками гепатокарциномы. Все ADC были нагружены 8 молекулами лекарственного соединения/антитело и являлись мономерными согласно эксклюзионной хроматографии.

[1044] **Пример 91**. *Биологические активности* in vitro *кватернизированных* NAMPT *конъюгатов*:

[1045] Конъюгаты Антитела–Лекарственного средства (ADC) в Таблице 2 (ниже) исследовали на цитотоксичность против различных линий раковых клеток, экспонирующих антигены, которые способны к селективному связыванию иммуноглобулиновыми Лигандными единицами конъюгатов, и на их способность элиминировать НАД при использовании анализа NAD–Glo.

[1046] **Таблица 2**: Цитотоксичность конъюгатов антитела–лекарственного средства, содержащих кватернизированные Единицы NAMPT Лекарственного средства

ADC	**Анализ элиминирования НАД (IC_{50}, нг/мл)**					
	Karpas 299	**L540cy**	**Ramos**	**HepG2**	**Hep3B**	**JHH–7**
Ag1–3		7,0	4,4	11		
Ag2–3	28	78				
Ag2–5	5	30				
Ag2–12	5	11				
Ag2–26	9	19				
Ag3–3					12	34
Ag3–12					11	36

[1047] Конъюгаты, направленные против Ag1, показали сильную активность против всех протестированных клеточных линий (Таблица 2). Конъюгаты cAC10 продемонстрировали высокую активность против $CD30^+$ клеток L540cy, тогда как конъюгаты Ag3 были активными против $Ag3^+$ клеток Hep3B и JHH–7. Никакой активности cAC10 ADC не наблюдали в отношении CD30–отрицательных клеточных

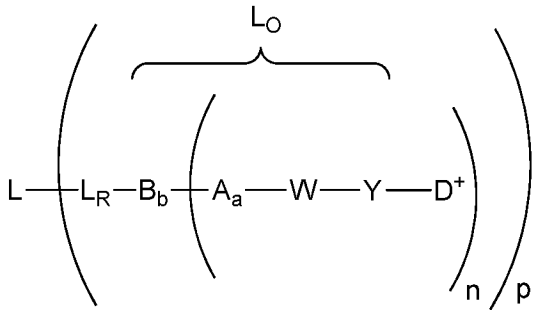
линий, которые в других условиях были чувствительны к целевым ADC, что указывает на высокую степень иммунологической специфичности конструкций.

[1048] **Пример 92**. *Биологические активности* in vivo *кватернизированных* NAMPT *конъюгатов*:

[1049] Химерное антитело cAC10 против Ag2 получали из соединений Линкера Лекарственного средства **5** (MDPr–GlucQ–FK866), **12** (MDPr–GlucQ–6050) и **26** (MDPr–GlucQ–6553) с получением ADC–конъюгатов, несущих 8 молекул лекарственного соединения на антитело. Животным имплантировали опухолевые клетки в день 0. Опухоли достигали ~100 мм^3 в день 8, после чего животным вводили однократную дозу 1 мг/кг (в/б) ADC. Лечение приводило к различным уровням задержки роста опухоли в зависимости от линкера лекарственного средства в ADC, как показано на Фигуре 1. Лечение хорошо переносилось, без потери веса или внешних признаков токсического действия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, представленная Формулой 1:



(1)

в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

L является Лигандной Единицей;

W является Пептидной Расщепляемой Единицей, или

W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W'), где W' представляет собой углеводный фрагмент с гликозидной связью с Y через необязательно замещенный гетероатом; и

Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента PAB или PAB–типа;

D^+ является кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства (D^+), ковалентно присоединенной к остальной части структуры композиции Формулы 1 через кватернизированный скелетный ароматический атом азота необязательно замещенного C_5–C_{24} гетероарила или кватернизированный скелетный неароматический атом азота частично ненасыщенного или частично ароматического необязательно замещенного C_9–C_{24} гетероциклила,

где неферментативное или ферментативное действие на W/W' фрагмента линкера лекарственного средства Соединение конъюгата Линкера–Лекарственного средства композиции способно инициировать высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi, состоящего из необязательно замещенного C_5–C_{24} или C_9–C_{24} гетероарила, содержащего ранее кватернизированный скелетный атом азота;

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства представлено Формулой 1, в которой подстрочный индекс p заменен p';

L_R является основным линкером, который соединяет Лигандную Единицу и Единицу Лекарственного средства через L_O, где L_O является необязательным дополнительным линкером, который присутствует;

подстрочные индексы a и b независимо являются 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие, соответственно, A или B;

подстрочный индекс n равен 1, 2, 3 или 4;

A является первым необязательным Удлинителем;

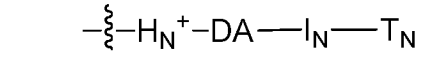
B является Разветвляющей Единицей, если подстрочный индекс b равен 1, а

подстрочный индекс n равен 2, 3 или 4, или B отсутствует, при этом подстрочный индекс b равен 0, если подстрочный индекс n равен 1,

где каждый из A и B является независимо выбранной отдельной единицей или необязательно включает или состоит из двух, трех или четырех независимо выбранных субъединиц; и

подстрочный индекс p является числом в пределах от 1 до 24, и подстрочный индекс p' является целым числом в пределах от 1 до 24.

2. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.1, где кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства представлена общей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

H_N^+ является кватернизированной Головной Единицей NAMPT в качестве кватернизированного компонента D^+, где необязательно замещенный C_5–C_{24} гетероарил или частично ненасыщенный или частично ароматический необязательно замещенный C_9–C_{24} гетероциклил этого компонента состоит из 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, скелетный атом азота которой является сайтом кватернизации с L_O, как обозначено волнистой линией к H_N^+;

DA является Донорно–Акцепторной Единицей, где Донорно–Акцепторная Единица является или состоит из функциональной группы донора или акцептора водородной связи и связана со скелетным атомом углерода в положении 2 или 3 5–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы или в положении 3 или 4 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, с необязательной формальной циклизацией DA обратно со смежным скелетным атомом углерода 6–членной азотсодержащей кольцевой системы через введенный необязательно замещенный неароматический атом углерода или необязательно замещенный атом азота, кислорода или серы, с получением частично ненасыщенной, частично ароматической или полностью ароматической 6,5– или 6,6–конденсированной кольцевой системы,

где указанное связывание DA происходит относительно скелетного атома азота 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, и где указанная формальная циклизация со смежным атомом углерода 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы по существу сохраняет способность образовывать водородную связь донорной или акцепторной функциональной группы DA в отсутствие указанной циклизации;

I_N является Соединительной Единицей, где Соединительная Единица является или состоит из $–X^1–[C(=O)]_{0,1}–$, $–X^1–S(=O)_{1,2}–$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен–$[C(=O)]_{0,1}–$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен–$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен–O–, $–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен–$[C(=O)_{0,1}]–X^2–C_5–$

C_{24} гетероарилен–$[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, –X^2–C_5–C_{24} гетероарилен–O– или –X^2–C_3–C_{20} гетероцикло–$[C(=O)_{0,1}]$–, где арилен, гетероарилен и гетероцикло необязательно замещены;

X^1 является необязательно замещенным C_5–C_7 алкиленом;

X2 отсутствует или является необязательно замещенным C_1–C_4 алкиленом;

T_N является Хвостовой Единицей NAMPT, где Хвостовая Единица NAMPT является или состоит из необязательно замещенного аминоспиртового остатка или карбоксильно–спиртового остатка, азот аминогруппы или карбонильный углерод которого связан с I_N, или

T_N является или состоит из необязательно замещенного бензамидного фрагмента или его биоизостера, амидный атом азота которого связан с I_N с необязательной циклизацией этого атома обратно с I_N или с остальной частью T_N, или

T_N является или состоит из необязательно замещенного C_6–C_{24} арила, C_5–C_{24} гетероарила или их комбинации, независимо выбранной в форме биарила, ароматический атом которого связан с I_N или остальной частью T_N; и

где T_N или ее остальная часть является связью с I_N, где указанная остальная часть является необязательно замещенным C_2–C_7 гетероалкиленом или необязательно замещенным C_5–C_6 гетероцикло, и

где ферментативное действие на W/W' фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi формулы H_N–DA–I_N–T_N, где H_N является Головной Единицей NAMPT, которая является полностью ароматическим C_5–C_{24} или C_9–C_{24} гетероарилом, необязательно замещенным, состоящим из 5– или 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы, содержащей ранее кватернизированный скелетный атом азота, и другие переменные группы являются такими, как определено ранее,

где H_N– или H_N–DA– соединения NAMPTi способны взаимодействовать с ферментативно компетентным гомодимером NAMPT на его никотинамидсвязывающем участке.

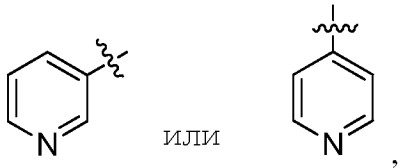
3. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.2, где Головная Единица NAMPT (H_N) является пиридиновым миметиком, и H_N^+ является такой Единицей, в которой скелетный ароматический атом азота пиридинового миметика является кватернизированным.

4. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.2, где Донорно–Акцепторная Единица (DA) состоит из необязательно замещенной амидной функциональной группы или ее биоизостера, или где H_N–DA является никотинамидным миметиком, и H_N^+–DA является таким миметиком, в котором скелетный атом азота 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы H_N^+ является кватернизированным.

5. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.2, где 6–членная

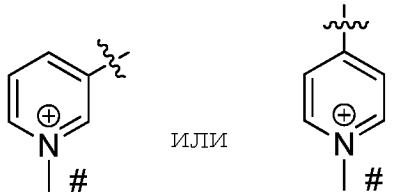
азотсодержащая гетероароматическая кольцевая система Головной Единицы NAMPT (H_N) является кольцевой системой пиридина с необязательной циклизацией DA обратно с пиридиновой ароматической кольцевой системой через введенный ароматический атом кислорода, серы или необязательно замещенный атом азота, при этом H_N содержит 6–5 конденсированную ароматическую кольцевую систему, и H_N^+ является такой Единицей, в которой пиридиновая ароматическая кольцевая система кватернизирована по ее скелетному атому азота,

в частности, где Головная Единица NAMPT (H_N) имеет следующую структуру:



,

или их соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, и H_N^+ имеет следующую структуру:



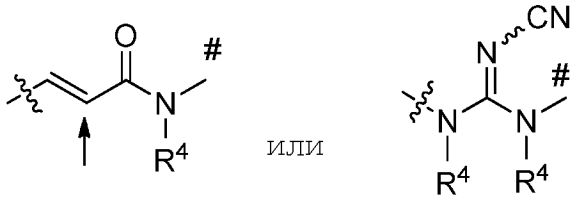
,

в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

знак решетки (#) обозначает положение ковалентного присоединения к L_O;

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA, и смежный с ним ароматический атом углерода является сайтом указанной необязательной формальной циклизации DA с HN/H_N^+.

6. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.2, где Донорно–Акцепторная Единица (DA) является акриламидной DA Единицей, необязательно циклизированной со смежным скелетному атомом углерода азотсодержащей ароматической кольцевой системы HN/H_N^+, к которому она присоединена, или является амидным биоизостером, в частности акриламидной DA Единицей или амидным биоизостером, имеющим следующую структуру:



,

или ее соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1–C_4 алкила;

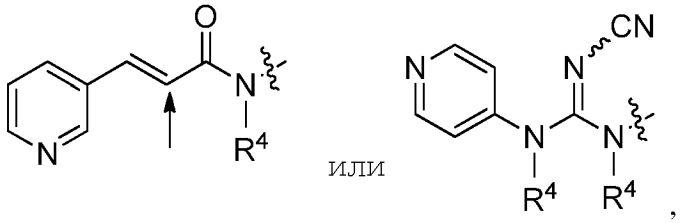
DA необязательно циклизирована с HN/H_N^+, где указанная циклизация осуществляется с sp^2 атомом углерода акриламидной DA Единицей, ближайшей к

карбонильному углероду (как указано), через введенный необязательно замещенный неароматический атом углерода или необязательно замещенный ароматический гетероатом;

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к HN/H_N^+, и указанный атом углерода, смежный с ним, является сайтом указанной необязательной циклизации с акриламидом DA; и

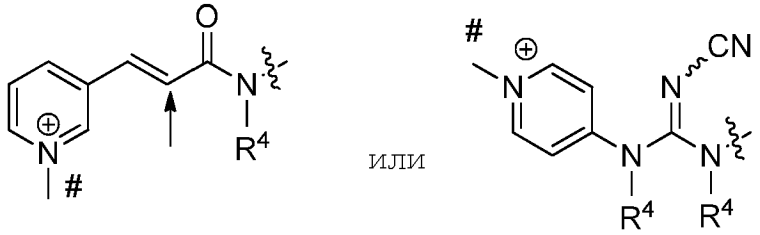
знак решетки (#) обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N.

7. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.2, где H_N–DA– является никотинамидным миметиком, имеющим следующую структуру:



,

или ее соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, и H_N^+–DA имеет следующую структуру:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

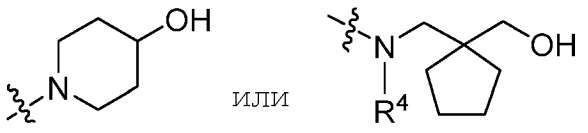
R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1–C_4 алкила; и

знак решетки (#) обозначает положение ковалентного присоединения к L_O;

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N, и

где sp^2 атом углерода, ближайший к карбонильному углероду, является сайтом (как указано) необязательной циклизации с HN/H_N^+ через введенный необязательно замещенный неароматический атом углерода или необязательно замещенный ароматический гетероатом.

8. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.2, где Хвостовая Единица NAMPT (T_N) является аминоспиртовым фрагментом, имеющим следующую структуру:



,

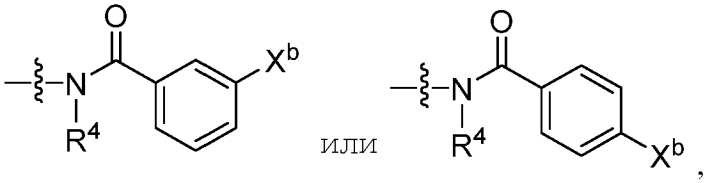
где

R^4 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом; и

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N,

или

где Хвостовая Единица (T_N) является или состоит из необязательно замещенного бензамидного фрагмента, ковалентно присоединенного к I_N или остальной части T_N через его амидный атом азота, в частности, где бензамидный фрагмент имеет следующую структуру:



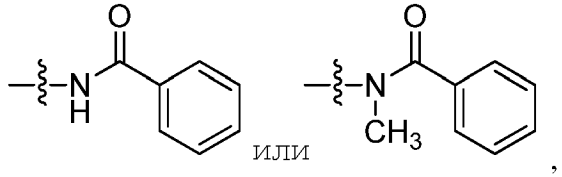
где X^b является –H, галогеном, –OH, необязательно замещенным C_1–C_4 алкокси, необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом или $–NH_2$, необязательно замещенным;

R^4 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом; и

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N; и

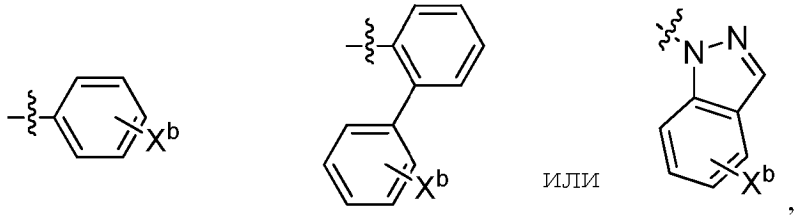
где бензамидный фрагмент необязательно циклизирован с I_N, где амидный азот бензамидного фрагмента является сайтом указанной циклизации, при этом R^4 заменен ковалентной связью,

в частности, где бензамидный фрагмент имеет следующую структуру:



или

где Хвостовая Единица NAMPT (T_N) является или состоит из необязательно замещенного (гетеро)арильного или биарильного фрагмента, в частности, имеющего следующую структуру:

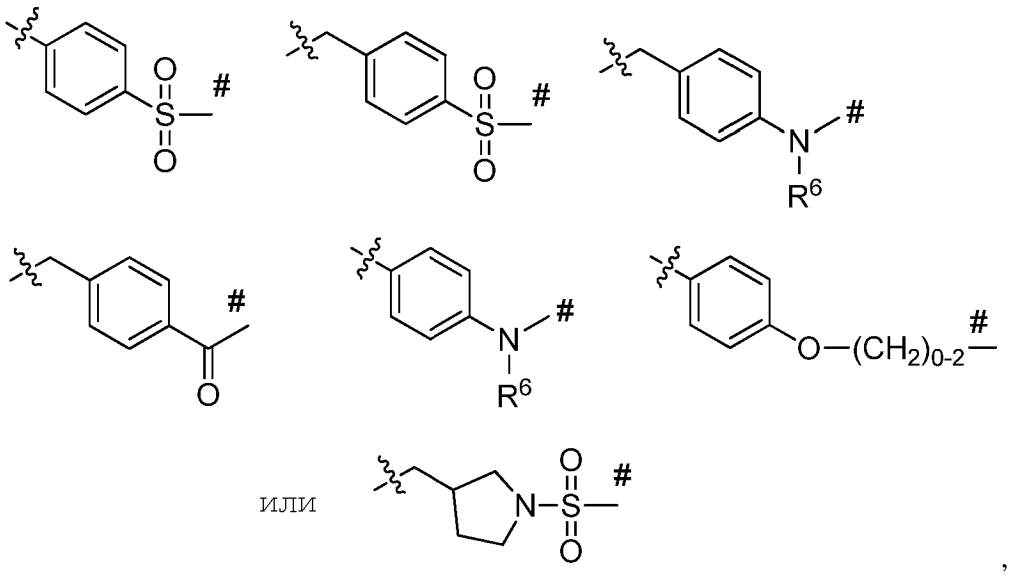


соответственно, где

X^b является –H, галогеном, –OH, необязательно замещенным C_1–C_4 алкокси, необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом или $–NH_2$, необязательно замещенным;

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N.

9. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.8, где I_N является $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–CH_2–$, $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–CH_2–O–$, $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–C(=O)–$, $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–S(=O)_2–$ или $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–S(=O)–$, или где I_N имеет следующую структуру:



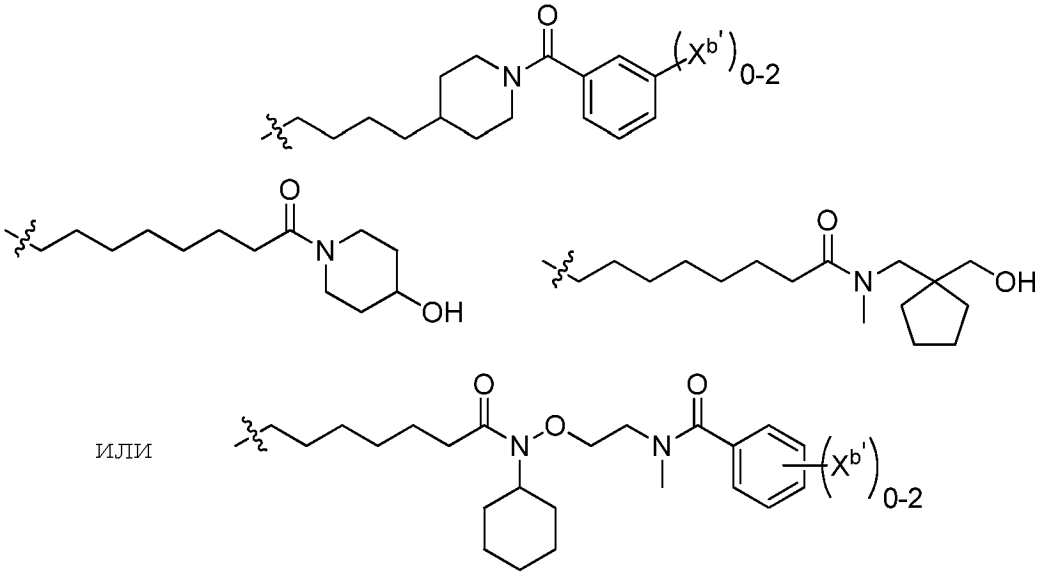
или

, ,

где волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA, и знак решетки (#) обозначает сайт ковалентного присоединения к T_N; и

R^6 является водородом, C_1–C_4 алкилом, $–CH_2CH=C(CH_3)_2$ или $–CH_2–C\equiv CH$.

10. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.8, где $–I_N–T_N$ имеет следующую структуру:



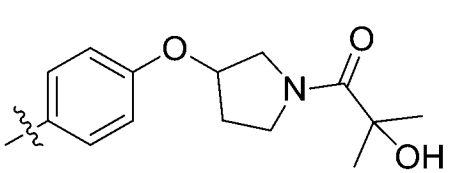
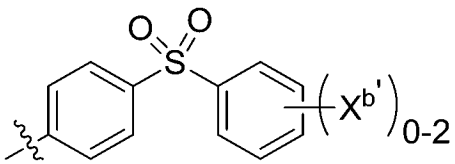
или

где

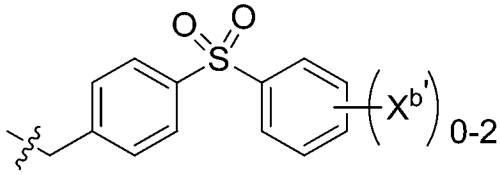
$X^{b'}$ в случае присутствия независимо выбран из группы, состоящей из галогена, –OH, необязательно замещенного C_1–C_4 алкокси, необязательно замещенного C_1–C_4 алкила и $–NH_2$, необязательно замещенного; и

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA, или

где $–I_N–T_N$ имеет следующую структуру:

или

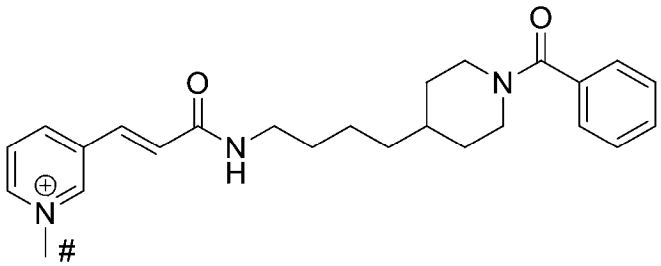


где

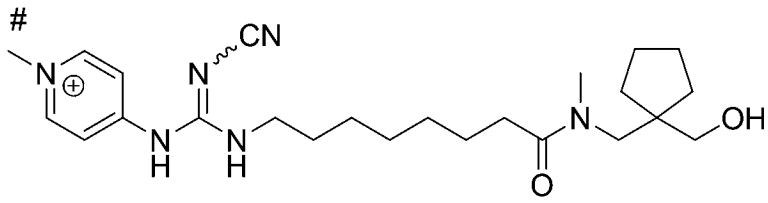
$X^{b'}$ в случае присутствия выбран из группы, состоящей из –OH и NH_2, необязательно замещенного, и галогена, при условии, что, когда подстрочный индекс n равен 2, один из X^b является –OH или $–NH_2$, необязательно замещенным, или галогеном, и другой является галогеном; и

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA.

11. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.1, где кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства (D^+) имеет следующую структуру:

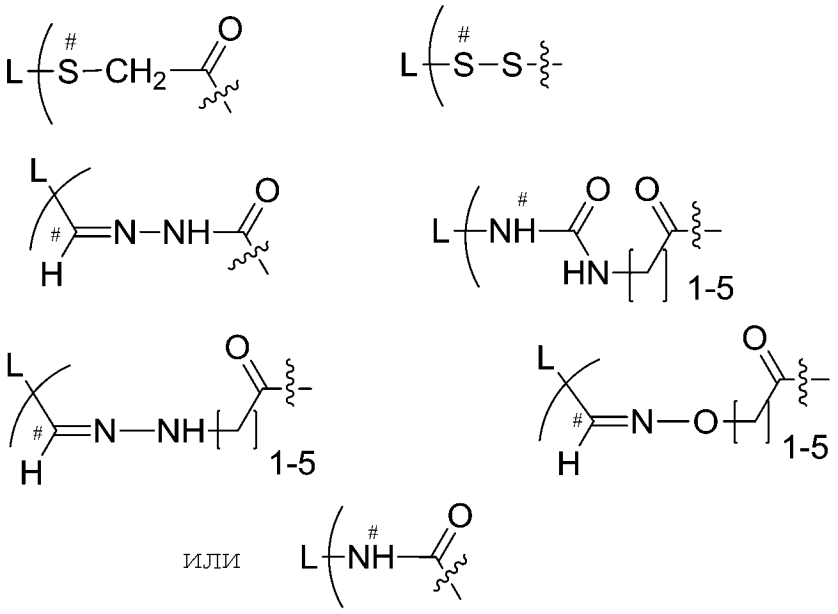


или



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где знак решетки (#) обозначает сайт кватернизации линкером L_O.

