

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992595 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.21

(51) Int. Cl. C07C 229/16 (2006.01)
C07F 19/00 (2006.01)
C07F 7/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.05.04

(54) УСИЛЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХЕЛАТОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/502,260

(32) 2017.05.05

(33) US

(86) PCT/US2018/031228

(87) WO 2018/204869 2018.11.08

(71) Заявитель:
ФБЮЖН ФАРМАСЬЮТИКАЛС
ИНК. (СА)

(72) Изобретатель:

Бурак Эрик Стивен, Махони Стюарт
Джеймс, Симмс Райан Уэйн, Вэллиант
Джон Фицморис (СА)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к конъюогатам, содержащим хелатирующий фрагмент или его комплекс с металлом и терапевтический или нацеливающий фрагмент, способам их получения и их применению.

A1

201992595

201992595

A1

УСИЛЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХЕЛАТОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Родственные заявки

5 В настоящей заявке испрашивается приоритет и преимущество на основании предварительной заявки на патент США № 62/502,260, озаглавленной «УСИЛЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХЕЛАТОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ» (“PHARMACOKINETIC ENHANCEMENTS OF BIFUNCTIONAL CHELATES и USES THEREOF”) и поданной 5 мая 2017 г., полное
10 содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки для всех целей.

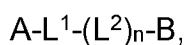
Уровень техники

Радиоактивно-меченные нацеливающие фрагменты, или
15 радиоконъюгаты, как правило, получают с применением бифункционального хелатирующего агента для присоединения радиоактивной метки к биологической молекуле с поддержанием при этом целевой аффинности. Бифункциональные хелаты могут содержать в своей структуре хелат, линкер и сшивающую группу или нацеливающий фрагмент. Модифицируя линкерный
20 участок бифункционального хелата, можно обеспечить преимущества в отношении фармакокинетики, которые могут усилить выведение радиоактивных элементов.

Краткое описание изобретения

25 Настоящее изобретение относится к линкерам, которые усиливают выведение хелатирующего фрагмента, или его комплекса с металлом, при конъюгации с терапевтическим фрагментом, нацеливающим фрагментом или сшивающей группой.

Соответственно, в первом аспекте настоящее изобретение относится к
30 соединению, имеющему структуру:



Формула I

где A представляет собой хелатирующий фрагмент или его комплекс с металлом;

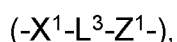
L¹ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, замещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный арил или гетероарил;

В представляет собой терапевтический фрагмент, нацеливающий фрагмент или сшивающую группу,

5 или их фармацевтически приемлемую соль;

n равен 1-5;

каждый L² независимо имеет структуру:



Формула II

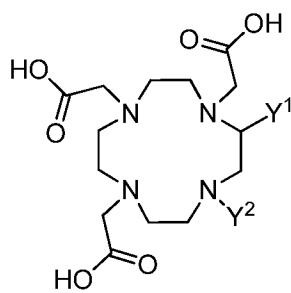
10 где X¹ представляет собой C=O(NR¹), C=S(NR¹), OC=O(NR¹), NR¹C=O(O), NR¹C=O(NR¹), -CH₂PhC=O(NR¹), -CH₂Ph(NH)C=S(NR¹), O, NR¹, и R¹ представляет собой H или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный арил или гетероарил; L³ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₅₀ алкил
15 или необязательно замещенный C₁-C₅₀ гетероалкил или C₅-C₂₀ полиэтиленгликоль; Z¹ представляет собой CH₂, C=O, C=S, OC=O, NR¹C=O, NR¹, и R¹ представляет собой водород или представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, пирролидин-2,5-дион.