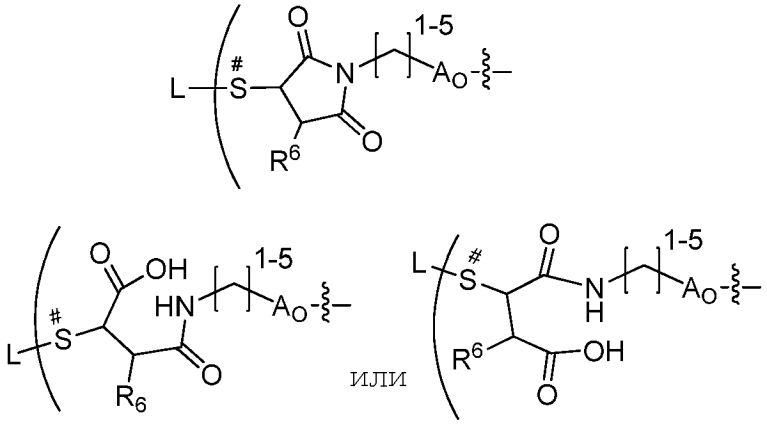
12. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по любому из пп.1–11, где L–(L_R– имеет следующую структуру:



или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, где

L является Лигандной Единицей, и обозначенный (#) атом происходит из Лигандной Единицы; и где волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к остальной части структуры Конъюгата, или

где L–(L_R– имеет следующую структуру:



или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, где

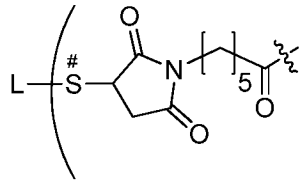
L является Лигандной Единицей, и обозначенный (#) атом серы происходит из Лигандной Единицы;

R^6 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом;

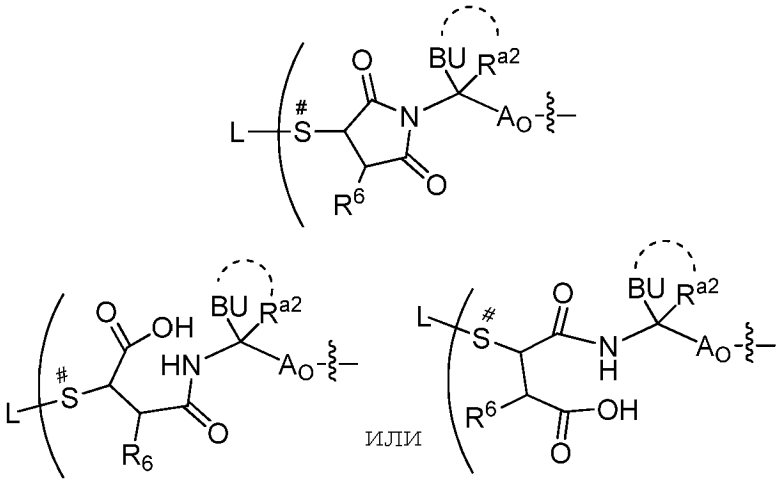
A_O является второй необязательной Удлиняющей Единицей; и

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к остальной части структуры Конъюгата,

в частности, имеющего следующую структуру:



или где L–(L_R– имеет следующую структуру:



или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, где

L является Лигандной Единицей, и обозначенный (#) атом серы происходит из Лигандной Единицы; и

R^6 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом;

A_O является второй необязательной Удлиняющей Единицей;

BU является Основной Единицей;

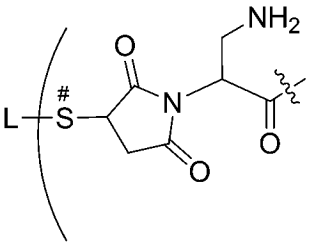
R^{a2} является необязательно замещенным C_1–C_{12} алкилом;

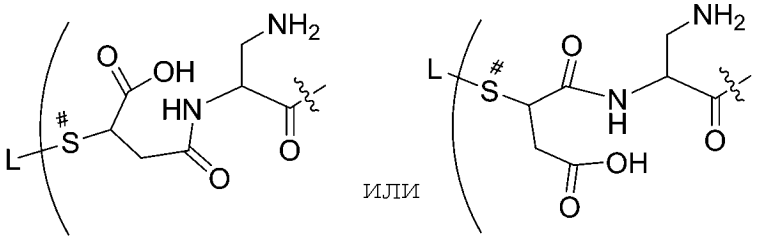
пунктирная кривая линия указывает на дополнительную циклизацию, при этом в отсутствие указанной циклизации BU является ациклической Основной Единицей, или в присутствии указанной циклизации BU является циклизированной Основной Единицей, в которой R^{a2} и BU вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C_3–C_{20} гетероцикло, содержащий скелетный основный атом азота вторичной или третичной функциональной аминогруппы BU,

где основный атом азота ациклической Основной Единицы или циклической Основной Единицы необязательно соответствующим образом защищен защитной группой азота, в зависимости от степени замещения основного атома азота, или необязательно протонирован; и

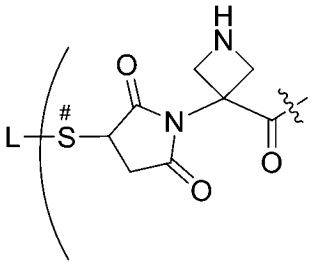
волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к остальной части структуры Конъюгата,

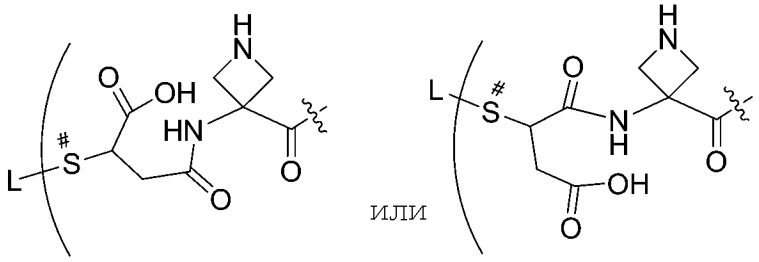
в частности, имеющего следующую структуру:





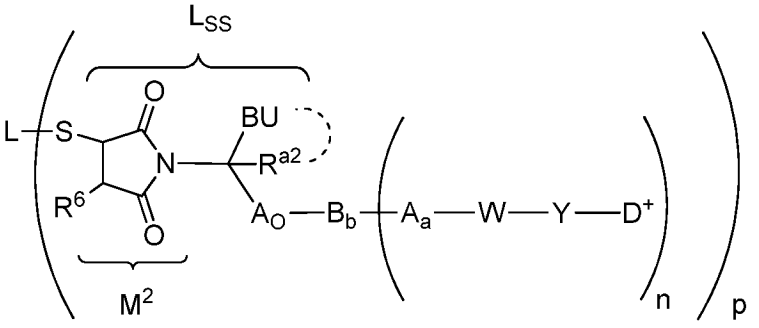
или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, или в частности, имеющая следующую структуру:



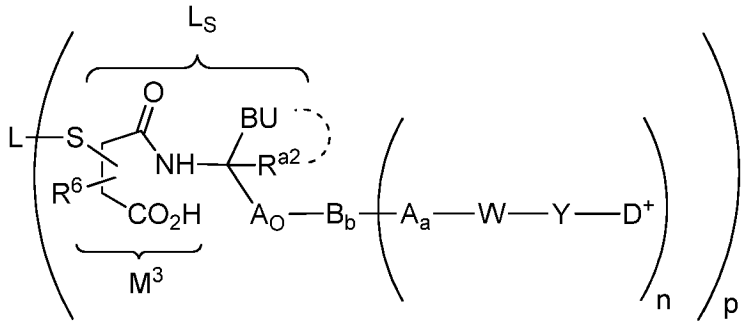


или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль.

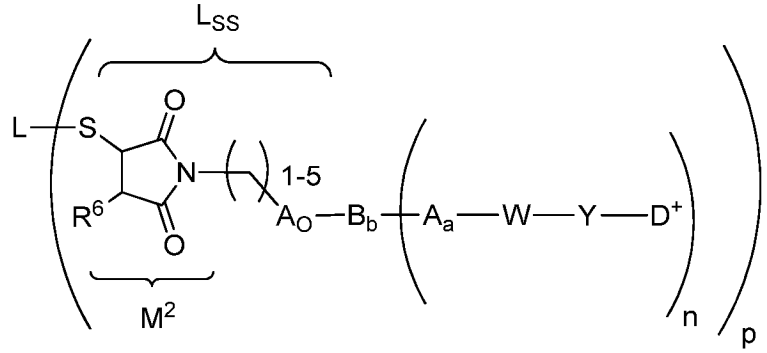
13. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.12, где композиция представлена следующей структурой(ами) Формулы 1a и/или Формулы 1b, или представлена следующей структурой(ами) Формулы 1c и/или Формулы 1d:



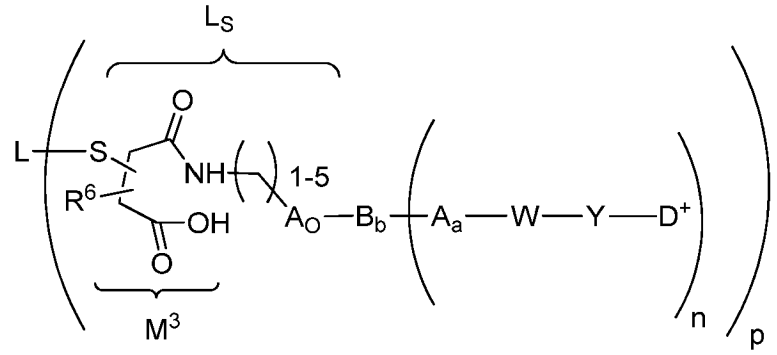
(Формула 1a)



(Формула 1b)



(Формула 1c)



(Формула 1d)

в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

L является Лигандной Единицей;

S является атомом серы Лигандной Единицы, который в Формуле 1b или Формуле 1d связан с атомом углерода в α или β–положении относительно карбоксильной функциональной группы указанного фрагмента амида янтарной кислоты (M^3);

R^6 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, который в Формуле 1b или Формуле 1d связан с насыщенным атомом углерода, смежным с углеродом, который замещен L–S–;

A_O является второй необязательной Удлиняющей Единицей; и

W является Пептидной Расщепляемой Единицей, или

W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, где W' представляет собой углеводный фрагмент с гликозидной связью с Y через необязательно замещенный гетероатом;

Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента

PAB или PAB–типа;

BU является Основной Единицей, и R^{a2} является необязательно замещенным C_1–C_{12} алкилом; и

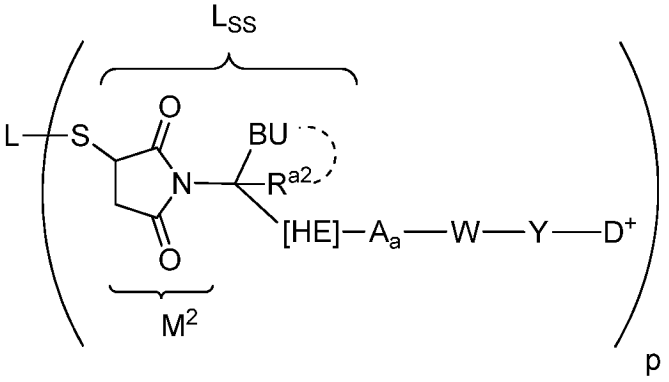
пунктирная кривая линия указывает на необязательную циклизацию, при этом в отсутствие указанной циклизации BU является ациклической Основной Единицей, или в присутствии указанной циклизации BU является циклизированной Основной Единицей, в которой R^{a2} и BU вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C_3–C_{20} гетероцикло, содержащий скелетный основный атом азота вторичной или третичной функциональной аминогруппы BU,

где основный атом азота ациклической Основной Единицы или циклической Основной Единицы необязательно соответствующим образом защищен защитной группой азота, в зависимости от степени замещения основного атома азота, или необязательно протонирован, и

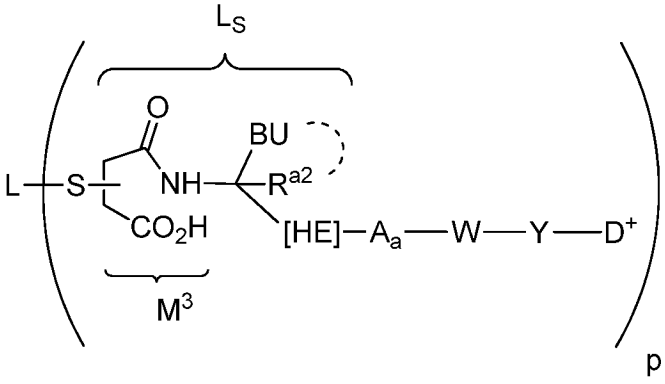
где ферментативное действие на W/W' фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства композиции способно инициировать высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi, и

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства представлено Формулой 1a, Формулой 1b, Формулой 1c или Формулой 1d, в которой подстрочный индекс p заменен p',

в частности, где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



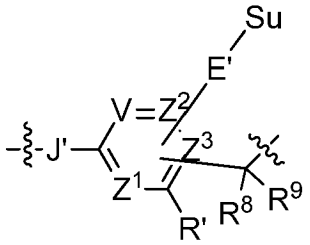
в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

[HE] в качестве A_O является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей;

W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента PAB или PAB–типа,

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–J' во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства композиции, с инициированием высвобождения кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, или

W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, имеющей следующую структуру:



или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, где Su является углеводным фрагментом, и –E'– представляет собой необязательно замещенный гетероатом гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, при этом Su–E' является W', и остальная часть структуры Глюкуронидной Единицы является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, связанной с W';

J' является независимо выбранным гетероатомом, необязательно замещенным;

V, Z^1, Z^2 и Z^3 независимо являются =N– или =C(R^{24})–, где каждый R^{24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1–C_{12} алкила, C_2–C_{12} алкенила и C_2–C_{12} алкинила, необязательно замещенного, и галогена, электроноакцепторной группы, электронодонорной группы, –E'–Su и –C(R^8)(R^9)–,

при условии, что присутствует один и только один фрагмент –C(R^8)(R^9)– и один и только один фрагмент –E'–Su,

где один из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –C(R^8)(R^9)–, и другой из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –E'–Su,

при условии, что фрагменты –C(R^8)(R^9)– и –E'–Su находятся орто или параположении друг к другу;

R^8 и R^9 независимо являются водородом или C_1–C_{12} алкилом, C_2–C_{12} алкенилом или C_2–C_{12} алкинилом, необязательно замещенным, или C_6–C_{20} арилом или C_5–C_{20} гетероарилом, необязательно замещенным, или

R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный C_5–C_{20} карбоцикло; и

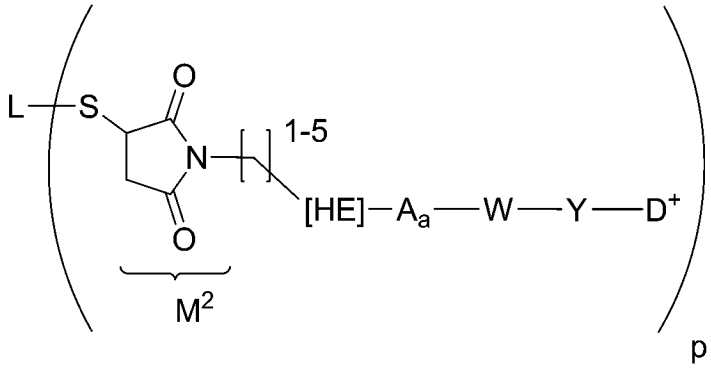
R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой, или –OC_1–C_6 алкилом или другой электронодонорной группой; и

где волнистая линия, смежная с J', обозначает сайт ковалентного присоединения Глюкуронидной Единицы к A, если подстрочный индекс a равен 1, или к указанному основному линкеру L_{SS} или L_S, если подстрочный индекс a равен 0; и волнистая линия, смежная с фрагментом $–C(R^8)(R^9)–$, обозначает сайт ковалентного присоединения Глюкуронидной Единицы к D^+; и

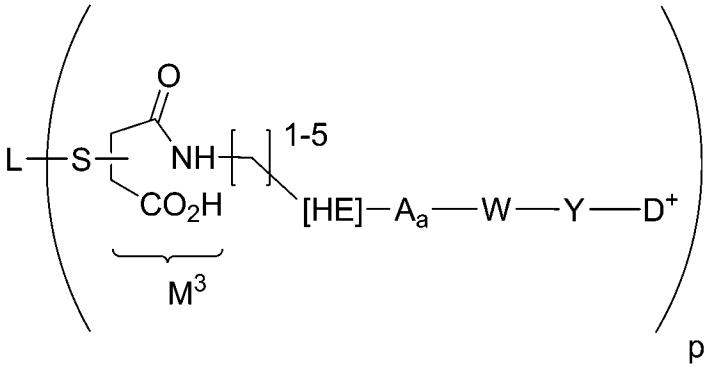
где действие гликозидазы на Глюкуронидную Единицу, приводящее к расщеплению ее гликозидной связи, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства композиции; и

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p',

или, в частности, где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли,

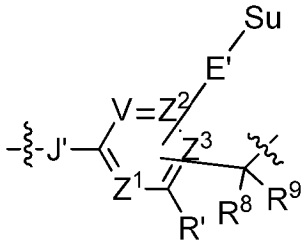
где [HE] в качестве A_O является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей;

W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента PAB или PAB–типа,

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–J' во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства композиции с инициированием высвобождения кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного

средства, или

W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, имеющей следующую структуру:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где Su является углеводным фрагментом, и –E'– представляет собой необязательно замещенный гетероатом гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, при этом Su–E' является W', и остальная часть структуры Глюкуронидной Единицы является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, связанной с W';

J' является независимо выбранным необязательно замещенным гетероатомом;

V, Z^1, Z^2 и Z^3 независимо являются =N– или =C(R^{24})–, где каждый R^{24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1–C_{12} алкила, C_2–C_{12} алкенила и C_2–C_{12} алкинила, необязательно замещенного, и галогена, электроноакцепторной группы, электронодонорной группы, –E'–Su и –C(R^8)(R^9)–,

при условии, что присутствует один и только один фрагмент –C(R^8)(R^9)– и один и только один фрагмент –E'–Su,

где один из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –C(R^8)(R^9)–, и другой из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –E'–Su,

при условии, что фрагменты –C(R^8)(R^9)– и –E'–Su находятся в орто или параположении друг к другу;

R^8 и R^9 независимо являются водородом или C_1–C_{12} алкилом, C_2–C_{12} алкенилом или C_2–C_{12} алкинилом, необязательно замещенным, или C_6–C_{20} арилом или C_5–C_{20} гетероарилом, необязательно замещенным, или

R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный C_5–C_{20} карбоцикло; и

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой, или –OC_1–C_6 алкилом или другой электронодонорной группой; и

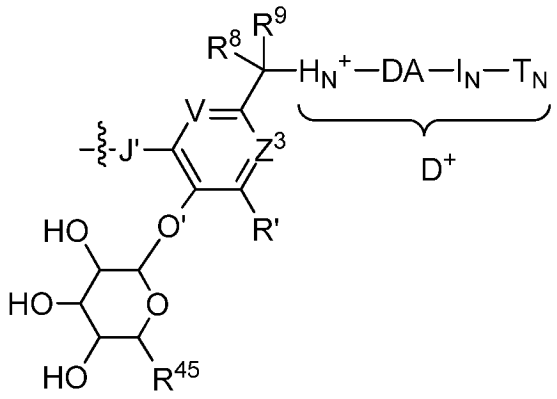
где волнистая линия, смежная с J', обозначает сайт ковалентного присоединения Глюкуронидной Единицы к A, если подстрочный индекс a равен 1, или к указанному основному линкеру L_{SS} или L_S, если подстрочный индекс a равен 0; и волнистая линия, смежная с фрагментом –C(R^8)(R^9)–, обозначает сайт ковалентного присоединения Глюкуронидной Единицы D^+; и

где действие гликозидазы на Глюкуронидную Единицу, приводящее к расщеплению ее гликозидной связи, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного

средства композиции; и

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p'.

14. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.13, где W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, для которой –Y(W')–D^+ имеет следующую структуру:



,

в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

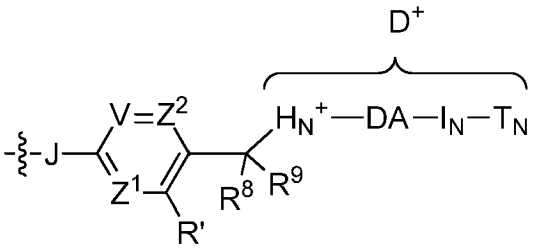
R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой;

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

где –O'– представляет собой гетероатом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении конъюгата Лиганда Лекарственного средства композиции инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из фрагмента линкера лекарственного средства этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

или

где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, для которой –Y–D^+ имеет следующую структуру:



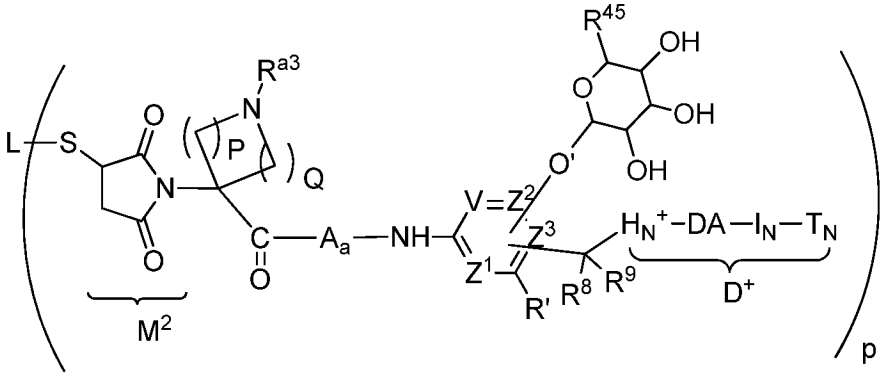
в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R' является водородом или $–OC_1$–C_6 алкилом, или другой электронодонорной группой;

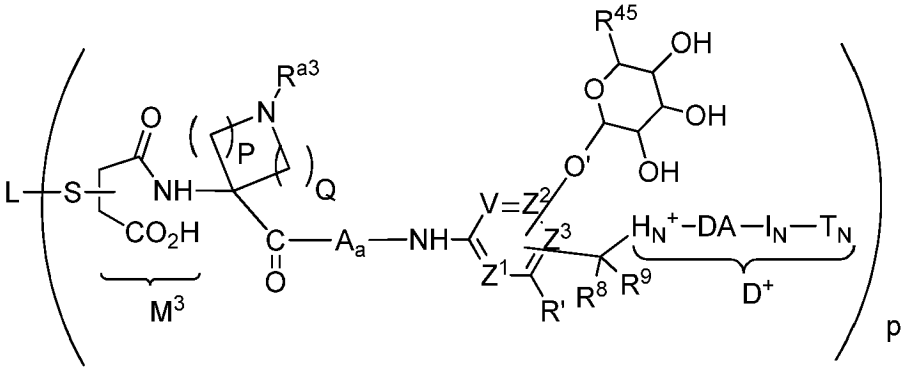
J является необязательно замещенным гетероатомом, связанным с W, как обозначено волнистой линией, где расщепление этой связи во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции протеазой вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT

Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства.

15. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.13, где W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

подстрочный индекс P равен 1, 2 или 3;

подстрочный индекс Q изменяется в пределах от 1 до 6;

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой;

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

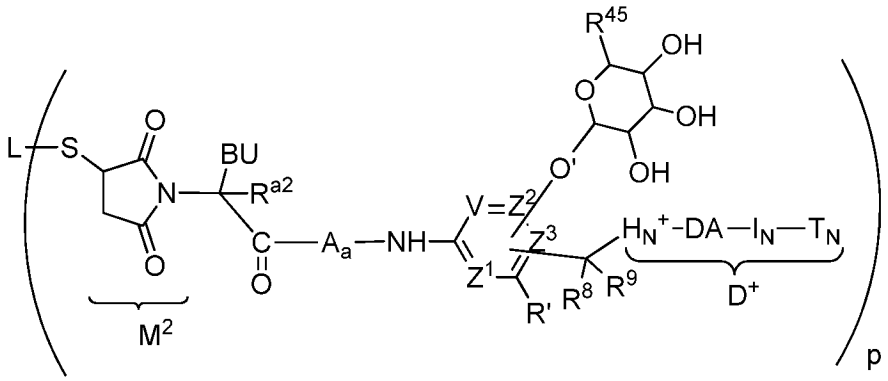
R^{a3} является –H или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, необязательно замещенным $–C_1$–C_4 алкилен–(C_6–C_{10} арилом) или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} замещенным C_1–C_4 алкиленом, и R^{PEG2} замещенным –H или C_1–C_4 алкилом; и

где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован, и

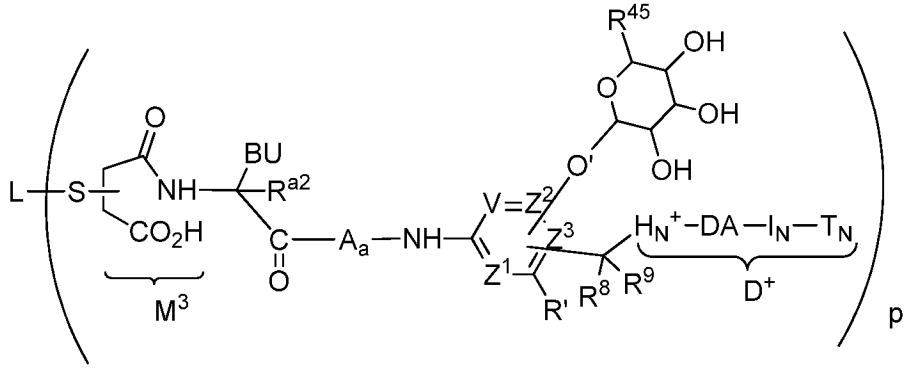
где –O'– представляет собой гетероатом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p',

или где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой;

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

R^{a2} является водородом или C_1–C_6 алкилом;

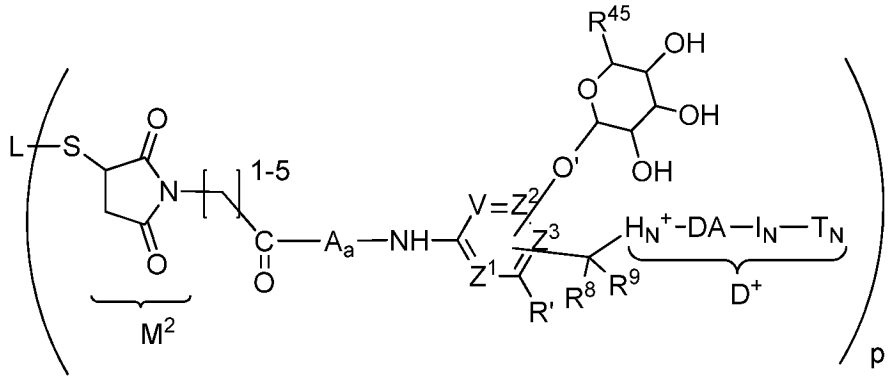
BU имеет структуру $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0–3}–N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1} независимо является водородом или C_1–C_4 алкилом, C_6–C_{10} арилом, C_5–C_{10} гетероарилом, (C_6–C_{10} арил)–C_1–C_4 алкилом– или (C_5–C_{10} гетероарил)–C_1–C_4 алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют необязательно замещенный C_3–C_6 циклоалкил; R^{a3} независимо является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, или R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяет C_3–C_6 гетероциклил, в котором основный азот является скелетным атомом;

где основный атом азота BU, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован; и

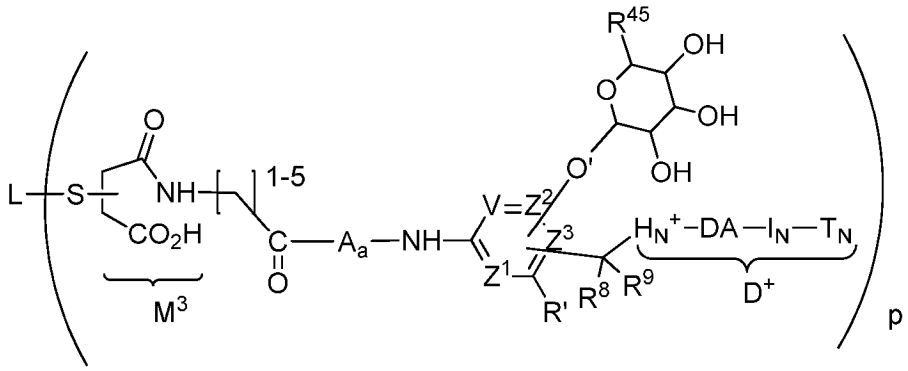
где –O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p',

или где композиция или соединение представлены следующей структурой(ами):



и/или



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой;

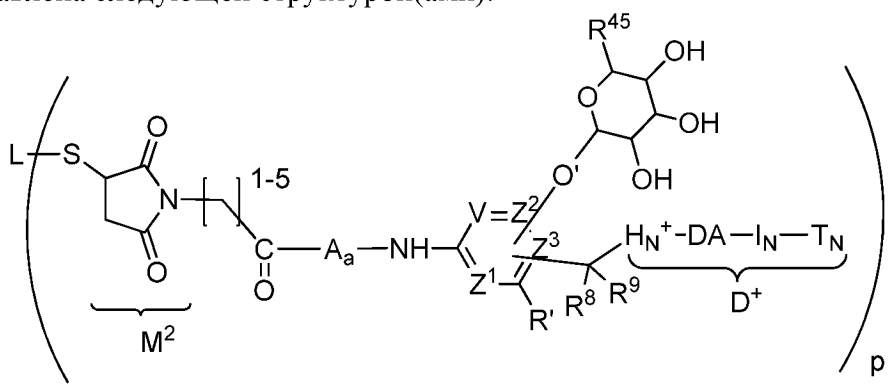
R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

R^{a2} является водородом или C_1–C_6 алкилом; и

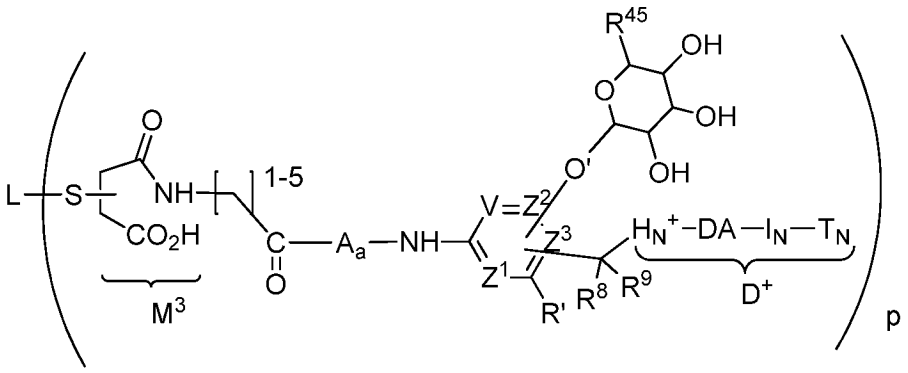
где –O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p',

или где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

подстрочный индекс P равен 1, 2 или 3;

подстрочный индекс Q изменяется в пределах от 1 до 6;

R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом, или другой электронодонорной группой;

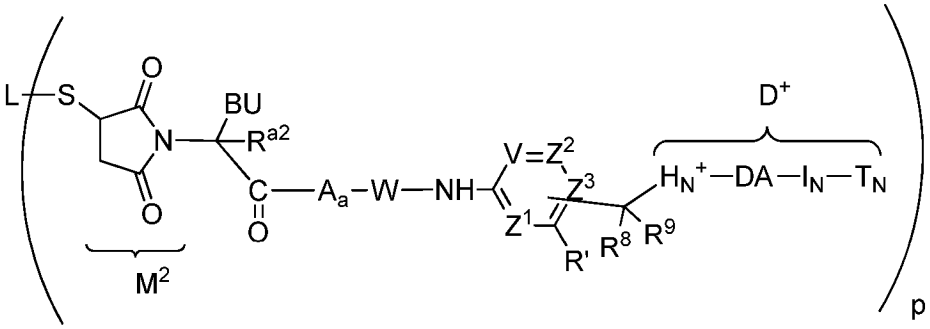
R^{a3} является –H или необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, необязательно замещенным $–C_1–C_4$ алкилен–($C_6–C_{10}$ арилом) или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является $C_1–C_4$ алкиленом, и R^{PEG2} является –H или $C_1–C_4$ алкилом; и

где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован, и

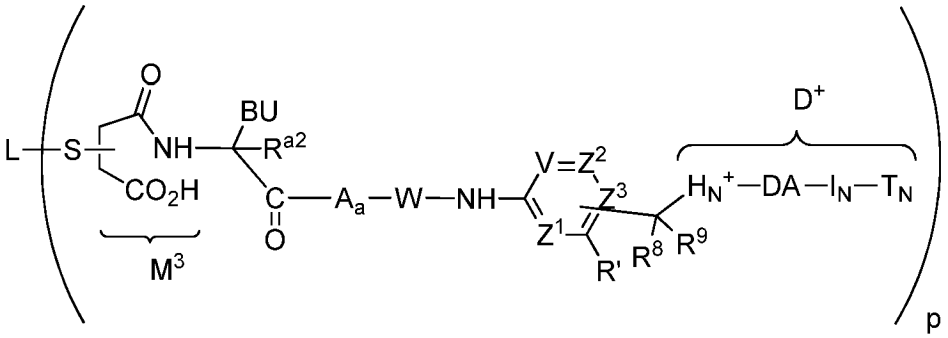
где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p',

или, где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом, или другой электронодонорной группой;

R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом;

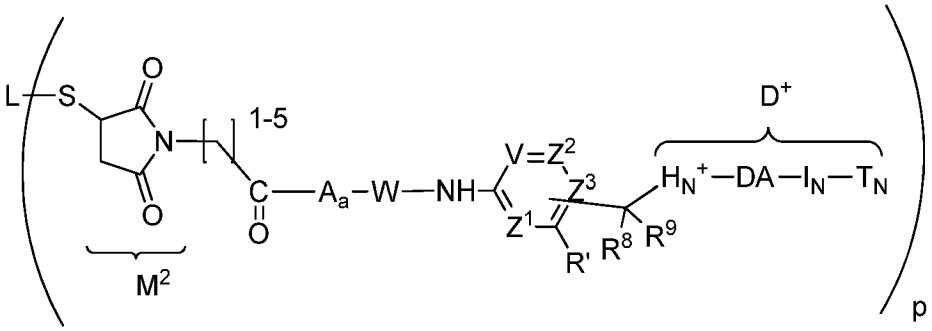
BU имеет структуру $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0–3}–N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1} независимо является водородом или $C_1–C_4$ алкилом, $C_6–C_{10}$ арилом, $C_5–C_{10}$ гетероарилом, ($C_6–C_{10}$ арил)–$C_1–C_4$ алкилом– или ($C_5–C_{10}$ гетероарил)–$C_1–C_4$ алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют необязательно замещенный $C_3–C_6$ циклоалкил;

где основный атом азота BU, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован; и

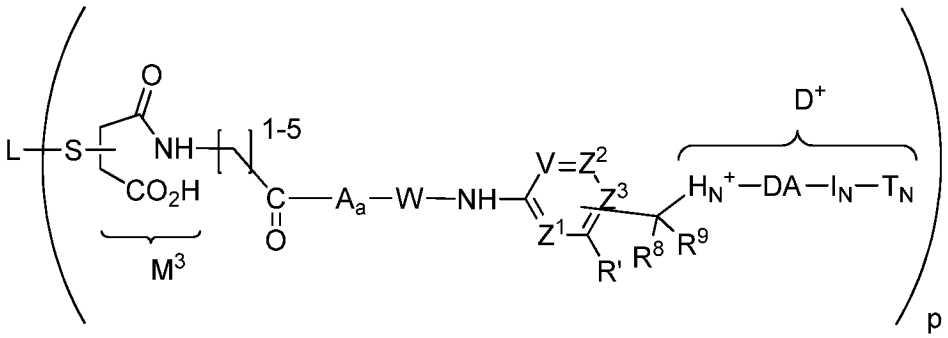
где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p',

или где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

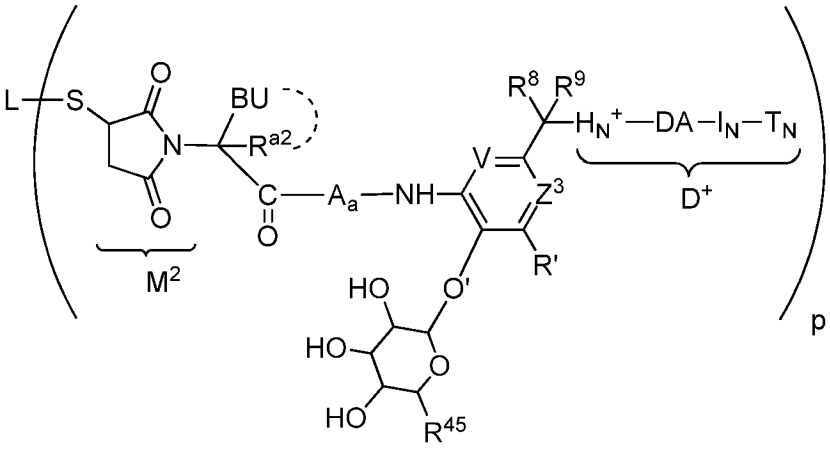
R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом, или другой электронодонорной группой;

R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом,

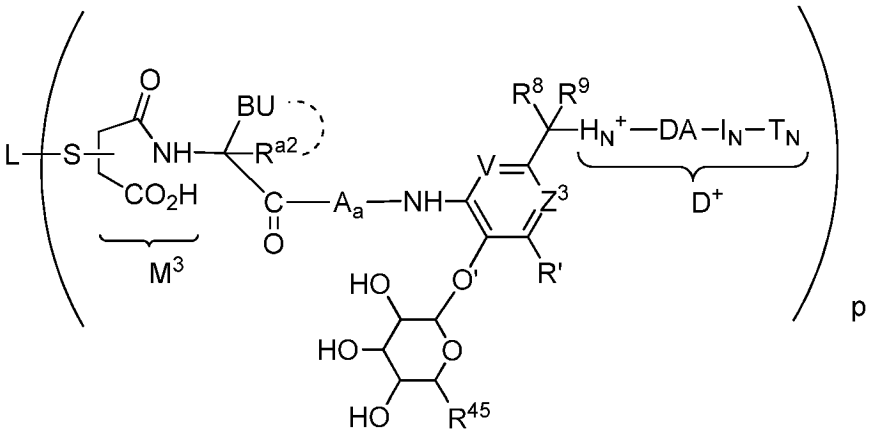
где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p'.

в частности W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой;

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

BU имеет структуру $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0–3}–N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1} независимо является водородом или $C_1–C_4$ алкилом, $C_6–C_{10}$ арилом, $C_5–C_{10}$ гетероарилом, ($C_6–C_{10}$ арил)–$C_1–C_4$ алкилом– или ($C_5–C_{10}$ гетероарил)–$C_1–C_4$ алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют необязательно замещенный $C_3–C_6$ циклоалкил; R^{a3} независимо является водородом, необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, или R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют $C_3–C_6$ гетероциклил, в котором основный азот является скелетным атомом;

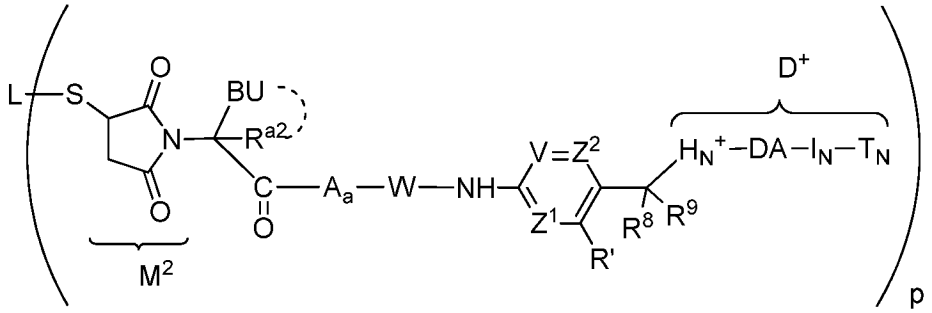
R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом, необязательно циклизированным с BU, как обозначено пунктирной кривой линией, где один из R^{a1} или один из R^{a3} заменены связью с атомом углерода R^{a2}, когда R^{a2} является $C_1–C_6$ алкилом;

где основный атом азота BU, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован; и

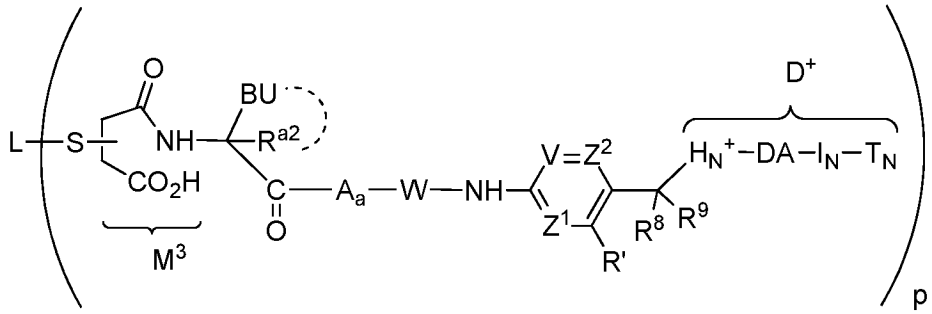
где –O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p',

или, в частности, W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом, или другой электронодонорной группой;

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

BU имеет структуру $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0–3}–N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1} независимо является водородом или $C_1–C_4$ алкилом, $C_6–C_{10}$ арилом, $C_5–C_{10}$ гетероарилом, ($C_6–C_{10}$ арил)–$C_1–C_4$ алкилом– или ($C_5–C_{10}$ гетероарил)–$C_1–C_4$ алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют необязательно замещенный $C_3–C_6$ циклоалкил; R^{a3} независимо является водородом, необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, или R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют $C_3–C_6$ гетероциклил, в котором основный азот является скелетным атомом;

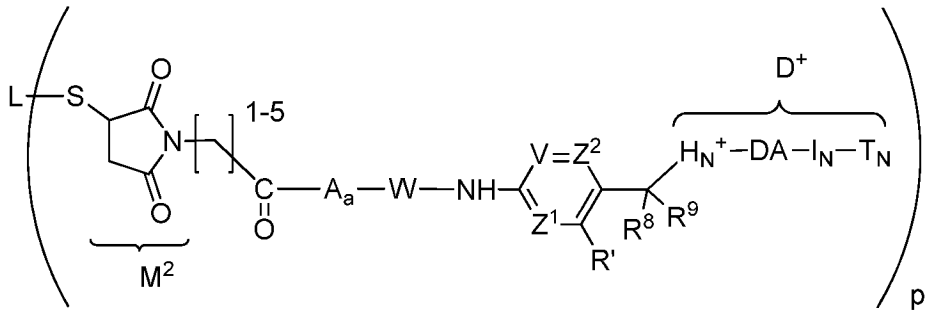
R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом, необязательно циклизированным с BU, как обозначено пунктирной кривой линией, где один из R^{a1} или один из R^{a3} заменены связью с атомом углерода R^{a2}, когда R^{a2} является $C_1–C_6$ алкилом;

где основный атом азота BU, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован; и

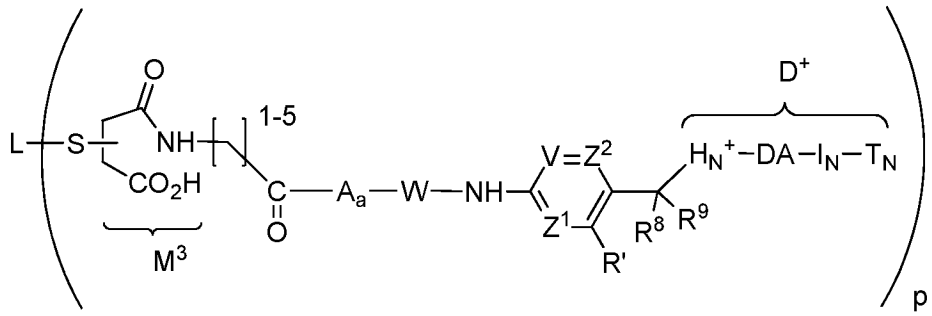
где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p',

или, где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

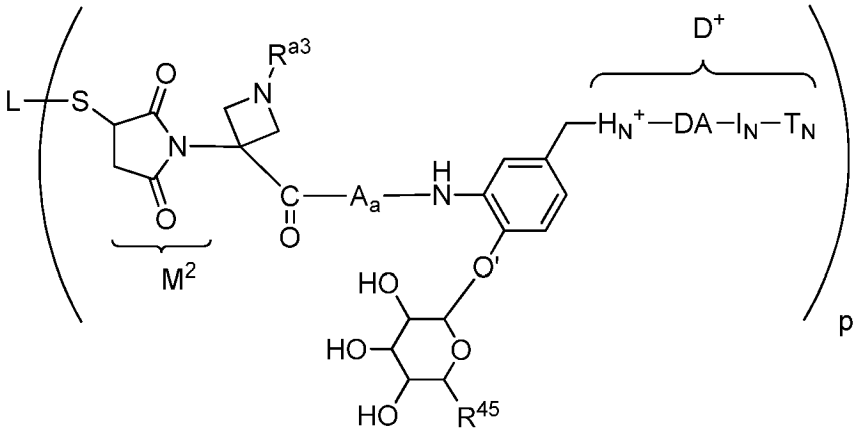
R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом, или другой электронодонорной группой;

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$,

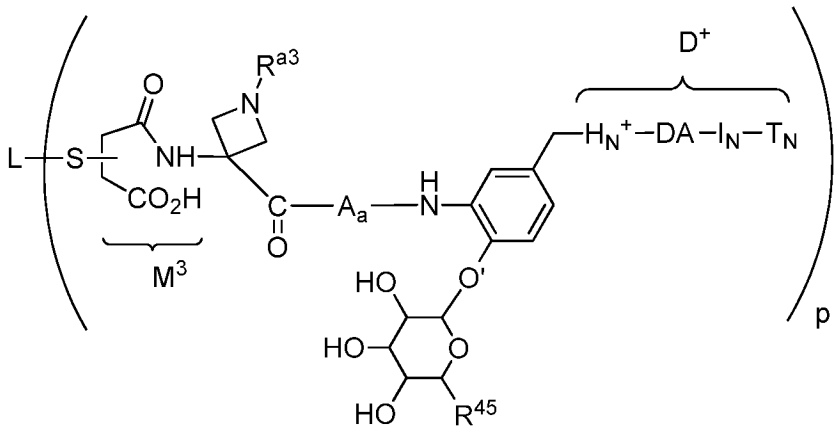
где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p'.

16. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.15, где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

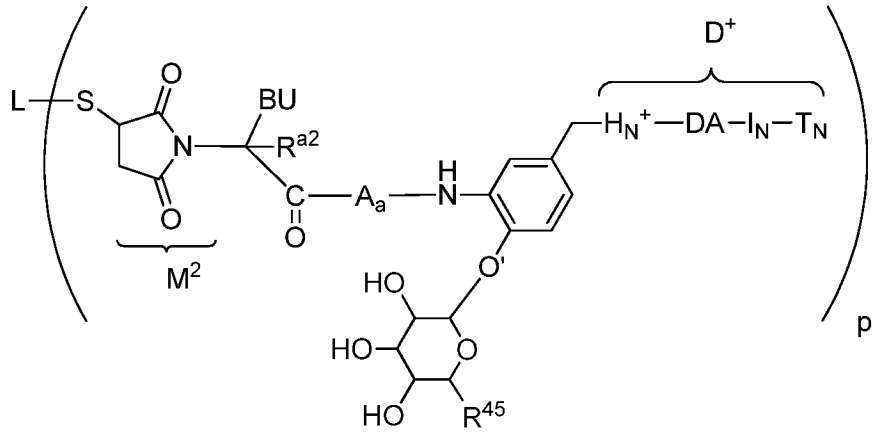
R^{a3} является –H или необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, необязательно замещенным $–C_1–C_4$ алкилен–($C_6–C_{10}$ арилом) или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является $C_1–C_4$ алкиленом, и R^{PEG2} является –H или $C_1–C_4$ алкилом; и

где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован;

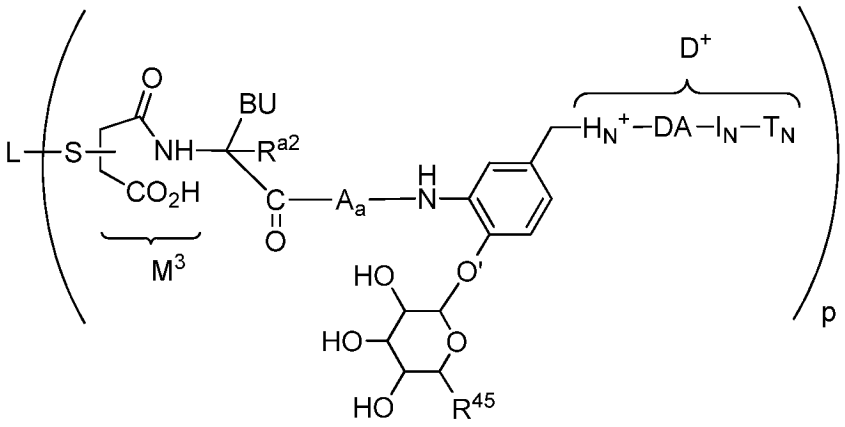
–O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p',

или где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



или ее фармацевтическая приемлемая соль, где

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

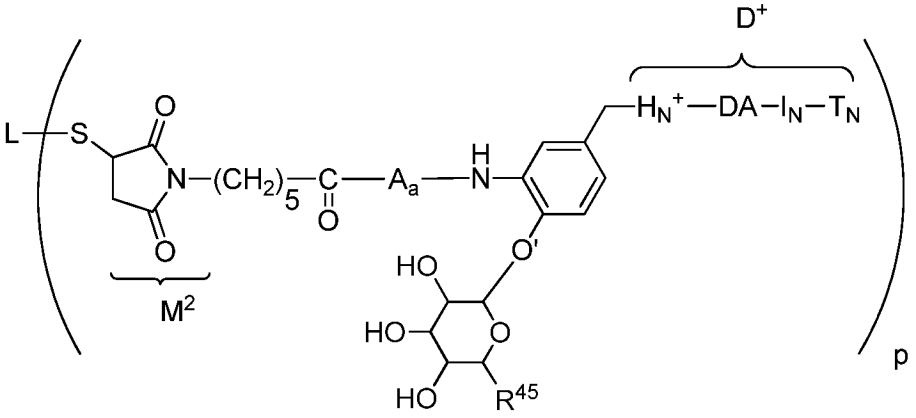
BU является $–CH_2–NH_2$, необязательно протонированным;

R^{a2} является водородом; и

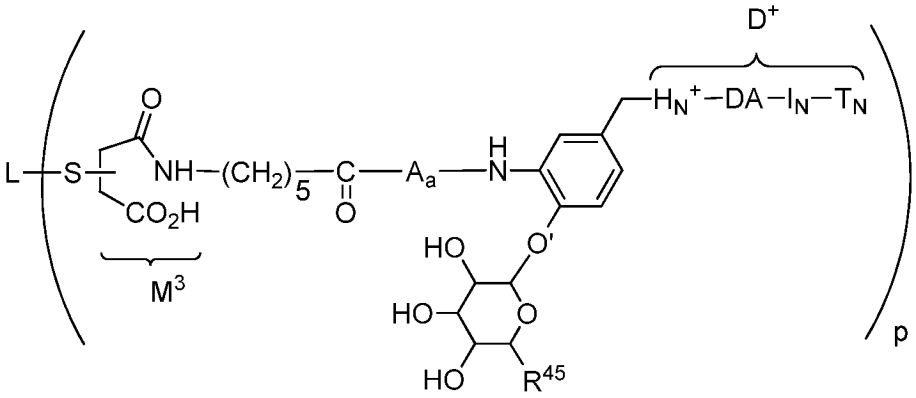
–O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p',

или где композиция представлена следующей структурой:



и/или



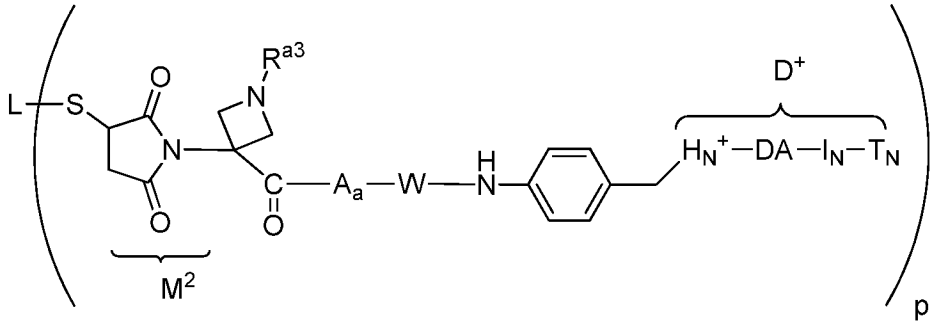
или ее фармацевтическая приемлемая соль, где

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$; и

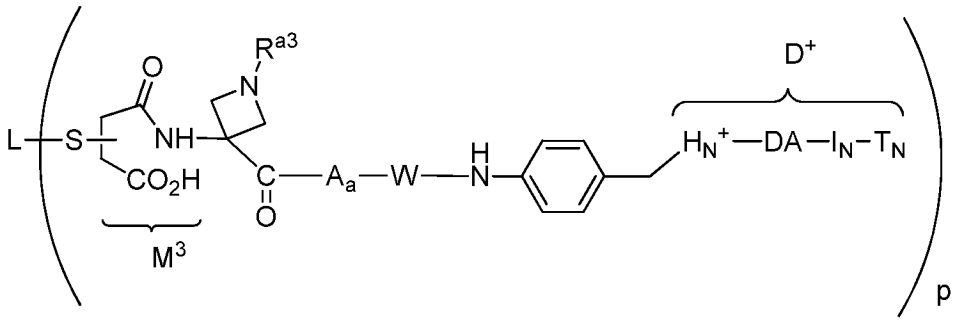
–O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p',

или где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

W является Пептидной Расщепляемой Единицей;