В некоторых вариантах реализации хелатирующий фрагмент
20 представляет собой DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту), DOTMA (1R,4R,7R,10R)-α, α', α'', α'''-тетраметил-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту, DOTAM (1,4,7,10-тетракис(карбамоилметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан), DOTPA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрапропионовую кислоту), DO3AM-
25 уксусную кислоту (2-(4,7,10-трис(2-амино-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)уксусную кислоту), DOTA-GA ангидрид (2,2',2''-(10-(2,6-диоксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триуксусную кислоту, DOTP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетра(метиленфосфоновую кислоту)), DOTMP (1,4,6,10-тетраазациклододекан-
30 1,4,7,10-тетраметиленфосфоновую кислоту, DOTA-4AMP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетракис(ацетамидометиленфосфоновую кислоту), CB-TE2A (1,4,8,11-тетраазабицикло[6.6.2]гексадекан-4,11-диуксусную кислоту), NOTA (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусную кислоту), NOTP (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-три(метиленфосфоновую кислоту), ТЕТРА

(1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрапропионовую кислоту), ТЕТА (1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусную кислоту), НЕНА (1,4,7,10,13,16-гексаазациклогексадекан-1,4,7,10,13,16-гексауксусную кислоту), РЕРА (1,4,7,10,13-пентаазациклопентадекан-N,N',N'',N''', N''''-пентауксусную кислоту), H₄Oстаpa (N,N'-бис(6-карбокси-2-пиридилметил)-этилендиамин-N,N'-диуксусную кислоту), H₂Dedpa (1,2-[[6-(карбокси)-пиридин-2-ил]-метиламино]этан), H₆phospa (N,N'-(метиленфосфонат)-N,N'-[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]-метил-1,2-диаминоэтан), ТТНА (триэтилететрамин-N,N,N',N'',N''', N''''-гексауксусную кислоту), DO2P (тетраазациклододекан диметанфосфоновую кислоту), HP-DO3A (гидроксипропилтетраазациклододекантриуксусную кислоту), EDTA (этилендиаминтетрауксусную кислоту), Дефероксамин, DTPA (диэтилентриаминпентауксусную кислоту), DTPA-BMA (диэтилентриаминпентауксусную кислоту-бисметиламид), НОРО (октадентат 15 гидроксипиридинов) или порфирин.

Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, что применение хелатирующих фрагментов при осуществлении настоящего изобретения на практике не ограничено конкретными конструкциями, раскрытыми в настоящем описании, а напротив, может включать применение 20 любых известных хелатирующих фрагментов.

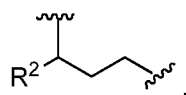
В некоторых вариантах реализации хелатирующий фрагмент имеет структуру:



где Y¹ представляет собой -CH₂OCH₂(L²)_n-B, C=O(L²)_n-B, или C=S(L²)_n-B 25 и Y² представляет собой -CH₂CO₂H;

где Y¹ представляет собой H, Y² представляет собой L¹-(L²)_n-B.

В некоторых вариантах реализации L¹ имеет структуру:



Формула III

где R² представляет собой необязательно замещенный водород или – CO₂H.

В некоторых вариантах реализации металл может быть выбран из Bi, Pb, Y, Mn, Cr, Fe, Co, Zn, Ni, Tc, In, Ga, Cu, Re, Sm, лантаноида или актиноида для применения в качестве визуализирующих или терапевтических агентов. Конкретные примеры радионуклидов, подходящих для образования комплекса с соединением формулы (I), включают ⁴⁷Sc, ⁵⁵Co, ⁶⁰Cu, ⁶¹Cu, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁸²Rb, ⁸⁶Y, ⁸⁷Y, ⁹⁰Y, ⁹⁷Ru, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ¹¹¹In, ^{117m}Sn, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁹Au, ²⁰¹Tl, ²⁰³Pb, ²¹²Pb, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²²⁵Ac и ²²⁷Th.

В некоторых вариантах реализации В представляет собой терапевтический фрагмент или нацеливающий фрагмент.

В некоторых вариантах реализации терапевтический фрагмент или нацеливающий фрагмент представляет собой антитело, его антигенсвязывающий фрагмент или другой нацеливающий белок, такой как нанотела, аффитела и консенсусные последовательности доменов фибронектина типа III.

В некоторых вариантах реализации антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R).

В некоторых вариантах реализации сшивающая группа представляет собой аминокреационноспособную, метионинреационноспособную сшивающую группу, тиолреационноспособную сшивающую группу или последовательность для опосредованного сортазой присоединения.

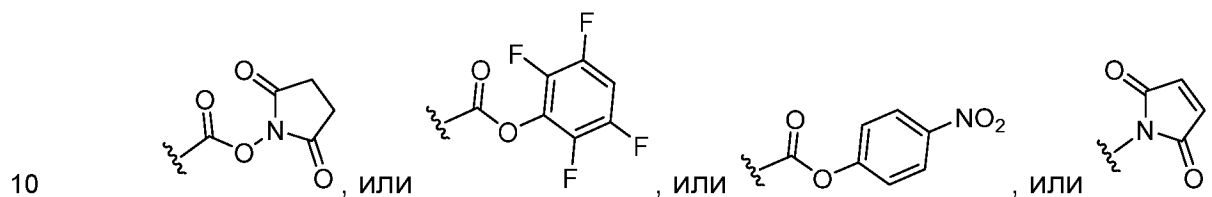
В некоторых вариантах реализации аминокреационноспособная, метионинреационноспособная или тиолреационноспособная сшивающая группа содержит активированный сложный эфир, такой как гидроксисукцинимидный сложный эфир, N-гидроксисульфосукцинимидный, 2,3,5,6-тетрафторфеноловый сложный эфир, 4-нитрофеноловый сложный эфир или имидат, ангидрид, тиол, дисульфид, малеимид, азид, алкин, напряженный алкин, напряженный алкен, галоген, сульфонат, галогенацетил, амин, гидразид, диазирин, фосфин, тетразин, изотиоцианат или оксазирин.

В некоторых вариантах реализации распознающая сортазу последовательность может включать концевую последовательность глицин-

глицин-глицин (GGG) и/или последовательность аминокислот LPTXG, где X представляет собой любую аминокислоту.

Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, что применение сшивающей группы при осуществлении настоящего изобретения на практике не ограничено конкретными конструкциями, раскрытыми в настоящем описании, а напротив, может включать применение других известных сшивающих групп.

В некоторых вариантах реализации сшивающая группа выбрана из группы, состоящей из:



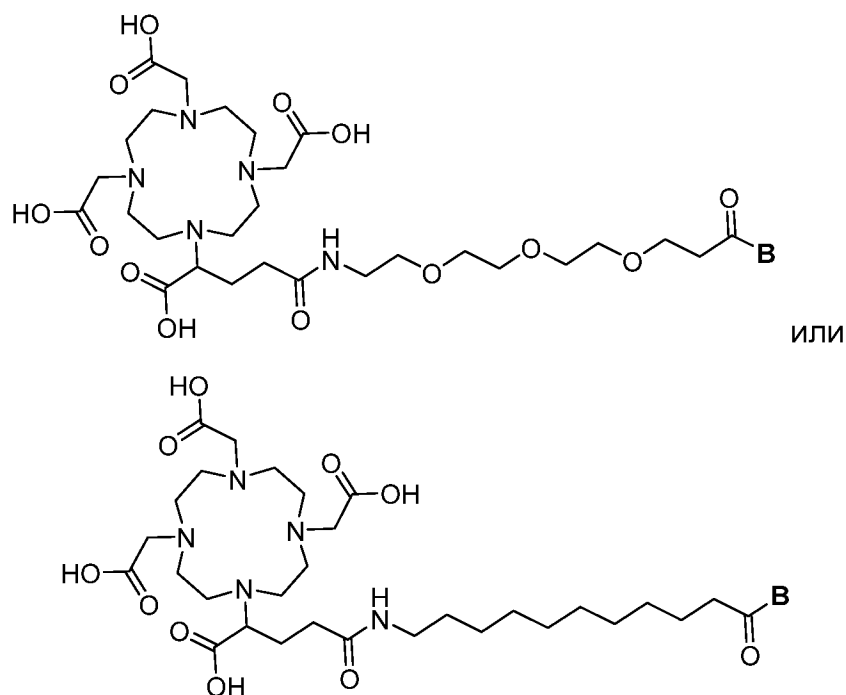
В некоторых вариантах реализации Y^1 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $C=O(NR^1)$ и R^1 представляет собой H.

15 В некоторых вариантах реализации Z^1 представляет собой $-CH_2$.

В некоторых вариантах реализации L^2 имеет значение n, равное 1.