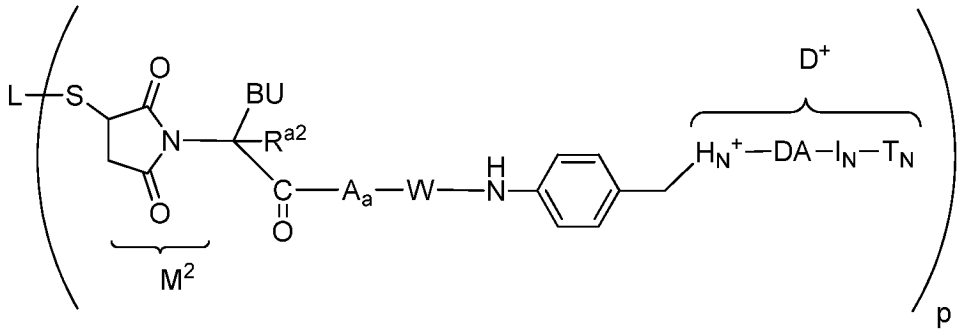
R^{a3} является –H или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, необязательно замещенным $–C_1–C_4$ алкилен–($C_6–C_{10}$ арилом) или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является C_1–C_4 алкиленом, и R^{PEG2} является –H или C_1–C_4 алкилом; и

где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован; и

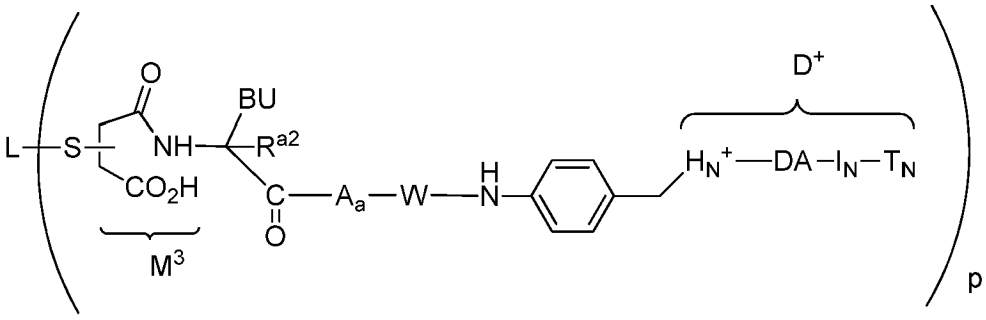
где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi или его производного из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p',

или где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

W является Пептидной Расщепляемой Единицей;

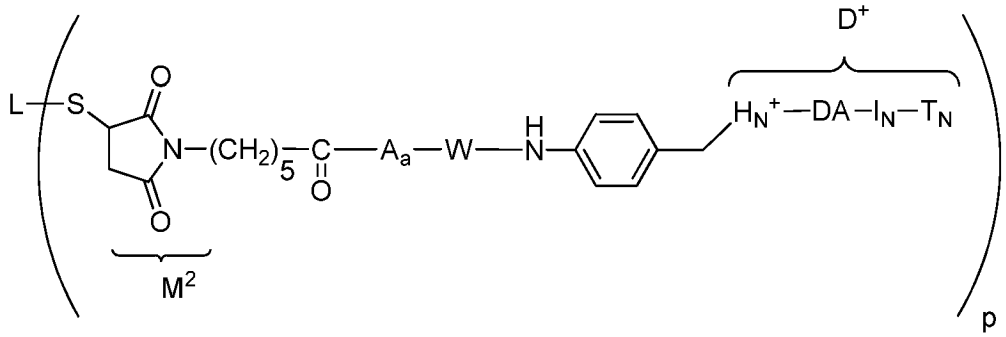
BU является $–CH_2–NH_2$, необязательно протонированным;

R^{a2} является водородом; и

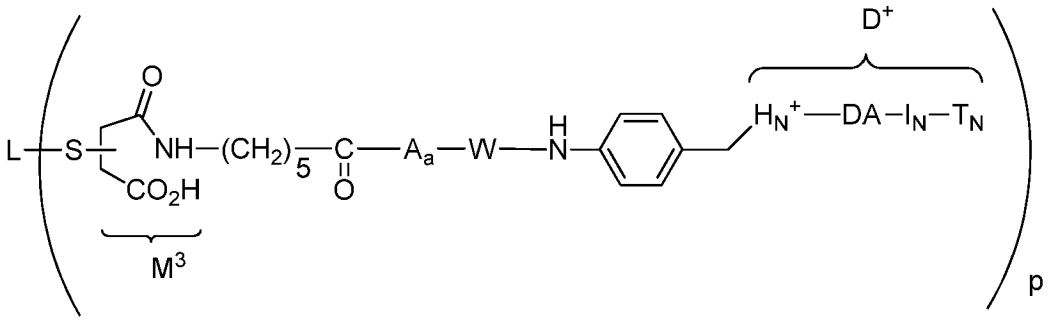
где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p',

или где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или

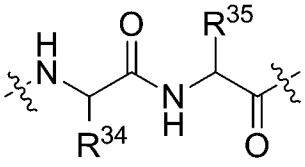


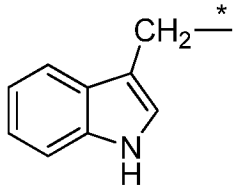
в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей,

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление во фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства композиции вызывает высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства,

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции, в которой подстрочный индекс p заменен p'.

17. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.13, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, состоящей из пептидной последовательности, содержащей дипептид, имеющий следующую структуру:



где R^{34} является бензилом, метилом, изопропилом, изобутилом, втор–бутилом, –$CH(OH)CH_3$ или имеет структуру  , где звездочка обозначает сайт ковалентного присоединения к дипептидному скелету; и

R^{35} является метилом, $–(CH_2)_4–NH_2$, $–(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $–(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$

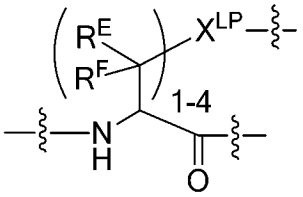
или $–(CH_2)_2CO_2H$; и

где волнистая линия, смежная с карбонильным атомом углерода, обозначает сайт ковалентного присоединения к Y, а волнистая линия, смежная с атомом азота, обозначает сайт ковалентного присоединения дипептида к остальной части пептидной последовательности,

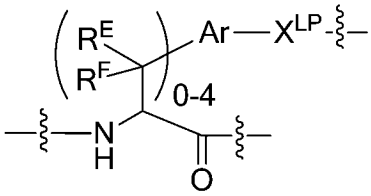
где указанные ковалентные присоединения осуществляются через амидные связи, и где дипептид обеспечивает сайт узнавания для расщепления протеазой амидной связи с Y, с инициированием высвобождения D^+ в виде соединения NAMPTi,

в частности, где дипептид выбран из группы, состоящей из –Phe–Lys–, –Val–Ala–, –Val–Lys–, –Ala–Lys–, –Val–Cit–, –Phe–Cit–, –Leu–Cit–, –Ile–Cit–, –Phe–Arg– и –Trp–Cit–, где Cit является цитруллином.

18. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.13, где A или ее субъединица является $–L^P(ПЭГ)–$, где $–L^P–$ или ее субъединица имеет структуру Формулы $L^P–1$ или $L^P–2$:



(L^P-1)



(L^P-2)

или его соль, в частности фармацевтическая приемлемая соль, где

X^{LP} выбран из группы, состоящей из –O–, $–NR^{LP}–$, –S–, –S(=O)–, $–S(=O)_2–$, –C(=O)–, $–C(=O)N(R^{LP})–$, $–N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})–$, $–N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})–$ и $C_3–C_8$ гетероцикло;

где каждый R^{LP} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного $C_1–C_6$ алкила, или два из R^{LP} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, и их промежуточными атомами определяют $C_5–C_6$ гетероцикло, и любой оставшийся R^{LP} является таким, как определено ранее;

Ar является $C_6–C_{10}$ ариленом или $C_5–C_{10}$ гетероариленом, необязательно замещенным;

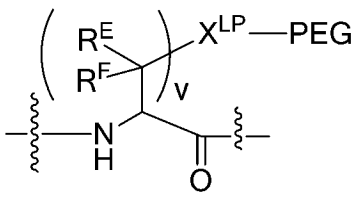
каждый R^E и R^F независимо выбран из группы, состоящей из –H, необязательно замещенного $C_1–C_6$ алкила, необязательно замещенного $C_2–C_6$ алкилена, необязательно замещенного $C_6–C_{10}$ арилена и необязательно замещенного $C_5–C_{10}$ гетероарилена,

или R^E и R^F вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный спиро $C_3–C_6$ карбоцикло, или R^E и R^F от смежных атомов углерода вместе с этими атомами и любыми промежуточными атомами углерода определяют необязательно замещенный $C_5–C_6$ карбоцикло, и любые оставшиеся R^E и R^F являются такими, как определено ранее; и

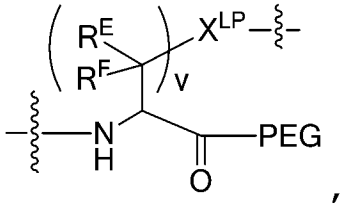
где одна из волнистых линий обозначает сайт ковалентного присоединения ПЭГ Единицы, а другие волнистые линию обозначают ковалентное присоединение Формулы $L^P–1$ или Формулы $L^P–2$ в структуре, представляющей композицию конъюгата Лиганда–

Лекарственного средства,

или где $–L^P(ПЭГ)–$ имеет структуру Формулы $L^P–3$ или Формулы $L^P–4$:



($L^P–3$)



($L^P–4$),

или его соль, в частности фармацевтическая приемлемая соль, где

подстрочный индекс v является целым числом в пределах от 1 до 4;

X^{LP} выбран из группы, состоящей из –O–, $–NR^{LP}–$, –S–, –S(=O)–, $–S(=O)_2–$, –C(=O)–, $–C(=O)N(R^{LP})–$, $–N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})–$, $–N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})–$ и $C_3–C_8$ гетероцикло;

где каждый R^{LP} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного $C_1–C_6$ алкила, или два из R^{LP} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, и их промежуточными атомами определяют $C_5–C_6$ гетероцикло, и любой оставшийся R^{LP} является таким, как определено ранее;

Ar является $C_6–C_{10}$ ариленом или $C_5–C_{10}$ гетероариленом, необязательно замещенным;

каждый R^E и R^F независимо выбран из группы, состоящей из –H, необязательно замещенного $C_1–C_6$ алкила, необязательно замещенного $C_2–C_6$ алкилена, необязательно замещенного $C_6–C_{10}$ арилена и необязательно замещенного $C_5–C_{10}$ гетероарилена,

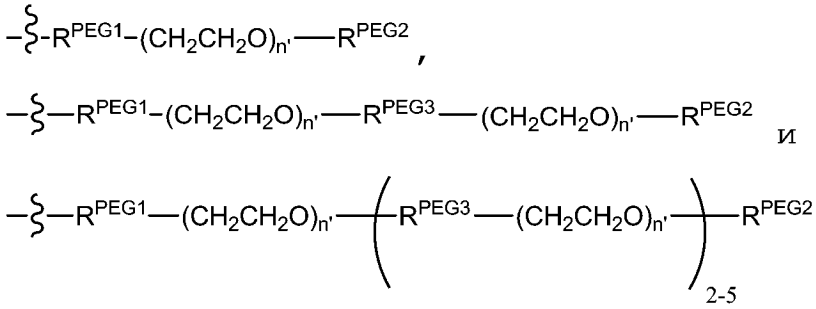
или R^E и R^F вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный спиро $C_3–C_6$ карбоцикло, или R^E и R^F от смежных атомов углерода вместе с этими атомами и любыми промежуточными атомами углерода определяют необязательно замещенный $C_5–C_6$ карбоцикло, и любые оставшиеся R^E и R^F являются такими, как определено ранее, или

где боковая цепь $–[C(R^E)(R^F)]_v–X^{LP}–$ представлена боковой цепью природной или неприродной аминокислоты; и

где одна из волнистых линий обозначает сайт ковалентного присоединения ПЭГ Единицы, а другие волнистые линии обозначают ковалентное присоединение Формулы $L^P–1$ или Формулы $L^P–2$ в структуре, представляющей композицию конъюгата Лиганда–Лекарственного средства,

в частности, в любой из вышеуказанных формул, R^E и R^F независимо выбраны из группы, состоящей из –H и–$C_1–C_4$ алкила, и X^{LP} выбран из группы, состоящей из –O–, –NH, –S– и –C(=O)–;

и в $L^P–3$ или $L^P–4$ ПЭГ имеет структуру, выбранную из группы, состоящей из:



где волнистая линия обозначает сайт присоединения к X^{LP} Параллельной Соединительной Единицы (L_P);

подстрочный индекс n' независимо изменяется в пределах от 1 до 72;

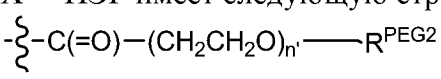
R^{PEG1} является необязательной Присоединительной Единицей ПЭГ;

R^{PEG2} является Кэпирующей Единицей ПЭГ; и

R^{PEG3} является Связывающей Единицей ПЭГ,

или

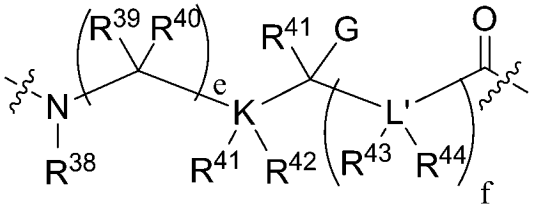
X^{LP}–ПЭГ имеет следующую структуру:



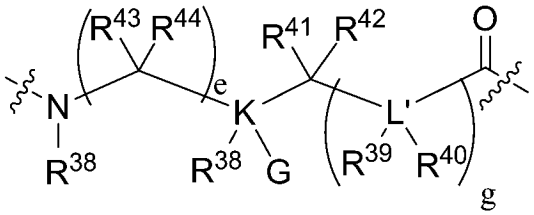
,

где подстрочный индекс n' равен 8, 12 или 24, и R^{PEG2} является H или $–CH_3$,

или A или ее субъединица имеет структуру формулы (3) или формулы (4):



(3)



(4)

,

где волнистые линии обозначают ковалентное присоединение в структуре композиции;

где K и L' независимо являются C, N, O или S, при условии, что, когда K или L' являются O или S, R^{41} и R^{42} на K или R^{43} и R^{44} на L' отсутствуют, и когда K или L' являются N, один из R^{41}, R^{42} на K или один из R^{42}, R^{43} на L' отсутствует, и при условии, что два смежных L' независимо не выбраны как N, O или S;

где подстрочные индексы e и f являются независимо выбранными целыми числами, которые изменяются в пределах от 0 до 12, и подстрочный индекс g является целым числом в пределах от 1 до 12;

где G является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, –OH, $–OR^{PR}$, $–CO_2H$, CO_2R^{PR}, где R^{PR} является подходящей защитной группой, или

G является $–N(R^{PR})(R^{PR})$, где R^{PR} независимо является защитной группой, или R^{PR} вместе образуют подходящую защитную группу, или

G является $–N(R^{45})(R^{46})$, где один из R^{45}, R^{46} является водородом или R^{PR}, где R^{PR} является подходящей защитной группой, и другой является водородом или необязательно

замещенным C_1–C_6 алкилом;

где R^{38} является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом;

R^{39}–R^{44} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила, или

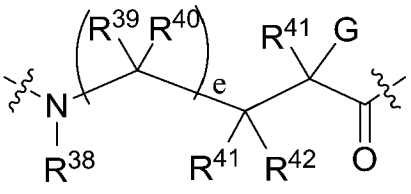
R^{39}, R^{40} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, или R^{41}, R^{42} вместе с K, к которому они присоединены, когда K является атомом углерода, определяют C_3–C_6 карбоцикло, и R^{41}–R^{44} являются такими, как определено в настоящем документе,

или R^{43}, R^{44} вместе с L', к которому они присоединены, когда L' является атомом углерода, определяют C_3–C_6 карбоцикло, и R^{39}–R^{42} являются такими, как определено в настоящем документе,

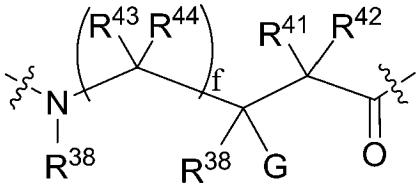
или R^{40} и R^{41}, или R^{40} и R^{43}, или R^{41} и R^{43} вместе с атомом углерода или гетероатомом, к которому они присоединены, и атомами, расположенными между этими атомами углерода и/или гетероатомами, определяют C_5–C_6 карбоцикло или C_5–C_6 гетероцикло, и R^{39}, R^{44} и остальные R^{40}–R^{43} являются такими, как определено в настоящем документе,

при условии, что, когда K является O или S, R^{41} и R^{42} отсутствуют, и когда K является N, один из R^{41}, R^{42} отсутствует, и когда L' является O или S, R^{43} и R^{44} отсутствуют, и когда L' является N, один из R^{43}, R^{44} отсутствует,

в частности, имеющие формулу:



(3a),



(4a),

где подстрочные индексы e и f независимо являются 0 или 1,

или A или ее субъединица является альфа–амино, бета–амино или другим аминосодержащим кислотным остатком.

19. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.13, где Лигандная Единица является интактным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, определяя, таким образом, иммуноглобулиновую Лигандную Единицу конъюгата антитела–лекарственного средства (ADC), где молекула, являющаяся мишенью иммуноглобулиновой Лигандной Единицы, является доступным антигеном клеточной поверхности измененных клеток, который способен к клеточной интернализации при связывании с соединением ADC композиции и присутствует в большем количестве копий на измененных клетках по сравнению с нормальными клетками, удаленными от участка локализации измененных клеток,

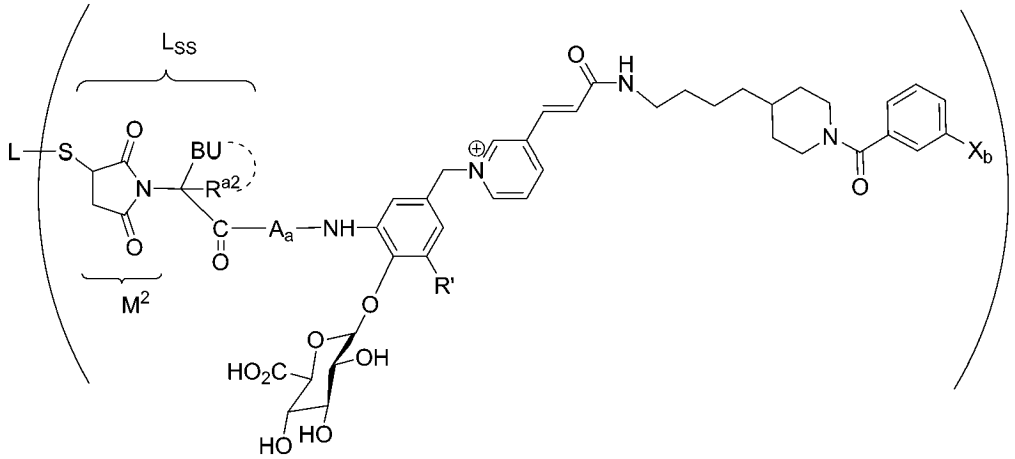
или где Лигандная Единица является когнатным лигандом доступного рецептора клеточной поверхности на измененной клетке, которая способна к клеточной интернализации при связывании с соединением конъюгата Лиганда–Лекарственного

средства композиции, и где рецептор присутствует в большем количестве копий на измененных клетках по сравнению с нормальными клетками,

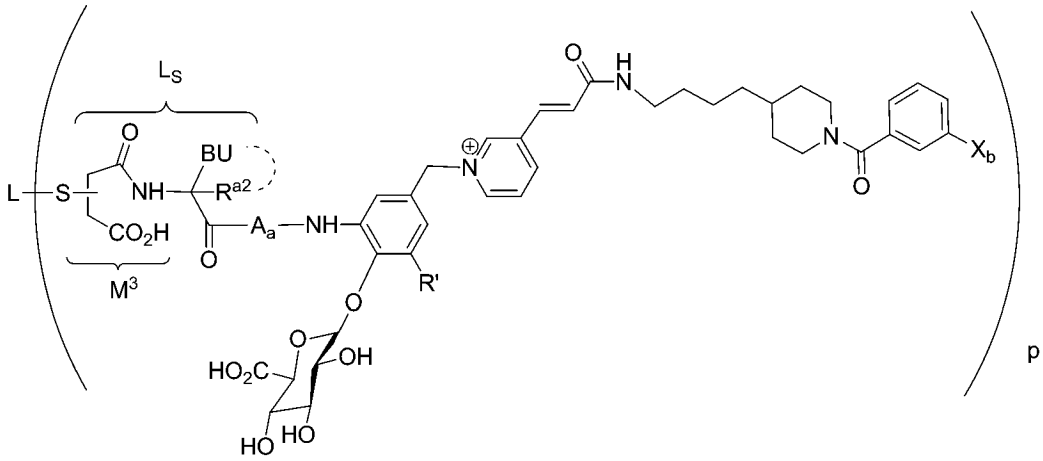
или где Лигандная Единица является антителом, определяя, таким образом, иммуноглобулиновую Лигандную Единицу конъюгата антитела–лекарственного средства (ADC), где молекула, являющаяся мишенью иммуноглобулиновой Лигандной Единицы, является доступным антигеном клеточной поверхности сосудистой эпителиальной клетки вблизи измененных клеток, где указанный антиген способен к клеточной интернализации связанного ADC и присутствует в большем количестве копий на указанных клетках по сравнению с нормальными эпителиальными клетками, удаленными от участка локализации измененных клеток.

20. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.19, где Лигандная Единица является интактным антителом, и подстрочный индекс p равен приблизительно 2, приблизительно 4 или приблизительно 8, и где каждый атом серы иммуноглобулиновой Лигандной Единицы, связанный с каждым фрагментом янтарной кислоты (M^2) или фрагментом амида янтарной кислоты (M^3), является атомом серы остатка цистеина интактного антитела, или где каждый остаток цистеина является введенным остатком цистеина в тяжелой цепи или легкой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

21. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.1, где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

L является антителом, определяя, таким образом, иммуноглобулиновую Лигандную Единицу конъюгата антитела–лекарственного средства (ADC), и S является атомом серы антитела;

подстрочный индекс a равен 1, и A является аминокислотным остатком;

BU является ациклической Основной Единицей, при этом пунктирная кривая линия отсутствует, и R^{a2} является водородом, или

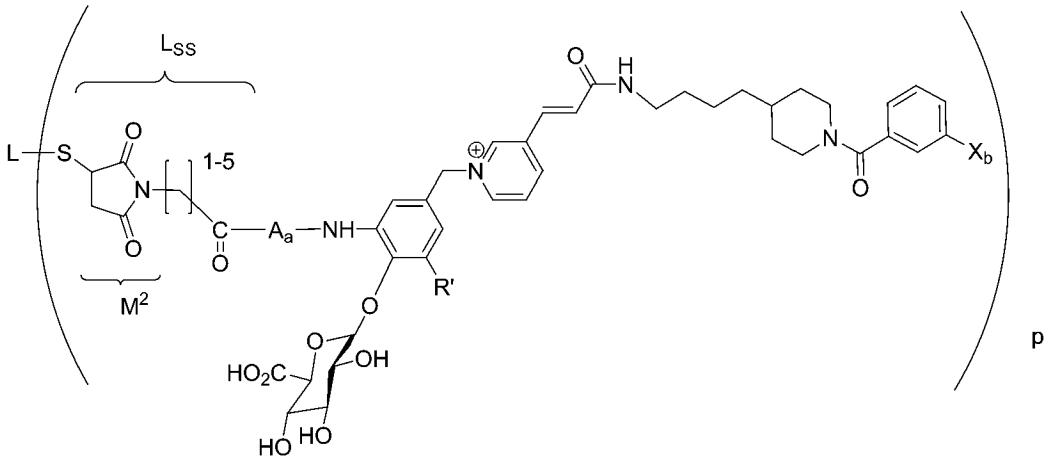
BU вместе с R^{a2} в качестве C_1–C_6 алкила и атомом углерода, к которому они присоединены, определяет циклическую Основную Единицу, при этом пунктирная кривая линия присутствует; и

R' является водородом или $–NO_2$; и

X^b является –H, –OH или $–NH_2$.

или

где композиция представлена следующей структурой(ами):



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

L является антителом, определяя, таким образом, иммуноглобулиновую Лигандную Единицу конъюгата антитела–лекарственного средства (ADC), и S является атомом серы антитела;

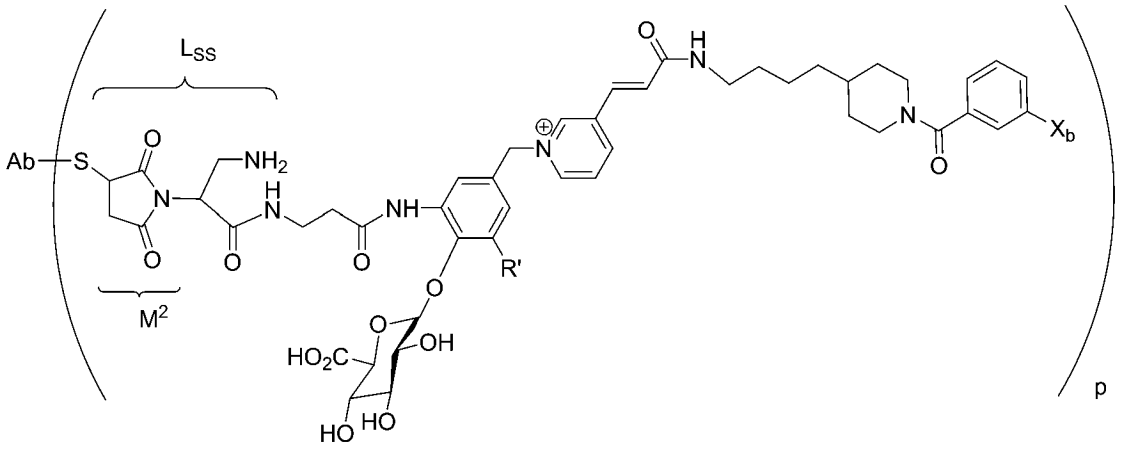
подстрочный индекс a равен 1, и A является аминокислотным остатком;

R' является водородом или $–NO_2$; и

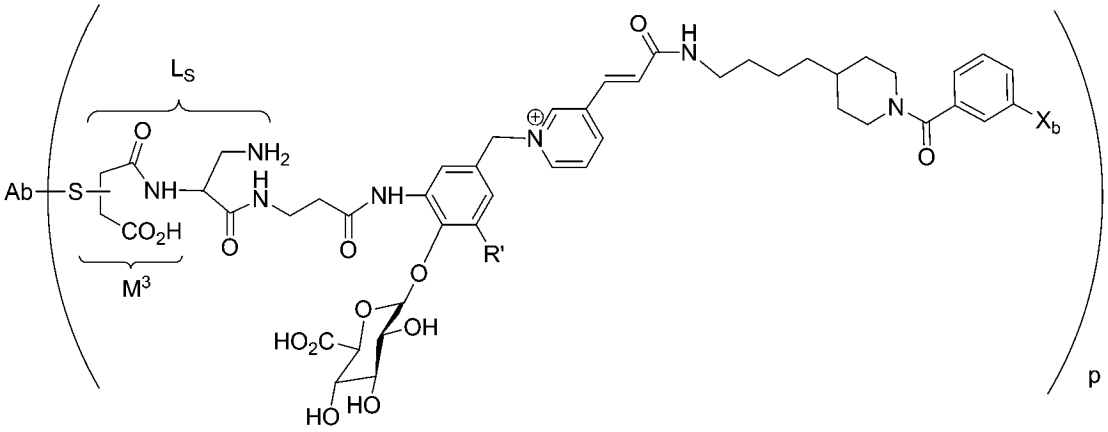
X^b является –H, –OH или $–NH_2$,

в частности,

где композиция представлена следующей структурой(ами):



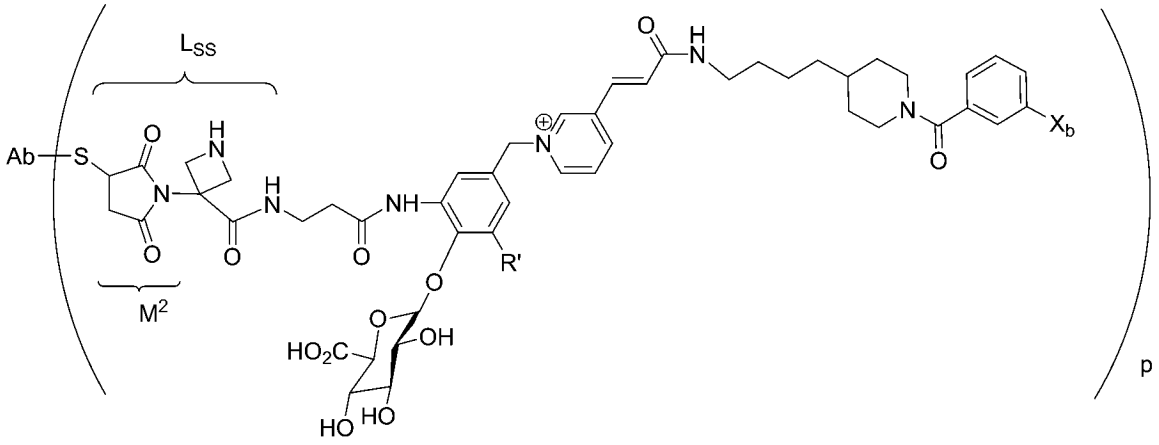
и/или



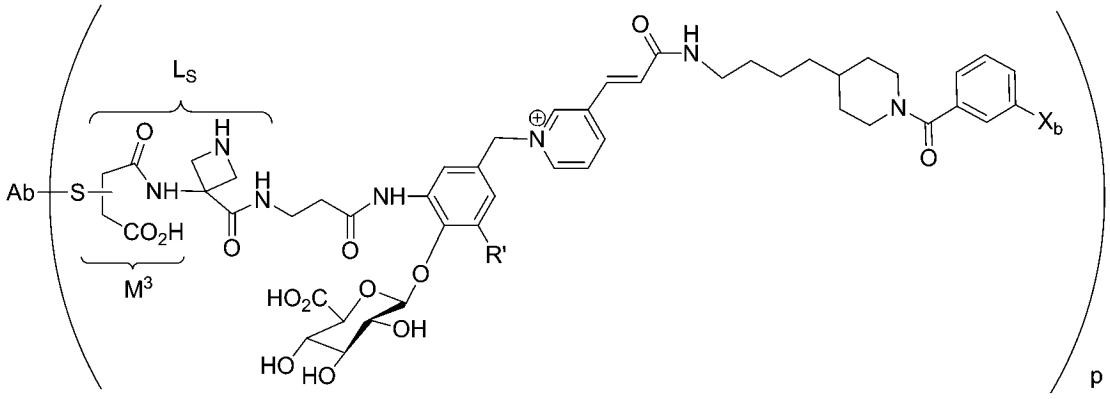
в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где Ab является иммуноглобулиновой Лигандной Единицей; S является атомом серы антитела; и подстрочный индекс p равен приблизительно 8,

или, в частности,

где композиция представлена следующей структурой(ами):

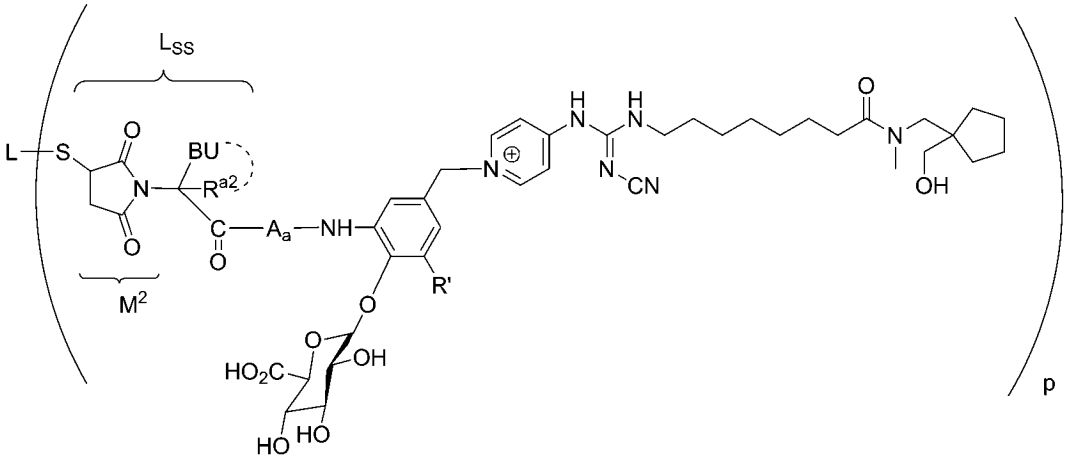


и/или

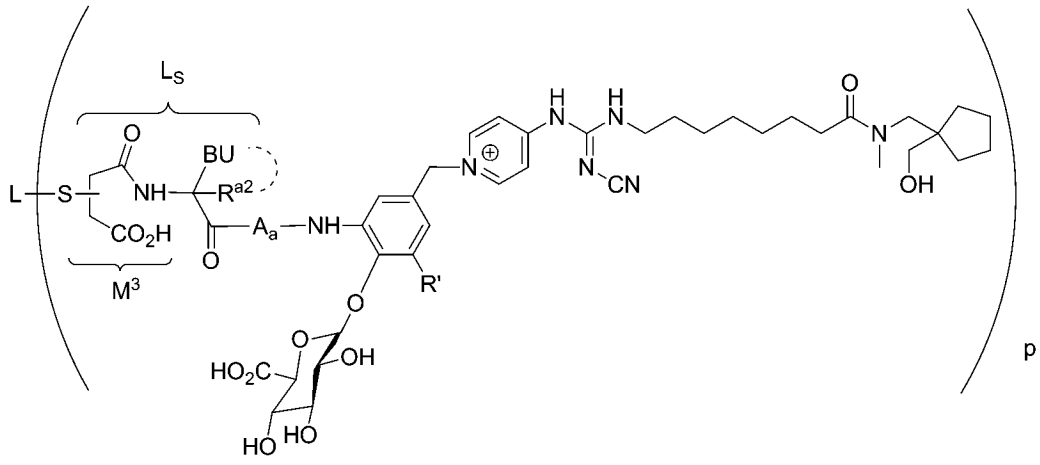


в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где Ab является иммуноглобулиновой Лигандной Единицей; S является атомом серы антитела; и подстрочный индекс p равен приблизительно 8.

22. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.1, где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

L является антителом, определяя, таким образом, иммуноглобулиновую Лигандную Единицу конъюгата антитела–лекарственного средства (ADC), и S является атомом серы антитела;

подстрочный индекс a равен 1, и A является аминокислотным остатком;

BU является ациклической Основной Единицей, при этом пунктирная кривая

линия отсутствует, и R^{a2} является водородом, или

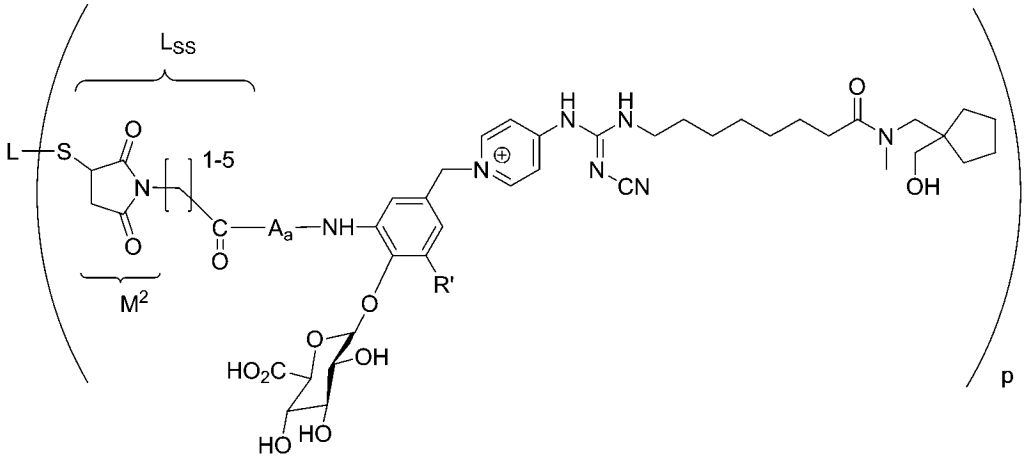
BU вместе с R^{a2} в качестве C_1–C_6 алкила и атомом углерода, к которому они присоединены, определяет циклическую Основную Единицу, при этом пунктирная кривая линия присутствует; и

R' является водородом или $–NO_2$; и

X^b является –H, –OH или $–NH_2$,

или

где композиция представлена следующей структурой(ами):



в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где

L является антителом, определяя, таким образом, иммуноглобулиновую Лигандную Единицу конъюгата антитела–лекарственного средства (ADC), и S является атомом серы антитела;

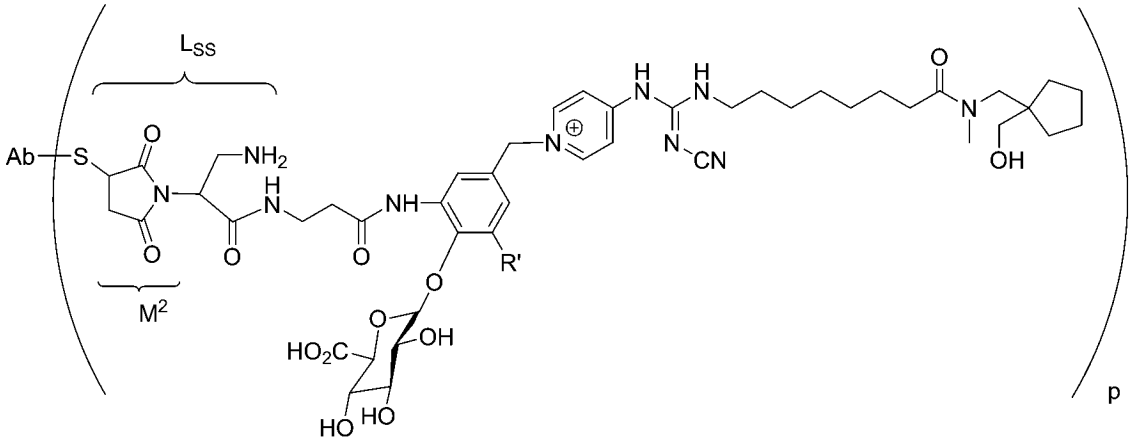
подстрочный индекс a равен 1, и A является аминокислотным остатком;

R' является водородом или $–NO_2$; и

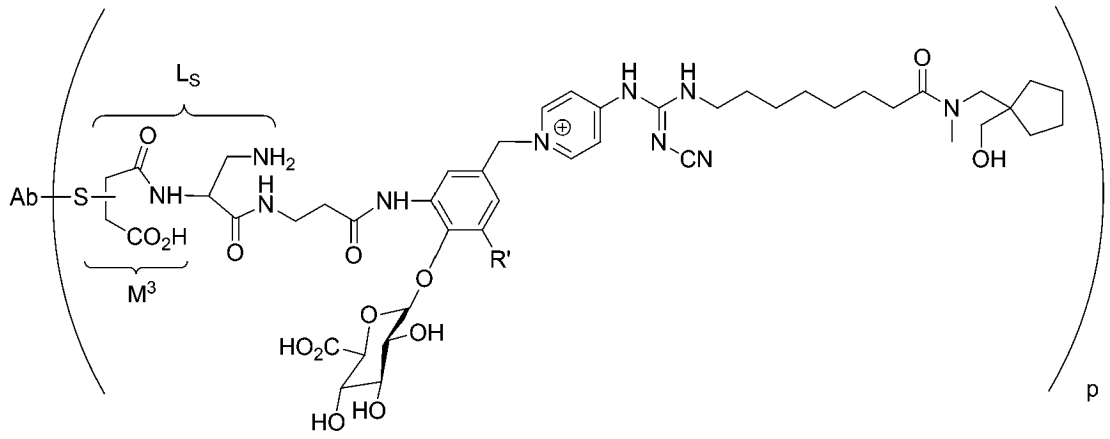
X^b является –H, –OH, или $–NH_2$,

в частности,

где композиция представлена следующей структурой(ами):



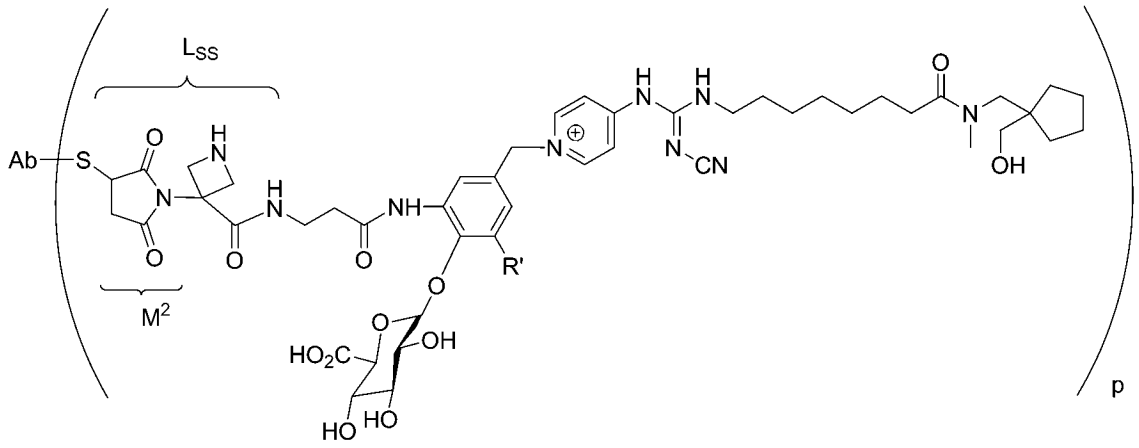
и/или



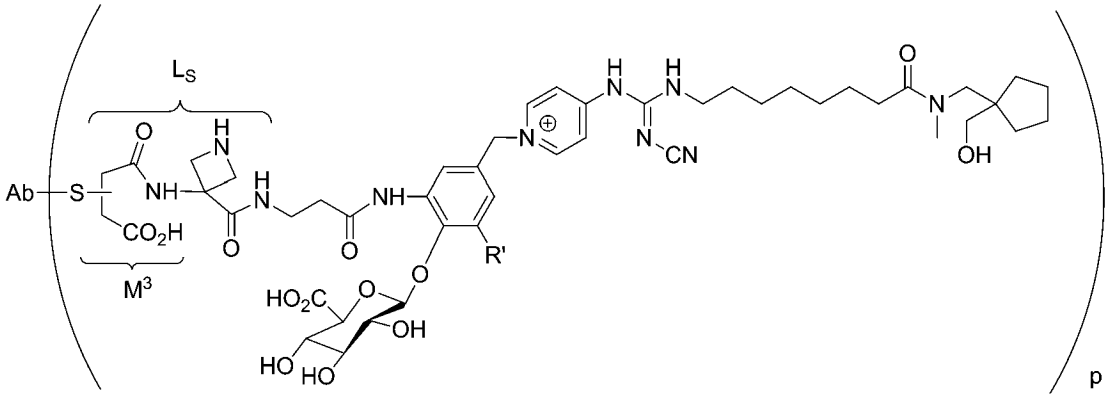
в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где Ab является иммуноглобулиновой Лигандной Единицей; S является атомом серы антитела; и подстрочный индекс p равен приблизительно 8,

или, в частности,

где композиция представлена следующей структурой(ами):

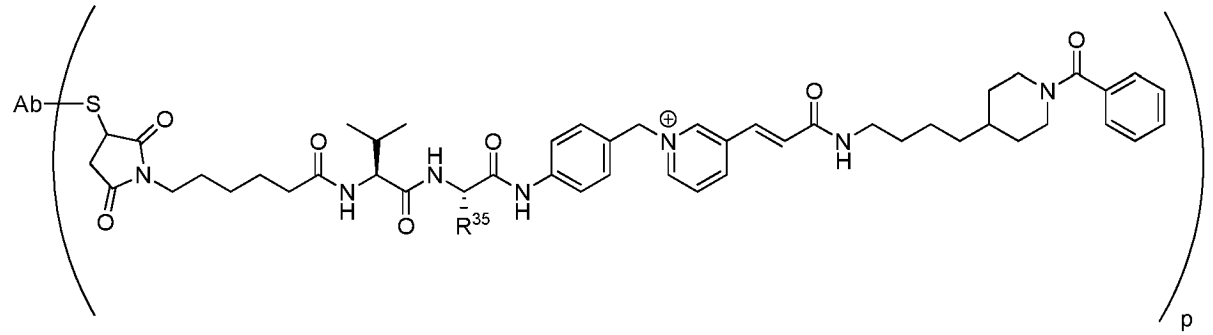


и/или

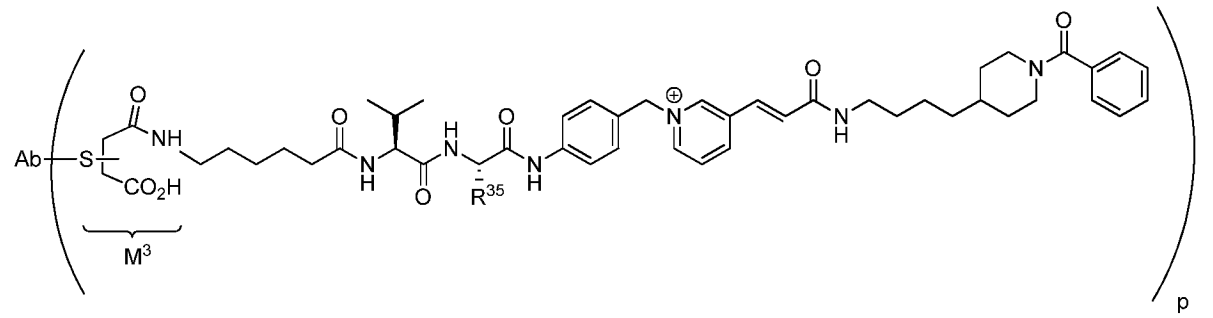


в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где Ab является иммуноглобулиновой Лигандной Единицей; S является атомом серы антитела; и подстрочный индекс p равен приблизительно 8.

23. Композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по п.1, где композиция представлена следующей структурой(ами):



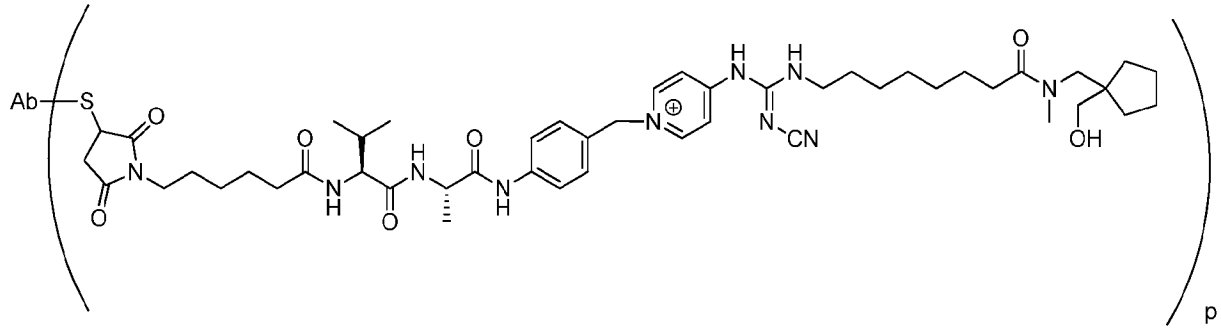
и/или



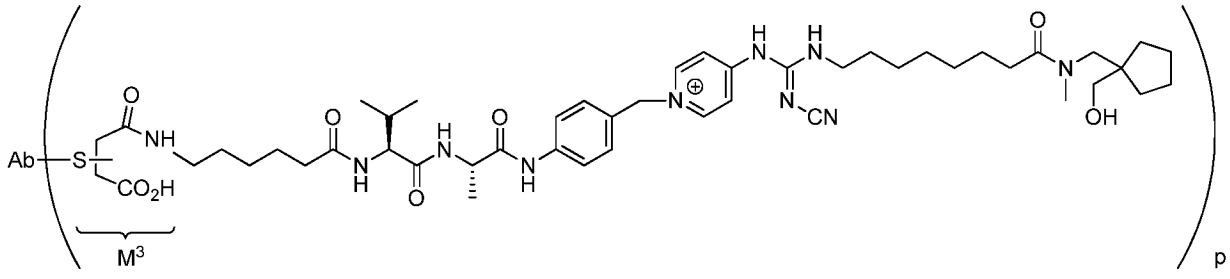
в форме(ах) соли, в частности в форме(ах) фармацевтически приемлемой соли, где Ab является иммуноглобулиновой Лигандной Единицей; S является атомом серы антитела; и подстрочный индекс p равен приблизительно 8,

или,

где композиция представлена следующей структурой(ами):



и/или



в форме фармацевтической приемлемой соли, где Ab является иммуноглобулиновой Лигандной Единицей; S является атомом серы антитела; и подстрочный индекс p равен приблизительно 8.

24. Состав, включающий композицию конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по любому из пп.1 и 21–23, и один, два, три или более вспомогательных веществ,

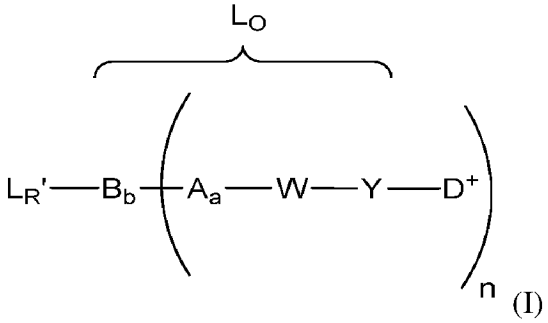
в частности,

где состав является фармацевтически приемлемым составом или его прекурсором, в частности, где фармацевтически приемлемый состав является жидкостью, подходящей для внутривенной инъекции субъекту, и фармацевтически приемлемый прекурсор состава является твердым веществом, подходящим для восстановления в виде раствора для внутривенной инъекции субъекту, и

где композиция конъюгата Лиганда–Лекарственного средства присутствует в составе в эффективном количестве для лечения гиперпролиферативного заболевания или состояния, в частности, где гиперпролиферативным заболеванием или состоянием, является рак, в частности, где рак является лейкозом или лимфомой.

25. Способ ингибирования размножения опухолевой клетки или раковой клетки, или индукции апоптоза в опухолевой или раковой клетке путем контакта указанной клетки с эффективным количеством конъюгата Лиганда–Лекарственного средства по любому из пп.1 и 21–23.

26. Соединение Линкера Лекарственного средства, представленное Формулой I:



(I)

в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

L_O, как указано, является необязательным линкером, который присутствует;

W является Пептидной Расщепляемой Единицей, или

W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W'), где W' представляет собой углеводный фрагмент с гликозидной связью с Y через необязательно замещенный гетероатом; и

Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента PAB или PAB–типа;

D^+ является кватернизированной Единицей NAMPT Лекарственного средства (D^+), ковалентно присоединенной к остальной части структуры композиции Формулы 1 через кватернизированный скелетный ароматический атом азота необязательно замещенного C_5–C_{24} гетероарила или кватернизированный скелетный неароматический атом азота частично ненасыщенного или частично ароматического необязательно замещенного C_9–C_{24} гетероциклила,

где неферментативное или ферментативное действие на W/W' соединения Линкера Лекарственного средства или фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, способно инициировать высвобождение кватернизированной

Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi, состоящего из необязательно замещенного C_5–C_{24} или C_9–C_{24} гетероарила, содержащего ранее кватернизированный скелетный атом азота;

L_R' является основным линкером, имеющим функциональную группу, способную к образованию ковалентной связи с направляющим фрагментом, который становится Лигандной Единицей соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства Формулы I, в которой подстрочный индекс p заменен нижним индексом p', где другие переменные группы являются такими, как определено для этой формулы,

подстрочные индексы a и b независимо являются 0 или 1, что указывает на отсутствие или присутствие, соответственно, A или B;

подстрочный индекс n равен 1, 2, 3 или 4;

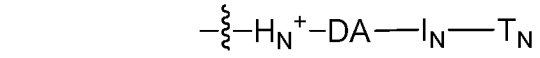
A является первым необязательным Удлинителем;

B является Разветвляющей Единицей, когда подстрочный индекс b равен 1, и подстрочный индекс n равен 2, 3 или 4, или B отсутствует, при этом подстрочный индекс b равен 0, когда подстрочный индекс n равен 1,

где каждый из A и B является независимо выбранной отдельной единицей или необязательно включает или состоит из двух, трех или четырех независимо выбранных субъединиц; и

подстрочный индекс p является числом в пределах от 1 до 24, и подстрочный индекс p' является целым числом в пределах от 1 до 24.

27. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.26, где кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства (D^+) представлена общей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

H_N^+ является кватернизированной Головной Единицей NAMPT в качестве кватернизированного компонента D^+, где необязательно замещенный C_5–C_{24} гетероарил или частично ненасыщенный или частично ароматический необязательно замещенный C_9–C_{24} гетероциклил этого компонента состоит из 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, скелетный атом азота которой является сайтом кватернизации с L_O, как обозначено волнистой линией к H_N^+;

DA является Донорно–Акцепторной Единицей, где Донорно–Акцепторная Единица является или состоит из функциональной группы донора или акцептора водородной связи и связана со скелетным атомом углерода в положении 2 или 3 5–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы или в положении 3 или 4 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, с необязательной формальной циклизацией DA обратно со смежным скелетным атомом углерода 6–членной азотсодержащей кольцевой системы через введенный необязательно замещенный неароматический атом

углерода или необязательно замещенный атом азота, кислорода или серы, с получением частично ненасыщенной, частично ароматической или полностью ароматической 6,5– или 6,6–конденсированной кольцевой системы,

где указанное связывание DA происходит относительно скелетного атома азота 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы, и где указанная формальная циклизация со смежным атомом углерода 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы по существу сохраняет способность образовывать водородную связь донорной или акцепторной функциональной группы DA в отсутствие указанной циклизации;

I_N является Соединительной Единицей, где Соединительная Единица является или состоит из $–X^1–[C(=O)]_{0,1}–$, $–X^1–S(=O)_{1,2}–$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен$–[C(=O)]_{0,1}–$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен$–[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, $–X^2–C_6–C_{24}$ арилен–O–, $–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен$–[C(=O)_{0,1}]–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен$–[S(=O)_{1,2}]_{0,1}$, $–X^2–C_5–C_{24}$ гетероарилен–O– или $–X^2–C_3–C_{20}$ гетероцикло$–[C(=O)_{0,1}]–$, где арилен, гетероарилен и гетероцикло необязательно замещены;

X^1 является необязательно замещенным $C_5–C_7$ алкиленом;

X^2 отсутствует или является необязательно замещенным $C_1–C_4$ алкиленом;

T_N является Хвостовой Единицей NAMPT, где Хвостовая Единица NAMPT является или состоит из необязательно замещенного аминоспиртового остатка или карбоксильно–спиртового остатка, азот аминогруппы или карбонильный углерод которого связан с I_N, или

T_N является или состоит из необязательно замещенного бензамидного фрагмента или его биоизостера, амидный атом азота которого связан с I_N с необязательной циклизацией этого атома обратно с I_N или остальной частью T_N, или

T_N является или состоит из необязательно замещенного $C_6–C_{24}$ арила, $C_5–C_{24}$ гетероарила или их комбинации, независимо выбранной в форме биарила, ароматический атом которого связан с I_N или остальной частью T_N; и

где T_N или ее остальная часть является связью с I_N, где указанная остальная часть является необязательно замещенным $C_2–C_7$ гетероалкиленом или необязательно замещенным $C_5–C_6$ гетероцикло, и

где ферментативное действие на W/W' соединения Линкера Лекарственного средства или фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Лиганда–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, способно инициировать высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$, где H_N является Головной Единицей NAMPT, которая является полностью ароматическим $C_5–C_{24}$ или $C_9–C_{24}$ гетероарилом, необязательно замещенным, состоящим из 5– или 6–членной азотсодержащей гетероароматической кольцевой системы, содержащей ранее кватернизированный скелетный атом азота, и другие переменные группы являются такими, как определено ранее,

где $H_N–$ или $H_N–DA–$ соединения NAMPTi способны взаимодействовать с

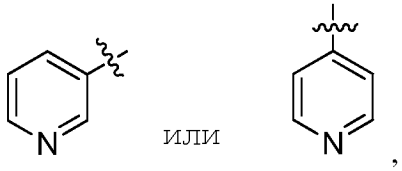
ферментативно компетентным гомодимером NAMPT на его никотинамидсвязывающем участке.

28. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.27, где Головная Единица NAMPT (H_N) является пиридиновым миметиком, и H_N^+ является такой Единицей, в которой скелетный ароматический атом азота пиридинового миметика является кватернизированным.

29. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.27, где Донорно–Акцепторная Единица (DA) состоит из необязательно замещенной амидной функциональной группы или ее биоизостера, или где H_N–DA является никотинамидным миметиком, и H_N^+–DA является таким миметиком, в котором скелетный атом азота 5– или 6–членной азотсодержащей, частично ненасыщенной или гетероароматической кольцевой системы H_N^+ является кватернизированным.

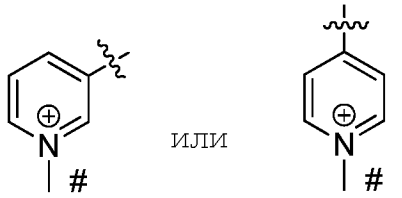
30. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.27, где 6–членная азотсодержащая гетероароматическая кольцевая система Головной Единицы NAMPT (H_N) является кольцевой системой пиридина с необязательной циклизацией DA обратно с пиридиновой ароматической кольцевой системой через введенный ароматический атом кислорода, серы или необязательно замещенный атом азота, при этом H_N содержит 6–5 конденсированную ароматическую кольцевую систему, и H_N^+ является такой Единицей, в которой пиридиновая ароматическая кольцевая система кватернизирована по ее скелетному атому азота,

в частности, где Головная Единица NAMPT (H_N) имеет следующую структуру:



,

или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, и H_N^+ имеет следующую структуру:



,

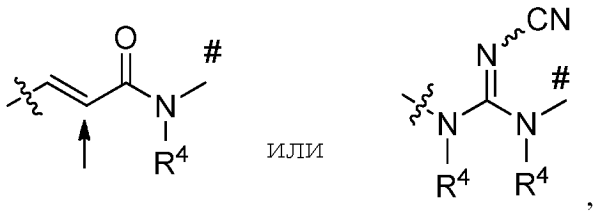
в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

знак решетки (#) обозначает положение ковалентного присоединения к L_O;

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA, и смежный с ним ароматический атом углерода сайтом указанной необязательной формальной циклизации DA с H_N/H_N^+.

31. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.27, где Донорно–Акцепторная Единица (DA) является акриламидной DA Единицей, необязательно циклизированной со смежным скелетным атомом углерода азотсодержащей

ароматической кольцевой системы H_N/H_N^+, к которому она присоединено, или является амидным биоизостером, в частности акриламидной DA Единицей или амидным биоизостером, имеющими следующую структуру:



,

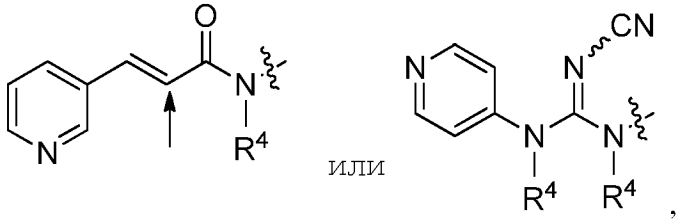
или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1–C_4 алкила;

DA необязательно циклизирована с H_N/H_N^+, где указанная циклизация осуществляется с sp^2 атомом углерода акриламидной DA Единицей, ближайший к карбонильному углероду (как указано), через введенный необязательно замещенный неароматический атом углерода или необязательно замещенный ароматический гетероатом;

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к H_N/H_N^+, и указанный атом углерода, смежный с ним, является сайтом указанной необязательной циклизации с акриламидной DA; и

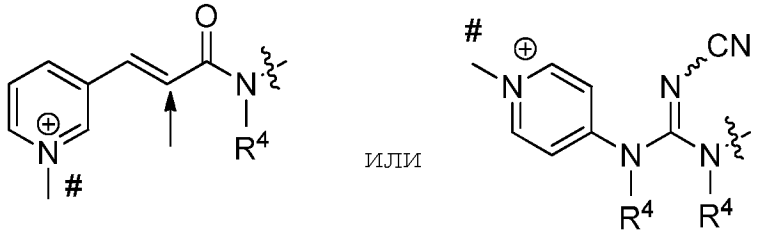
знак решетки (#) обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N.

32. Соединение Линкера лекарственного средства по п.27, где H_N–DA– является никотинамидным миметиком, имеющим следующую структуру:



,

или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, и H_N^+–DA имеет следующую структуру:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1–C_4 алкила; и

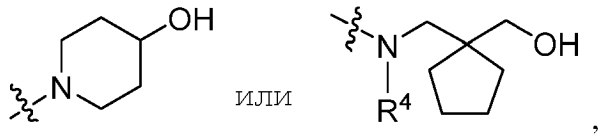
знак решетки (#) обозначает положение ковалентного присоединения к L_O;

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N, и

где sp^2 атом углерода, ближайший к карбонильному углероду, является сайтом (как

указано) необязательной циклизации с H_N/H_N^+ через введенный необязательно замещенный неароматический атом углерода или необязательно замещенный ароматический гетероатом.

33. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.27, где Хвостовая Единица NAMPT (T_N) является аминоспиртовым фрагментом, имеющим следующую структуру:



,

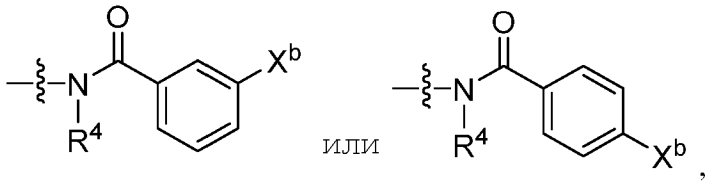
где

R^4 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом; и

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N,

или

где Хвостовая Единица (T_N) является или состоит из необязательно замещенного бензамидного фрагмента, ковалентно присоединенного к I_N или остальной части T_N через ее амидный атом азота, в частности, где бензамидный фрагмент имеет следующую структуру:



,

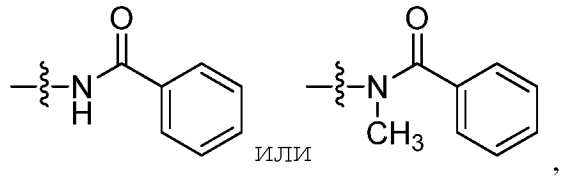
где X^b является –H, галогеном, –OH, необязательно замещенным C_1–C_4 алкокси, необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом или $–NH_2$, необязательно замещенным;

R^4 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом; и

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N; и

где бензамидный фрагмент необязательно циклизирован с I_N, где амидный азот бензамидного фрагмента является сайтом указанной циклизации, при этом R^4 заменен ковалентной связью,

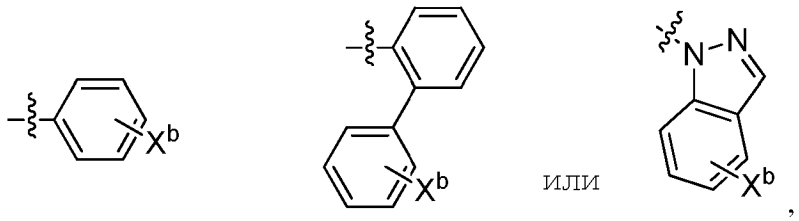
в частности, где бензамидный фрагмент имеет следующую структуру:



,

или

где Хвостовая Единица NAMPT (T_N) является или состоит из необязательно замещенного (гетеро)арильного или биарильного фрагмента, в частности, имеющего структуру:

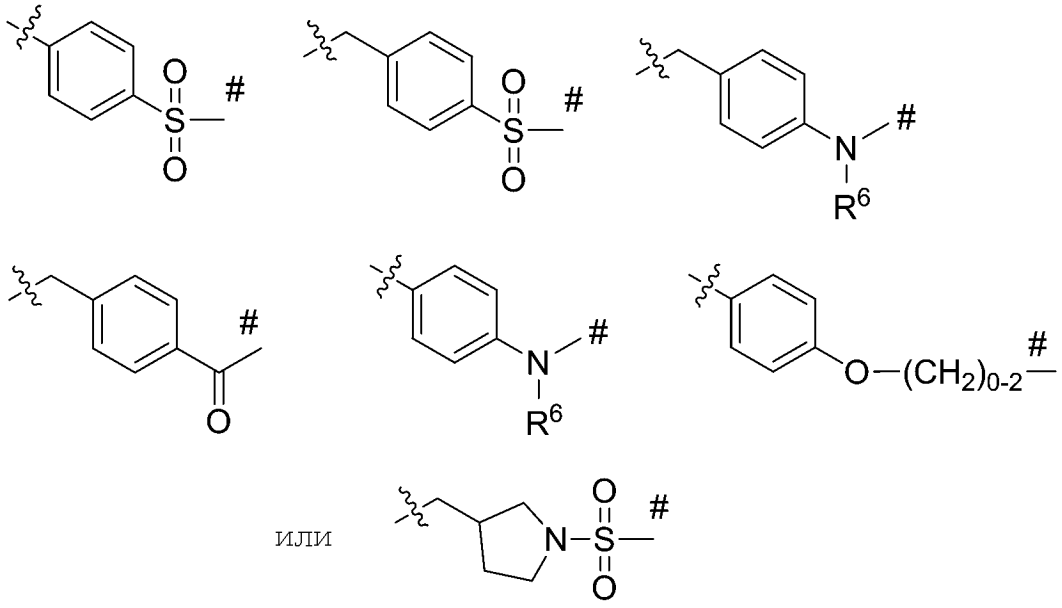


соответственно, где

где X^b является –H, галогеном, –OH, необязательно замещенным C_1–C_4 алкокси, необязательно замещенным C_1–C_4 алкилом или $–NH_2$, необязательно замещенным;

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к I_N.

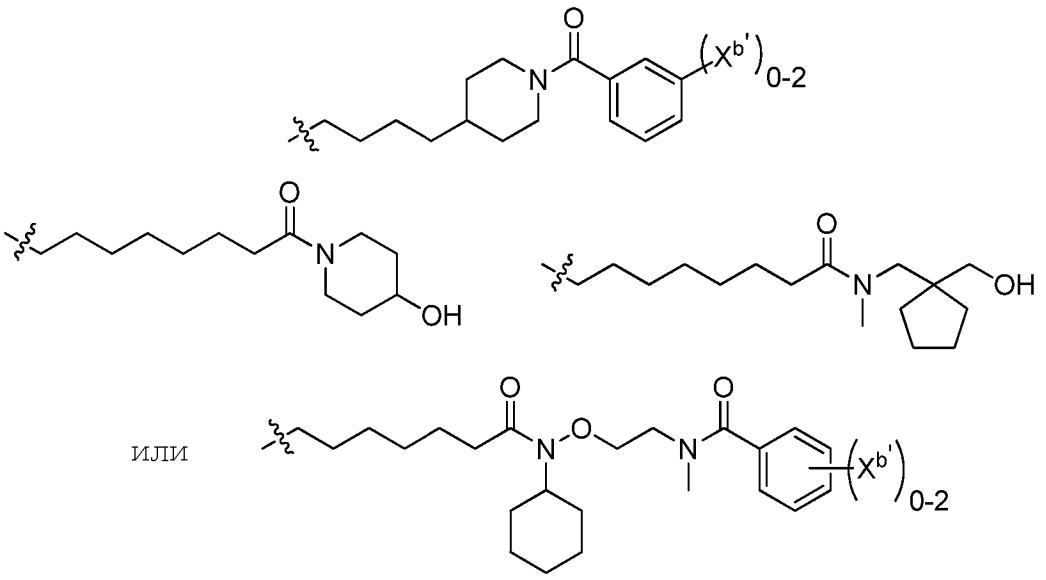
34. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.27, где I_N является $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–CH_2–$, $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–CH_2–O–$, $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–C(=O)–$, $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–S(=O)_2–$ или $–CH_2–(CH_2)_{3–7}–S(=O)–$, или где I_N имеет следующую структуру:



где волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA, и знак решетки (#) обозначает сайт ковалентного присоединения к T_N; и

R^6 является водородом, C_1–C_4 алкилом, $–CH_2CH=C(CH_3)_2$ или $–CH_2–C\equiv CH$.

35. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.27, где $–I_N–T_N$ имеет следующую структуру:



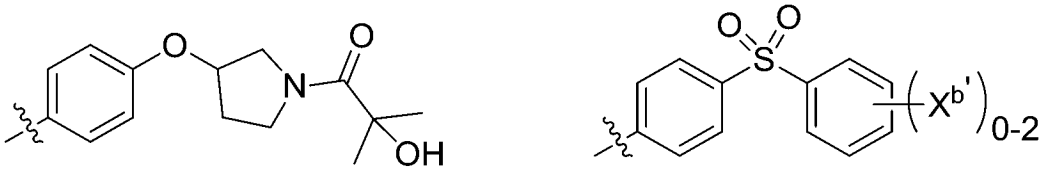
или

где

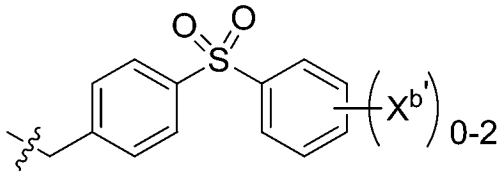
$X^{b'}$ в случае присутствия независимо выбран из группы, состоящей из галогена, –OH, необязательно замещенного C_1–C_4 алкокси, необязательно замещенного C_1–C_4 алкила и $–NH_2$, необязательно замещенного; и

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA, или

где $–I_N–T_N$ имеет следующую структуру:



или

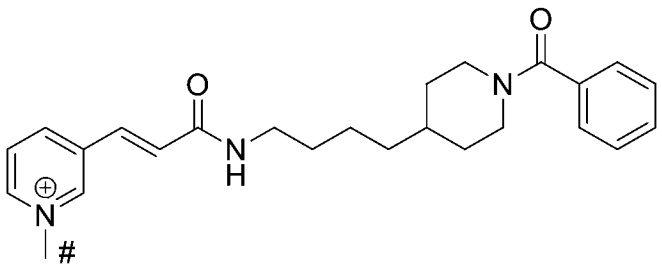


где

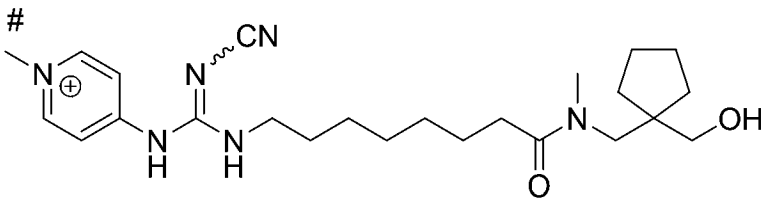
$X^{b'}$ в случае присутствия выбран из группы, состоящей из –OH и NH_2, необязательно замещенного, и галогена, при условии, что, когда подстрочный индекс n является 2, один из X^b является –OH или $–NH_2$, необязательно замещенным, или галогеном, и другой является галогеном; и

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к DA.

36. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.26, где кватернизированная Единица NAMPT Лекарственного средства (D^+) имеет следующую структуру:

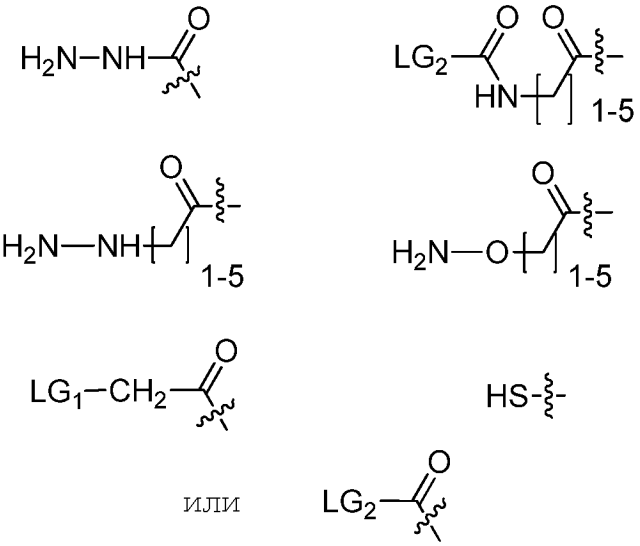


или



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где знак решетки (#) обозначает сайт кватернизации L_O.

37. Соединение Линкера Лекарственного средства по любому из пп.26–36, где L_R'– имеет следующую структуру:



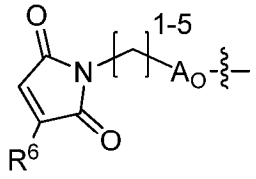
или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, где

LG_1 является уходящей группой для нуклеофильного замещения нуклеофилом направляющего средства;

LG_2 является уходящей группой для образования амидной связи с направляющим средством, или –OH для обеспечения активируемой карбоксильной группы для образования амидной связи с направляющим средством; и

волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к остальной части структуры соединения Линкера Лекарственного средства, или

где L_R'– имеет следующую структуру:



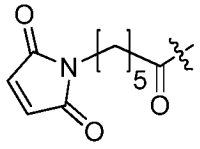
где

R^6 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом;

A_O является второй необязательной Удлиняющей Единицей; и

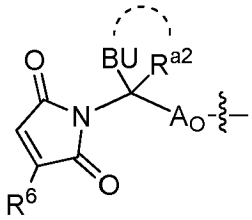
волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к остальной части структуры соединения Линкера Лекарственного средства,

в частности, имеющее структуру:



,

или где L_R'– имеет следующую структуру:



или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, где

R^6 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом;

A_O является второй необязательной Удлиняющей Единицей;

BU является Основной Единицей;

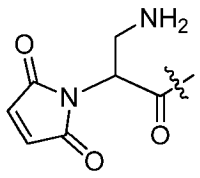
R^{a2} является необязательно замещенным C_1–C_{12} алкилом;

пунктирная кривая линия обозначает необязательную циклизацию, при этом в отсутствие указанной циклизации BU является ациклической Основной Единицей, или в присутствии указанной циклизации BU является циклизированной Основной Единицей, в которой R^{a2} и BU вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный спиро C_3–C_{20} гетероцикло, содержащий скелетный основный атом азота вторичной или третичной функциональной аминогруппа BU,

где основный атом азота ациклической Основной Единицы или циклической Основной Единицы необязательно соответствующим образом защищен защитной группой азота, в зависимости от степени замещения основного атома азота, или необязательно протонирован; и

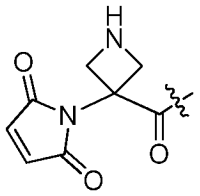
волнистая линия обозначает сайт ковалентного присоединения к остальной части структуры соединения Линкера Лекарственного средства,

в частности, имеющее структуру:



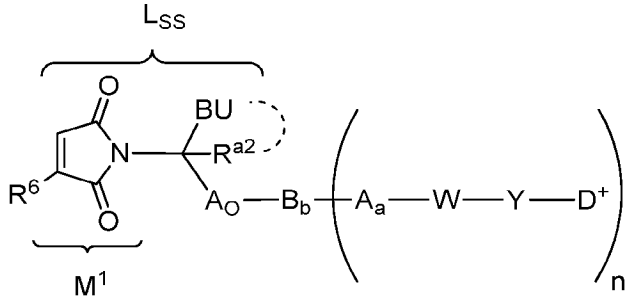
или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, или

в частности, имеющее структуру:

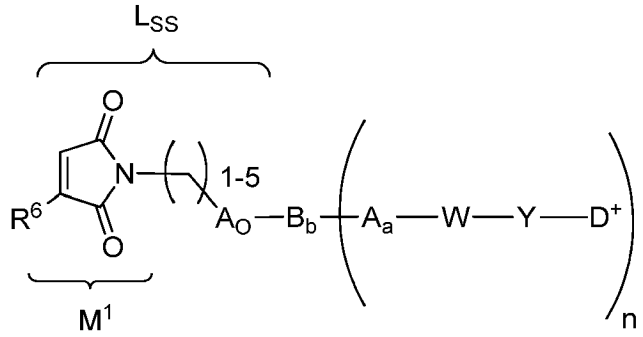


или его соль, в частности его фармацевтически приемлемая соль.

38. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.27, где соединение представлено структурой Формулы Ia или Формулы Ib:



(Формула Ia)



(Формула Ib)

в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R^6 является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом;

A_O является второй необязательной Удлиняющей Единицей; и

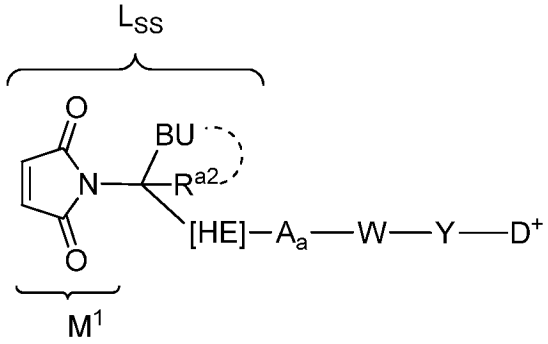
W является Пептидной Расщепляемой Единицей, или

W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, где W' представляет собой углеводный фрагмент с гликозидной связью с Y через необязательно замещенный гетероатом;

Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента PAB или PAB–типа;

где ферментативное действие на W/W' соединения Линкера Лекарственного средства или фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, способно инициировать высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi,

в частности, где соединение представлено следующей структурой:



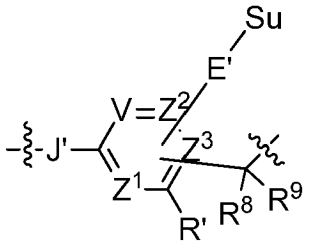
в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

[HE] в качестве A_O является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей;

W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента PAB или PAB–типа,

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–J' в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства с инициированием высвобождения кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из этого соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, или

W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, имеющей следующую структуру:



или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, где Su является углеводным фрагментом, и –E'– представляет собой необязательно замещенный гетероатом гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, при этом Su–E' является W', и остальная часть структуры Глюкуронидной Единицы является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, связанной с W';

J' является независимо выбранным гетероатомом, необязательно замещенным;

V, Z^1, Z^2 и Z^3 независимо является =N– или =C(R^{24})–, где каждый R^{24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1–C_{12} алкила, C_2–C_{12} алкенила и C_2–C_{12} алкинила, необязательно замещенного, и галогена, электроноакцепторной группы, электронодонорной группы, –E'–Su и –C(R^8)(R^9)–

при условии, что присутствует один и только один фрагмент –C(R^8)(R^9)– и один и только один фрагмент –E'–Su,

где один из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –C(R^8)(R^9)–, и другой из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –E'–Su,

при условии, что фрагменты $–C(R^8)(R^9)–$ и –E'–Su находятся в орто или параположении друг к другу;

R^8 и R^9 независимо являются водородом или $C_1–C_{12}$ алкилом, $C_2–C_{12}$ алкенилом или $C_2–C_{12}$ алкинилом, необязательно замещенным, или $C_6–C_{20}$ арилом или $C_5–C_{20}$ гетероарилом, необязательно замещенным, или

R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный $C_5–C_{20}$ карбоцикло; и

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой, или $–OC_1–C_6$ алкилом или другой электронодонорной группой; и

где волнистая линия, смежная с J', обозначает сайт ковалентного присоединения Глюкуронидной Единицы к A, когда подстрочный индекс a равен 1, или к указанному основному линкеру L_{SS} или L_S, когда подстрочный индекс a равен 0; и волнистая линия, смежная с фрагментом $–C(R^8)(R^9)–$, обозначает сайт ковалентного присоединения Глюкуронидной Единицы к D^+; и

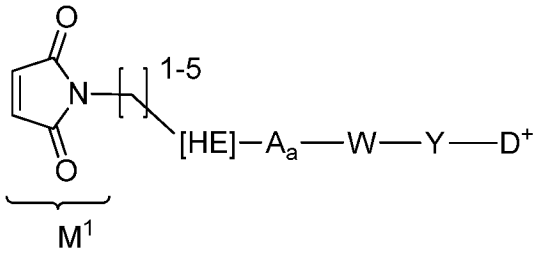
где действие гликозидазы на Глюкуронидную Единицу, приводящее к расщеплению ее гликозидной связи, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi из соединения Линкера Лекарственного средства или фрагмента линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства;

где соединение конъюгата Лиганда–Лекарственного средства имеет соответствующую структуру для композиции Формулы 1, в которой подстрочный индекс p заменен p'; и

где основная функциональная группа BU необязательно протонирована, или ее основный атом азота необязательно защищен,

или,

где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

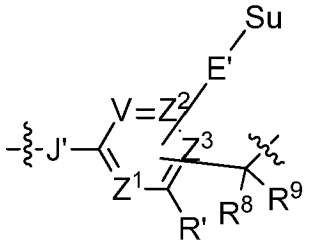
[HE] в качестве A_O является необязательной Усиливающей Гидролиз Единицей;

W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и Y является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, состоящей из фрагмента PAB или PAB–типа,

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу, приводящее к расщеплению связи W–J' в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного

средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi, или

W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, имеющей следующую структуру:



или его соль, в частности фармацевтически приемлемая соль, где Su является углеводным фрагментом, и –E'– представляет собой необязательно замещенный гетероатом гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, при этом Su–E' является W', и остальная часть структуры Глюкуронидной Единицы является саморасщепляемой Спейсерной Единицей, связанной с W';

J' является независимо выбранным гетероатомом, необязательно замещенным;

V, Z^1, Z^2 и Z^3 независимо является =N– или =C(R^{24})–, где каждый R^{24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1–C_{12} алкила, C_2–C_{12} алкенила и C_2–C_{12} алкинила, необязательно замещенного, и галогена, электроноакцепторной группы, электронодонорной группы, –E'–Su и –C(R^8)(R^9)–,

при условии, что присутствует один и только один фрагмент –C(R^8)(R^9)– и один и только один фрагмент –E'–Su,

где один из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –C(R^8)(R^9)–, и другой из V, Z^1, Z^2 и Z^3 является =C(R^{24})–, в котором R^{24} является –E'–Su,

при условии, что фрагментв –C(R^8)(R^9)– и –E'–Su находятся в орто или параположении друг к другу;

R^8 и R^9 независимо являются водородом или C_1–C_{12} алкилом, C_2–C_{12} алкенилом или C_2–C_{12} алкинилом, необязательно замещенным, или C_6–C_{20} арилом или C_5–C_{20} гетероарилом, необязательно замещенным, или

R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют необязательно замещенный C_5–C_{20} карбоцикло; и

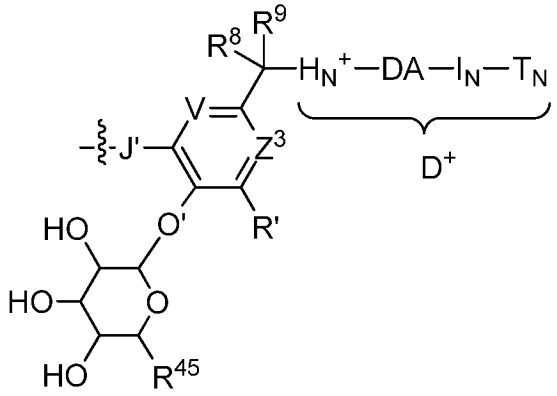
R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой, или –OC_1–C_6 алкилом или другой электронодонорной группой; и

где волнистая линия, смежная с J', обозначает сайт ковалентного присоединения Глюкуронидной Единицы к A, когда подстрочный индекс a равен 1, или к указанному основному линкеру L_{SS} или L_S, когда подстрочный индекс a равен 0; и волнистая линия, смежная с фрагментом –C(R^8)(R^9)–, обозначает сайт ковалентного присоединения Глюкуронидной Единицы к D^+; и

где действие гликозидазы на Глюкуронидную Единицу в результате расщепления

ее гликозидной связи в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi,

в частности, W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, для которой –Y(W')–D^+ имеет следующую структуру:



,

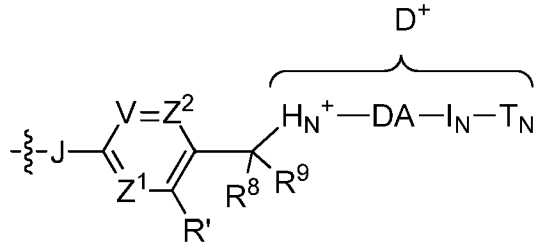
в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой; и

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$,

или

в частности, W является Пептидной Расщепляемой Единицей, для которой –Y–D^+ имеет следующую структуру:



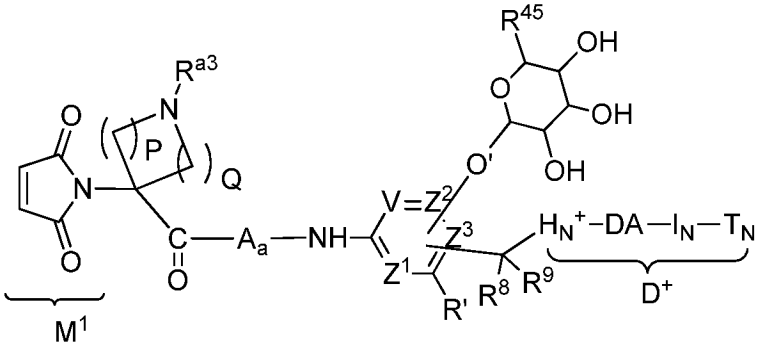
в форме соли, в частности в форме фармацевтической приемлемой соли, где

R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом, или другой электронодонорной группой;

J является необязательно замещенным гетероатомом, связанным с W, как обозначено волнистой линией, где расщепление этой связи в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi формулы $H_N–DA–I_N–T_N$.

39. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.38, где W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, где соединение представлено следующей

структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

подстрочный индекс P равен 1, 2 или 3;

подстрочный индекс Q изменяется в пределах от 1 до 6;

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой;

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

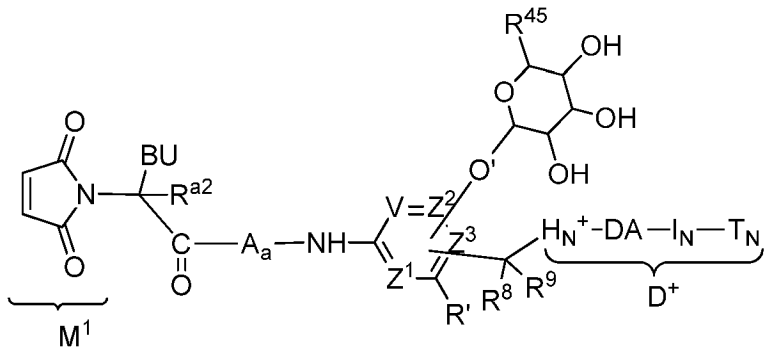
R^{a3} является –H или необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, необязательно замещенным $–C_1–C_4$ алкилен–($C_6–C_{10}$ арилом) или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является $C_1–C_4$ алкиленом, и R^{PEG2} является –H или $C_1–C_4$ алкилом; и

где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован, или R^{a3} является подходящей защитной группой аминогруппы, и

где –O'– представляет собой гетероатом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi,

или

где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой;

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом;

BU имеет структуру $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0–3}–N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1}

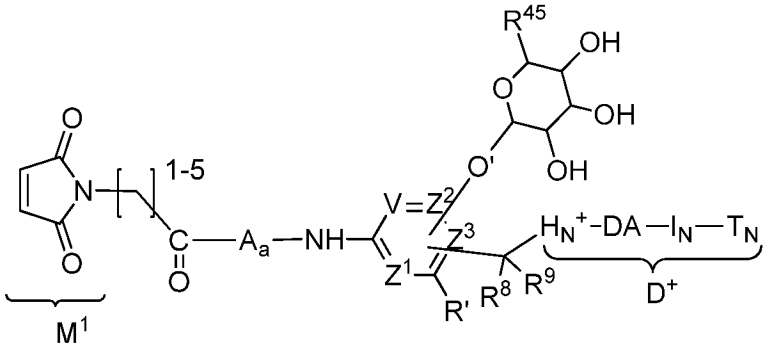
независимо является водородом или C_1–C_4 алкилом, C_6–C_{10} арилом, C_5–C_{10} гетероарилом, (C_6–C_{10} арил)–C_1–C_4 алкилом– или (C_5–C_{10} гетероарил)–C_1–C_4 алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют необязательно замещенный C_3–C_6 циклоалкил; R^{a3} независимо является водородом, необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, или R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют C_3–C_6 гетероциклил, в котором основный азот является скелетным атомом;

где основная функциональная группа BU необязательно протонирована, или ее основный атом азота необязательно защищен; и

где –O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi,

или

где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой;

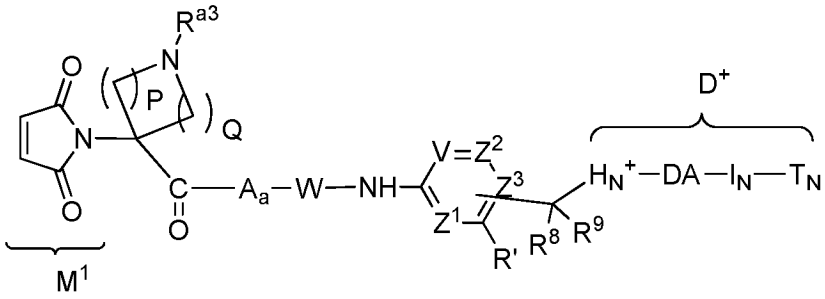
R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

R^{a2} является водородом или C_1–C_6 алкилом; и

где –O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi,

или

где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

подстрочный индекс P равен 1, 2 или 3;

подстрочный индекс Q изменяется в пределах от 1 до 6;

R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом, или другой электронодонорной группой;

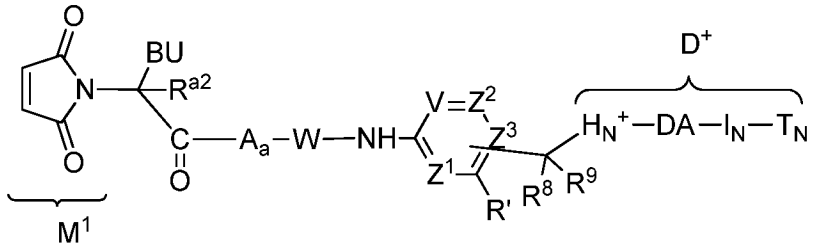
R^{a3} является –H, или необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, необязательно замещенным $–C_1–C_4$ алкилен–($C_6–C_{10}$ арилом) или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является $C_1–C_4$ алкиленом, и R^{PEG2} является –H или $C_1–C_4$ алкилом; и

где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован, или R^{a3} является подходящей защитной группой аминогруппы, и

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу расщепляет связь W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi,

или

где соединение представлено следующей структурой:



в форме подходящей соли, где

R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом, или другой электронодонорной группой;

R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом;

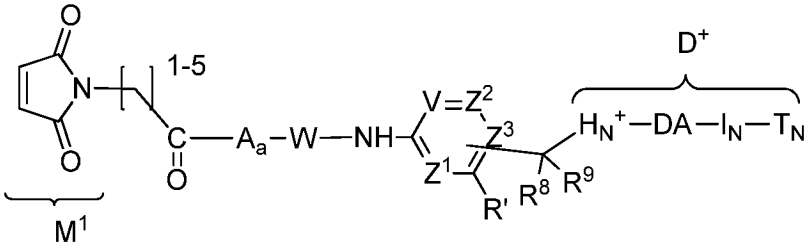
BU имеет структуру $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0–3}–N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1} независимо является водородом или $C_1–C_4$ алкилом, $C_6–C_{10}$ арилом, $C_5–C_{10}$ гетероарилом, ($C_6–C_{10}$ арил)–$C_1–C_4$ алкилом– или ($C_5–C_{10}$ гетероарил)–$C_1–C_4$ алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют необязательно замещенный $C_3–C_6$ циклоалкил;

где основная функциональная группа BU необязательно протонирована, или ее основный атом азота необязательно защищен; и

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу расщепляет связь W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi,

или

где соединение представлено следующей структурой:



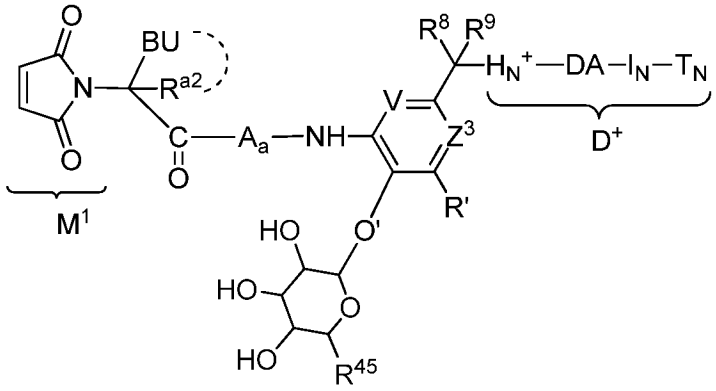
в форме подходящей соли, где

R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом, или другой электронодонорной группой;

R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом,

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу расщепляет связь W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

40. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.38, где W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R' является водородом или $–NO_2$, или другой электроноакцепторной группой;

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

BU имеет структуру $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0–3}–N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1} независимо является водородом или $C_1–C_4$ алкилом, $C_6–C_{10}$ арилом, $C_5–C_{10}$ гетероарилом, ($C_6–C_{10}$ арил)–$C_1–C_4$ алкилом– или ($C_5–C_{10}$ гетероарил)–$C_1–C_4$ алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют необязательно замещенный $C_3–C_6$ циклоалкил; R^{a3} независимо является водородом, необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, или R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют $C_3–C_6$ гетероциклил, в котором основный азот является скелетным атомом;

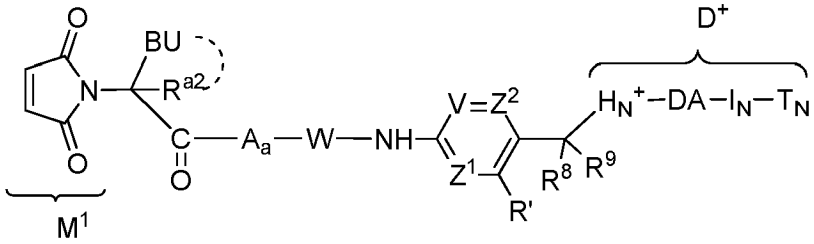
R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом, необязательно циклизированным с BU, как обозначено пунктирной кривой линией, где один из Ra1 или один из R^{a3} заменены связью с атомом углерода R^{a2}, когда R^{a2} является $C_1–C_6$ алкилом;

где основная функциональная группа BU необязательно протонирована, или ее основный атом азота необязательно защищен; и

где –O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi,

или

W является Пептидной Расщепляемой Единицей, и соединение представлено структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R' является водородом или $–OC_1–C_6$ алкилом, или другой электронодонорной группой;

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

BU имеет структуру $–[C(R^{a1})(R^{a1})]–[C(R^{a1})(R^{a1})]_{0–3}–N(R^{a3})(R^{a3})$, каждый R^{a1} независимо является водородом или $C_1–C_4$ алкилом, $C_6–C_{10}$ арилом, $C_5–C_{10}$ гетероарилом, ($C_6–C_{10}$ арил)–$C_1–C_4$ алкилом– или ($C_5–C_{10}$ гетероарил)–$C_1–C_4$ алкилом–, необязательно замещенным, или два R^{a1} вместе с углеродом(ами), к которому они присоединены, и любым промежуточным углеродом определяют необязательно замещенный $C_3–C_6$ циклоалкил; R^{a3} независимо является водородом, необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, или R^{a3} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, определяют $C_3–C_6$ гетероциклил, в котором основный азот является скелетным атомом;

R^{a2} является водородом или $C_1–C_6$ алкилом, необязательно циклизированным с BU,

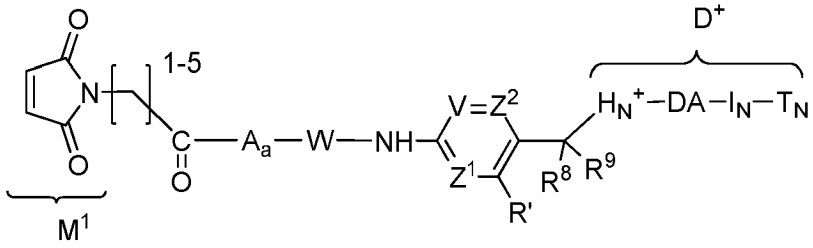
как обозначено пунктирной кривой линией, где один из R^{a1} или один из R^{a3} заменены связью с атомом углерода R^{a2}, когда R^{a2} является C_1–C_6 алкилом;

где основная функциональная группа BU необязательно протонирована, или ее основный атом азота необязательно защищен; и

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi,

или

где соединение представлено следующей структурой:



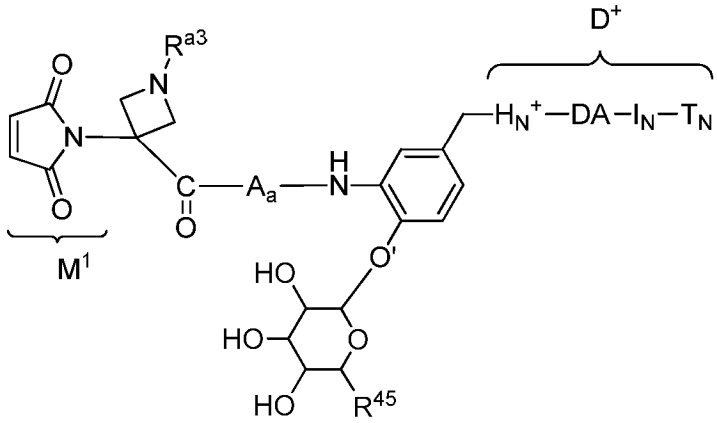
в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R' является водородом или $–OC_1$–C_6 алкилом, или другой электронодонорной группой;

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$,

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi,

в частности, W–Y заменен Глюкуронидной Единицей формулы –Y(W')–, и соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

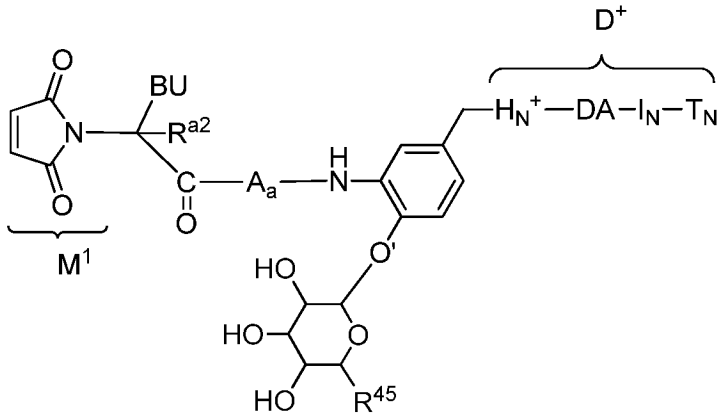
R^{a3} является –H или необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, необязательно замещенным $–C_1–C_4$ алкилен–($C_6–C_{10}$ арил) или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является $C_1–C_4$ алкиленом, и R^{PEG2} является –H или $C_1–C_4$ алкилом; и

где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован, или R^{a3} является подходящей защитной группой аминогруппы;

–O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi,

или

где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

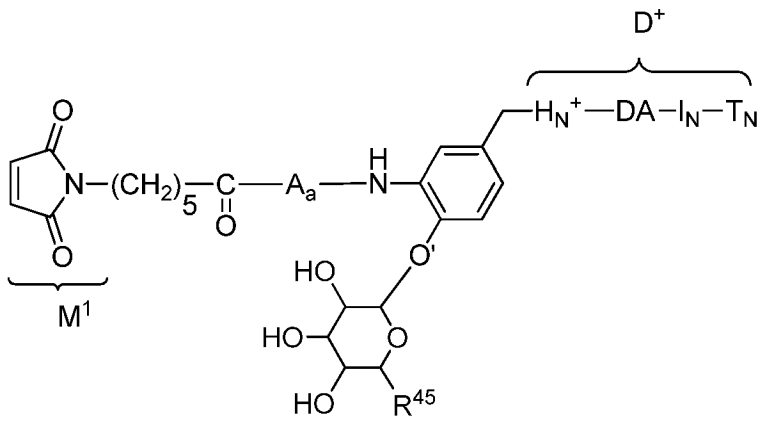
R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$;

BU является $–CH_2–NH_2$, необязательно протонированным, или ее основный атом азота необязательно защищен;

R^{a2} является водородом; и

–O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi,

или соединение представлено следующей структурой:

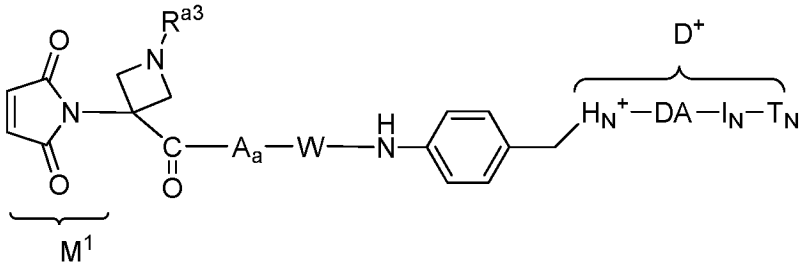


в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R^{45} является $–CH_2OH$ или $–CO_2H$; и

–O'– представляет собой атом кислорода O–гликозидной связи, расщепляемой гликозидазой, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi, или

W является Пептидной Расщепляемоц Единицей, и соединение представлено следующей структурой:



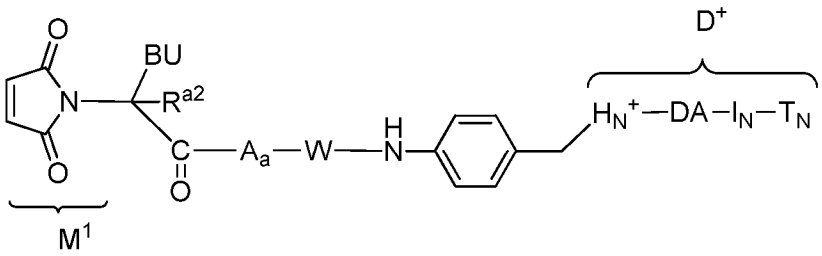
в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

R^{a3} является –H или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом, необязательно замещенным $–C_1$–C_4 алкилено–(C_6–C_{10} арилом) или $–R^{PEG1}–O–(CH_2CH_2O)_{1–36}–R^{PEG2}$, где R^{PEG1} является C_1–C_4 алкиленом, и R^{PEG2} является –H или C_1–C_4 алкилом; и

где основный атом азота, связанный с R^{a3}, необязательно протонирован; и

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi,

или представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

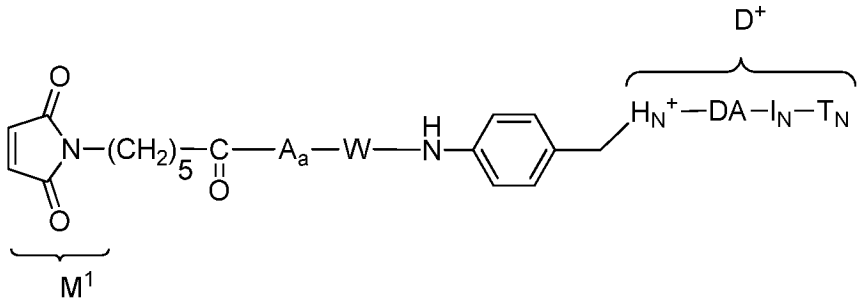
BU является $–CH_2–NH_2$, необязательно протонированным;

R^{a2} является водородом; и

где действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi,

или

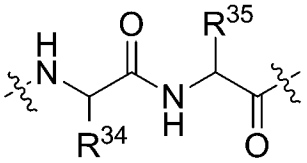
соединение представлено следующей структурой:



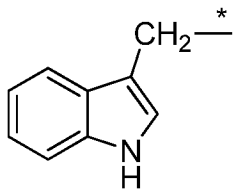
в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

действие протеазы на Пептидную Расщепляемую Единицу способно вызывать расщепление связи W–NH, где указанное расщепление в соединении Линкера Лекарственного средства или фрагменте линкера лекарственного средства соединения конъюгата Линкера–Лекарственного средства, полученного из соединения Линкера Лекарственного средства, инициирует высвобождение кватернизированной Единицы NAMPT Лекарственного средства (D^+) в виде соединения NAMPTi.

41. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.38, где W является Пептидной Расщепляемой Единицей, состоящей из пептидной последовательности, содержащей дипептид, имеющей следующую структуру:



где R^{34} является бензилом, метилом, изопропилом, изобутилом, втор–бутилом, –



$CH(OH)CH_3$ или имеет структуру , где звездочка обозначает сайт ковалентного присоединения к дипептидному скелету; и

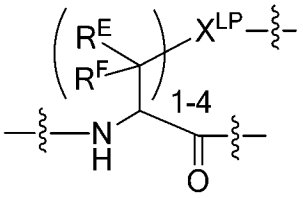
R^{35} является метилом, $–(CH_2)_4–NH_2$, $–(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $–(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ или $–(CH_2)_2CO_2H$; и

где волнистая линия, смежная с карбонильным атомом углерода, обозначает сайт ковалентного присоединения к Y, и волнистая линия, смежная с атомом азота, обозначает сайт ковалентного присоединения дипептида к остальной части пептидной последовательности,

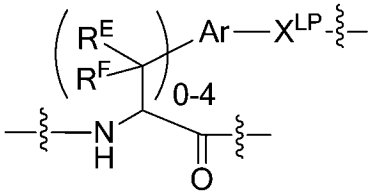
где указанные ковалентные присоединения осуществляются через амидные связи, и где дипептид обеспечивает сайт узнавания для расщепления протеазой амидной связи с Y, с инициированием высвобождения D^+ в виде соединения NAMPTi,

в частности, где дипептид выбран из группы, состоящей из –Phe–Lys–, –Val–Ala–, –Val–Lys–, –Ala–Lys–, –Val–Cit–, –Phe–Cit–, –Leu–Cit–, –Ile–Cit–, –Phe–Arg– и –Trp–Cit–, где Cit является цитруллином.

42. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.38, где A или ее субъединица является $–L^P(ПЭГ)–$, где $–L^P–$ или ее субъединица имеет структуру Формулы $L^P–1$ или $L^P–2$:



($L^P–1$)



($L^P–2$)

или его соль, в частности фармацевтическая приемлемая соль, где

X^{LP} выбран из группы, состоящей из $–O–$, $–NR^{LP}–$, $–S–$, $–S(=O)–$, $–S(=O)_2–$, $–C(=O)–$, $–C(=O)N(R^{LP})–$, $–N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})–$, $–N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})–$ и $C_3–C_8$ гетероцикло;

где каждый R^{LP} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного $C_1–C_6$ алкила, или два из R^{LP} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, и их промежуточные атомы определяют $C_5–C_6$ гетероцикло, и любой оставшийся R^{LP} является таким, как определено ранее;

Ar является $C_6–C_{10}$ ариленом или $C_5–C_{10}$ гетероариленом, необязательно замещенным;

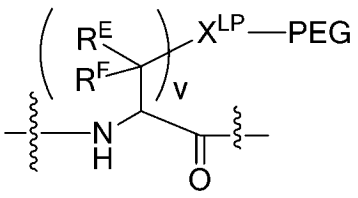
каждый R^E и R^F независимо выбран из группы, состоящей из –H, необязательно замещенного $C_1–C_6$ алкила, необязательно замещенного $C_2–C_6$ алкилена, необязательно замещенного $C_6–C_{10}$ арилена и необязательно замещенного $C_5–C_{10}$ гетероарилена,

или R^E и R^F вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют

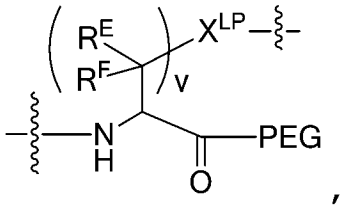
необязательно замещенный спиро C_3–C_6 карбоцикло, или R^E и R^F от смежных атомов углерода вместе с этими атомами и любыми промежуточными атомами углерода определяют необязательно замещенный C_5–C_6 карбоцикло, и любые оставшиеся R^E и R^F являются такими, как определено ранее; и

где одна из волнистых линий обозначает сайт ковалентного присоединения ПЭГ Единицы, а другие волнистые линии обозначают ковалентное присоединение Формулы L^P–1 или Формулы L^P–2 в структуре, представляющей композицию конъюгата Лиганда–Лекарственного средства,

или где –L^P(ПЭГ)– имеет структуру Формулы L^P–3 или Формулы L^P–4:



(L^P–3)



(L^P–4)

или его соль, в частности фармацевтическая приемлемая соль, где

подстрочный индекс v является целым числом в пределах от 1 до 4;

X^{LP} выбран из группы, состоящей из –O–, –NR^{LP}–, –S–, –S(=O)–, –$S(=O)_2$–, –C(=O)–, –C(=O)N(R^{LP})–, –N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})–, –N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})– и C_3–C_8 гетероцикло;

где каждый R^{LP} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, или два из R^{LP} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, и их промежуточными атомами определяют C_5–C_6 гетероцикло, и любой оставшийся R^{LP} является таким, как определено ранее;

Ar является C_6–C_{10} ариленом или C_5–C_{10} гетероариленом, необязательно замещенным;

каждый R^E и R^F независимо выбран из группы, состоящей из –H, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_2–C_6 алкилена, необязательно замещенного C_6–C_{10} арилена и необязательно замещенного C_5–C_{10} гетероарилена,

или R^E и R^F вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, определяют спиро необязательно замещенный C_3–C_6 карбоцикло, или R^E и R^F от смежных атомов углерода вместе с этими атомами и любыми промежуточными атомами углерода определяют необязательно замещенный C_5–C_6 карбоцикло, и любые оставшиеся R^E и R^F являются такими, как определено ранее, или

где боковая цепь –[C(R^E)(R^F)]$_v$–X^{LP}– представлена боковой цепью природной или неприродной аминокислоты; и

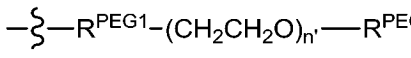
где одна из волнистых линий обозначает сайт ковалентного присоединения ПЭГ Единицы, а другие волнистые линии обозначают ковалентное присоединение Формулы L^P–1 или Формулы L^P–2 в структуре, представляющей композицию конъюгата Лиганда–Лекарственного средства,

в частности, в любой из вышеуказанных формул, R^E и R^F независимо выбраны из

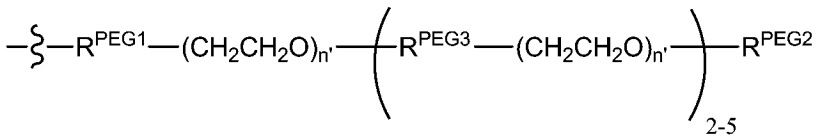
группы, состоящей из –H и $–C_1–C_4$ алкила, и X^{LP} выбран из группы, состоящей из –O–, –NH, –S– и –C(=O)–;

и в $L^P–3$ или $L^P–4$, ПЭГ имеет структуру, выбранную из группы, состоящей из:

,



и



где волнистая линия обозначает сайт присоединения к X^{LP} Параллельной Соединительной Единицы (LP);

подстрочный индекс n' независимо изменяется в пределах от 1 до 72;

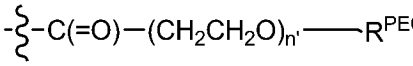
R^{PEG1} является необязательной Присоединительной Единицей ПЭГ;

R^{PEG2} является Кэпирующей Единицей ПЭГ; и

R^{PEG3} является Связывающей Единицей ПЭГ,

или

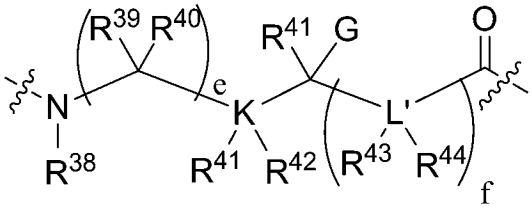
X^{LP}–ПЭГ имеет следующую структуру:



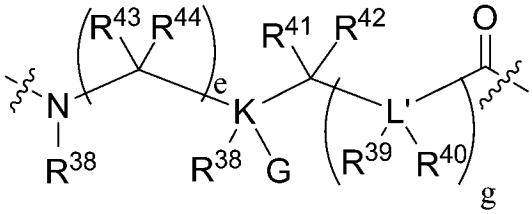
,

где подстрочный индекс n' равен 8, 12 или 24, и R^{PEG2} является H или $–CH^3$,

или A или ее субъединица имеет структуру формулы (3) или формулы (4):



(3)



(4)

,

где волнистые линии обозначают ковалентное присоединение в структуре композиции;

где K и L' независимо являются C, N, O или S, при условии, что, когда K или L' являются O или S, R^{41} и R^{42} на K или R^{43} и R^{44} на L' отсутствуют, и когда K или L' являются N, один из R^{41}, R^{42} на K или один из R^{42}, R^{43} на L' отсутствует, и при условии, что два смежных L' независимо не выбраны как N, O или S;

где подстрочные индексы e и f являются независимо выбранными целыми числами, которые изменяются в пределах от 0 до 12, и подстрочный индекс g является целым числом в пределах от 1 до 12;

где G является водородом, необязательно замещенным $C_1–C_6$ алкилом, –OH, $–OR^{PR}$, $–CO_2H$, CO_2R^{PR}, где R^{PR} является подходящей защитной группой, или

G является $–N(R^{PR})(R^{PR})$, где R^{PR} независимо является защитной группой, или R^{PR}

вместе образуют подходящую защитную группу, или

G является –N(R^{45})(R^{46}), где один из R^{45}, R^{46} является водородом или R^{PR}, где R^{PR} является подходящей защитной группой, и другой является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом;

где R^{38} является водородом или необязательно замещенным C_1–C_6 алкилом;

R^{39}–R^{44} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила, или

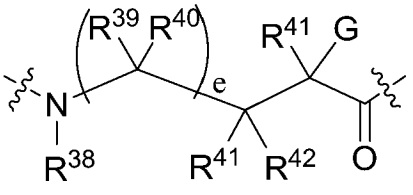
R^{39}, R^{40} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, или R^{41}, R^{42} вместе с K, к которому они присоединены, когда K является атомом углерода, определяют C_3–C_6 карбоцикло, и R^{41}–R^{44} являются такими, как определено в настоящем документе,

или R^{43}, R^{44} вместе с L', к которому они присоединены, когда L' является атомом углерода, определяют C_3–C_6 карбоцикло, и R^{39}–R^{42} являются такими, как определено в настоящем документе,

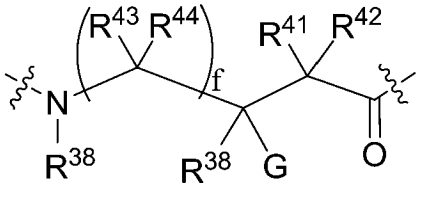
или R^{40} и R^{41}, или R^{40} и R^{43}, или R^{41} и R^{43} вместе с атомом углерода или гетероатомом, к которому они присоединены, и атомами, расположенными между этими атомами углерода и/или гетероатомами, определяют C_5–C_6 карбоцикло или C_5–C_6 гетероцикло, и R^{39}, R^{44} и остальные R^{40}–R^{43} являются такими, как определено в настоящем документе,

при условии, что, когда K является O или S, R^{41} и R^{42} отсутствуют, и когда K является N, один из R^{41}, R^{42} отсутствует, и когда L' является O или S, R^{43} и R^{44} отсутствуют, и когда L' является N, один из R^{43}, R^{44} отсутствует,

в частности, имеющие формулу:



(3a),

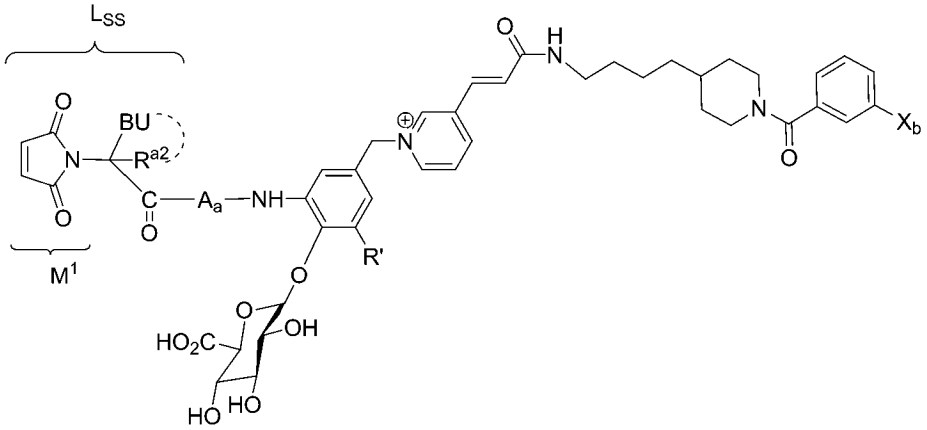


(4a),

где подстрочные индексы e и f независимо являются 0 или 1,

или A или ее субъединица является альфа–амино, бета–амино или другим аминосодержащим кислотным остатком.

43. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.27, где композиция представлена следующей структурой:



и/или

в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

подстрочный индекс a равен 1, и A является аминокислотным остатком;

BU является ациклической Основной Единицей, при этом пунктирная кривая линия отсутствует, и R^{a2} является водородом, или

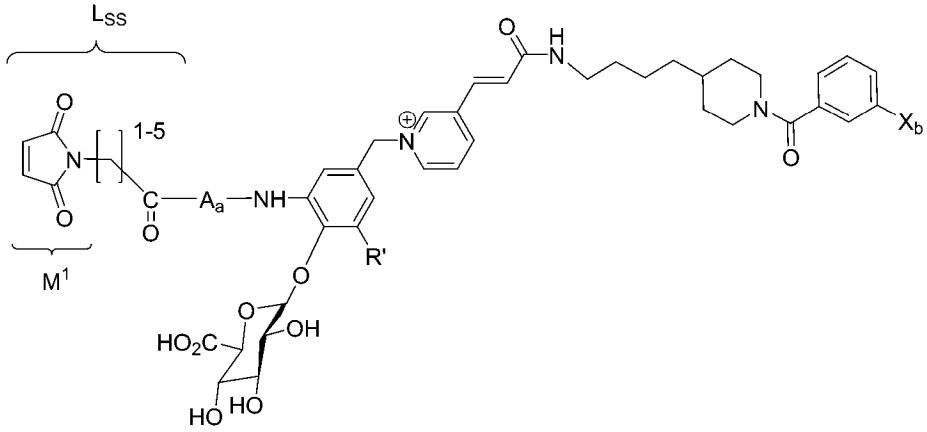
BU вместе с R^{a2} в качестве C_1–C_6 алкила и атом углерода, к которому они присоединены, определяют циклическую Основную Единицу, при этом пунктирная кривая линия присутствует; и

R' является водородом или $–NO_2$; и

X^b является –H, –OH или $–NH_2$.

или

где соединение представлено следующей структурой(ами):



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

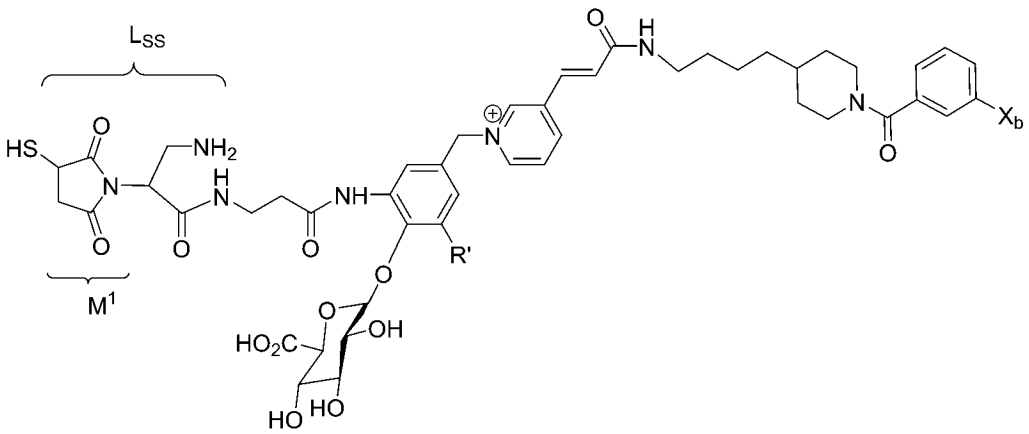
подстрочный индекс a равен 1, и A является аминокислотным остатком;

R' является водородом или $–NO_2$; и

X^b является –H, –OH или $–NH_2$,

в частности,

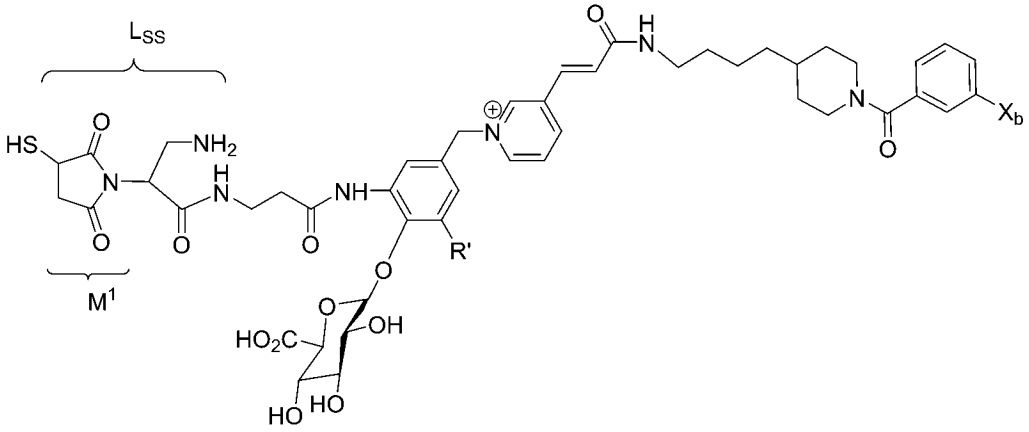
где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли,

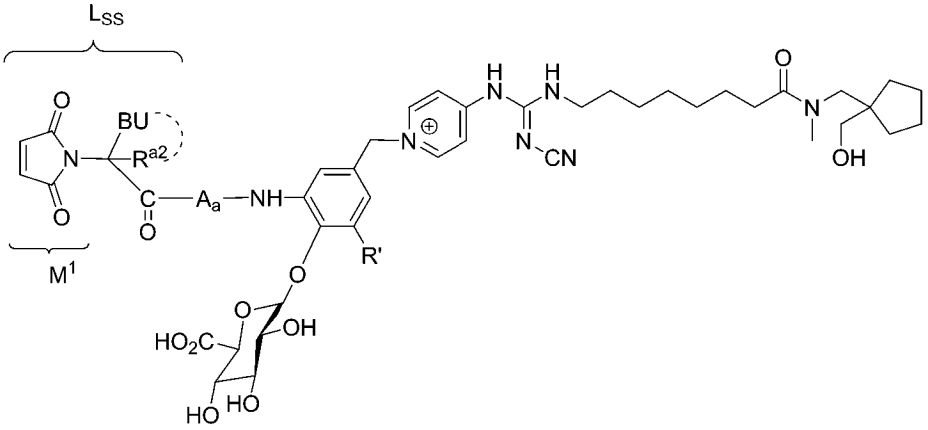
или, в частности,

где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли.

44. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.27, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где

подстрочный индекс a равен 1, и A является аминокислотным остатком;

BU является ациклической Основной Единицей, при этом пунктирная кривая линия отсутствует, и R^{a2} является водородом, или

BU вместе с R^{a2} в качестве C_1–C_6 алкила и атомом углерода, к которому они присоединены, определяют циклическую Основную Единицу, при этом пунктирная

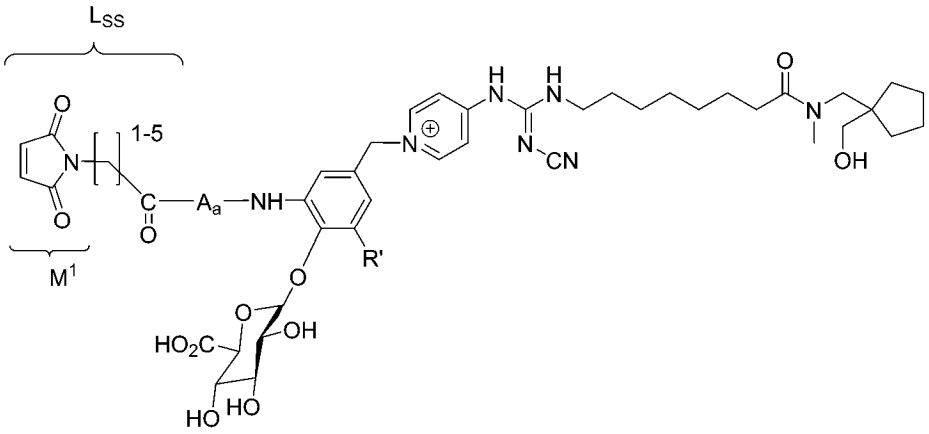
кривая линия присутствует; и

R' является водородом или $–NO_2$; и

X^b является –H, –OH, или $–NH_2$,

или

где композиция представлена следующей структурой:



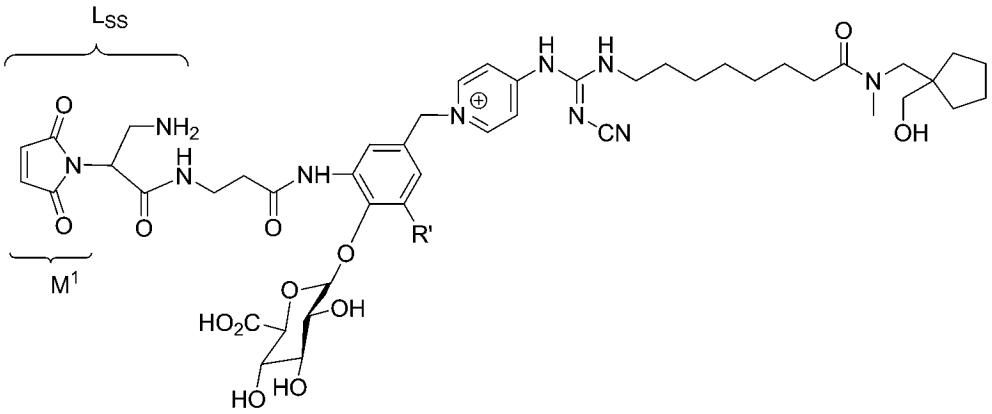
в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли, где подстрочный индекс a равен 1, и A является аминокислотным остатком; и

R' является водородом или $–NO_2$; и

X^b является –H, –OH, или $–NH_2$,

в частности,

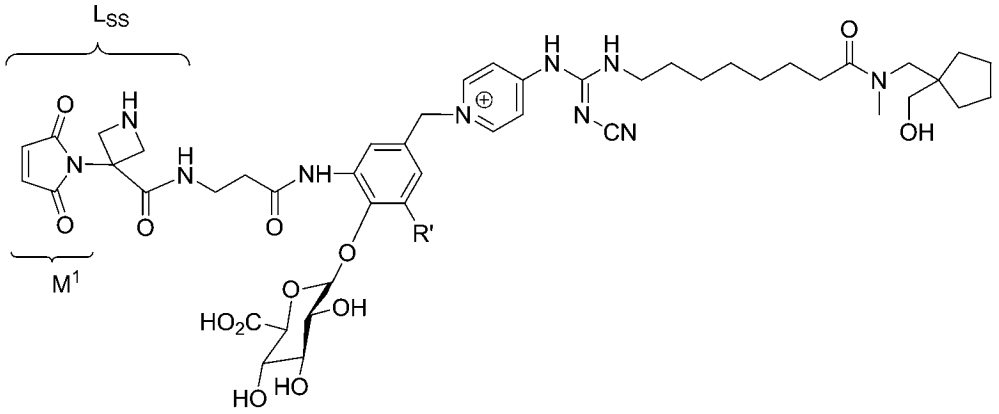
где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли,

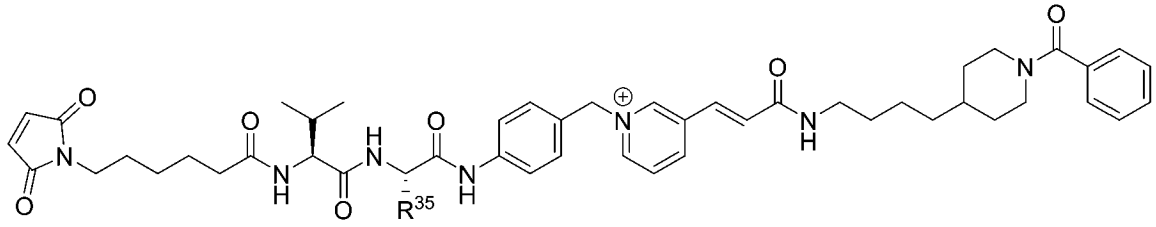
или, в частности,

где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли.

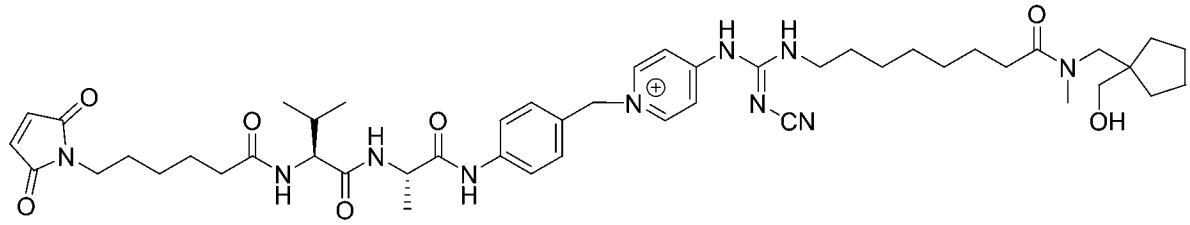
45. Соединение Линкера Лекарственного средства по п.27, где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли,

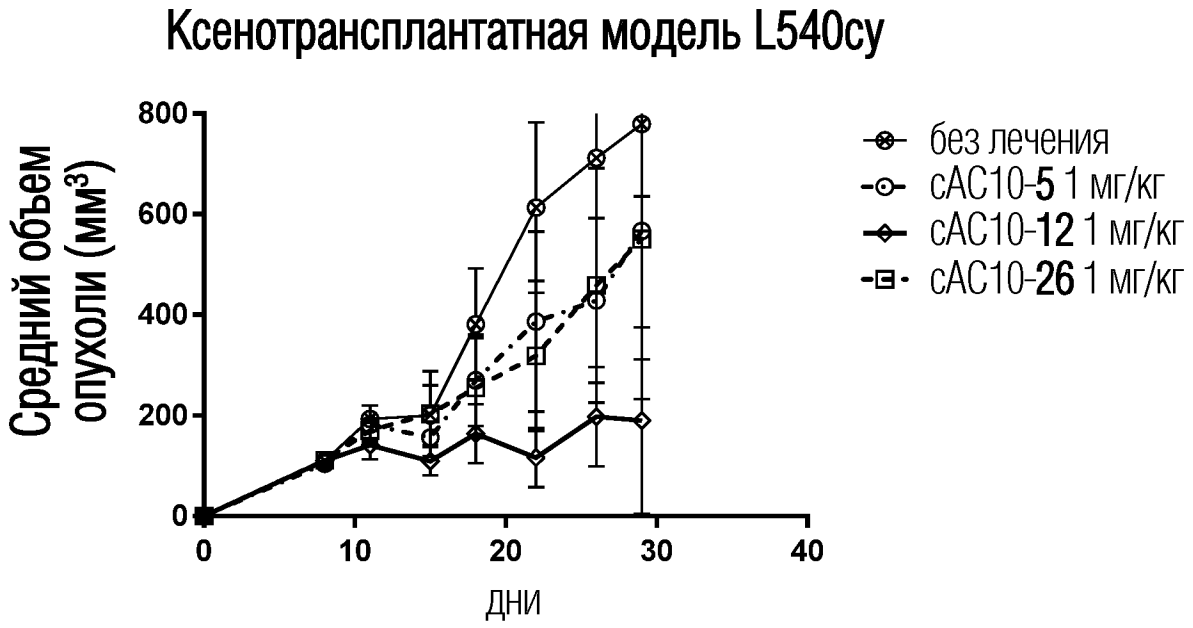
или

где соединение представлено следующей структурой:



в форме соли, в частности в форме фармацевтически приемлемой соли.

По доверенности


Ксенотрансплантатная модель L540cy
Средний объем опухоли (мм³)
800
600
400
200
0
0
10
20
30
40
ДНИ
без лечения
cAC10-5 1 мг/кг
cAC10-12 1 мг/кг
cAC10-26 1 мг/кг

ФИГ. 1