В некоторых вариантах реализации соединения выбрано из группы, состоящей из:



20

В некоторых вариантах реализации металл представляет собой радионуклид.

5 В некоторых вариантах реализации радионуклид представляет собой ^{111}In .

В некоторых вариантах реализации радионуклид представляет собой ^{68}Ga .

В некоторых вариантах реализации радионуклид представляет собой ^{86}Y .

10 В некоторых вариантах реализации металл представляет собой бета-излучающий радионуклид.

В некоторых вариантах реализации радионуклид представляет собой ^{67}Cu , ^{177}Lu или ^{90}Y .

В некоторых вариантах реализации металл представляет собой альфа-излучающий радионуклид.

15 В некоторых вариантах реализации радионуклид представляет собой ^{225}Ac , ^{212}Pb , ^{227}Th или их «потомство» (дочерние изотопы).

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая любое из вышеуказанных соединений и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

20 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ планирования радиационного лечения и/или способ самого радиационного лечения, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, любого из вышеуказанных соединений или фармацевтических композиций.

25 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ определения и/или лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, первой дозы любого из вышеуказанных соединений или фармацевтических композиций в количестве, эффективном для планирования радиационного лечения, а затем введение последующих доз любого из
30 вышеуказанных соединений или фармацевтических композиций в терапевтически эффективном количестве.

В некоторых вариантах реализации соединение или композиция, вводимые в первой дозе, и соединение или композиция, вводимые во второй дозе, одни и те же.

В некоторых вариантах реализации соединение или композиция, вводимые в первой дозе, и соединение или композиция, вводимые во второй дозе, различны.

5 В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой солидную опухоль или гематологический (жидкостный) рак.

В некоторых вариантах реализации солидная опухоль представляет собой рак груди, немелкоклеточный рака легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак предстательной железы, колоректальный рак, саркому, аденокортикальную карциному, 10 нейроэндокринный рак, саркому Юинга, множественную миелому или острый миелоидный лейкоз.

В некоторых вариантах реализации вышеуказанные способы дополнительно включают введение антипролиферативного агента, радиосенсибилизатора, или иммунорегулирующего, или иммуномодулирующего 15 агента.

В некоторых вариантах реализации любое из вышеуказанных соединений или его композиции и антипролиферативный агент или радиосенсибилизатор вводят в течение 28 дней (например, в течение 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня) одно 20 после другого.

В некоторых вариантах реализации любое из вышеописанных соединений или его композиции и иммунорегулирующий или иммуномодулирующий агент вводят в течение 90 дней (например, в течение 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 дня) после предыдущего.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения радиоконъюгата (например, любого из радиоконъюгатов, описанных в 25 настоящем документе). Способ включает стадии (а) конъюгирования бифункционального хелата с биологической молекулой, (b) очистку конъюгата, полученного на стадии (а), и (с) хелатирование одного или более радионуклидов (например, одного или более радионуклидов Ac-225) с очищенным конъюгатом 30 со стадии (b) при температуре менее 35°C (например, 20-25°C) с получением радиоконъюгата (например, радиоконъюгата актиния).

В некоторых вариантах реализации радиоконъюгат представляет собой радиоиммуноконъюгат (например, любой из радиоиммуноконъюгатов, описанных в настоящем документе).

В некоторых вариантах реализации pH реакционной смеси на стадии конъюгации (а) составляет менее 6,4 (например, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, или 5,8, или менее).

5 В некоторых вариантах реализации pH реакционной смеси на стадии конъюгации (с) составляет менее 5,5 (например, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1 или 5,0 или менее) или более 7,0 (например, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5 или более).

В некоторых вариантах реализации температура реакционной смеси на стадии конъюгации (с) составляет 20-34°C (например, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C или 34°C).

10

Химические термины:

Термин «ацил» в контексте настоящего описания означает водород или алкильную группу (например, галогеналкильной группе), определенную в настоящем описании, которые присоединяются к группе основной молекулы
15 через карбонильную группу, как определено в настоящем описании. Примерами являются формил (то есть карбоксиальдегидная группа), ацетил, трифторацетил, пропионил, бутаноил и тому подобное. Примеры незамещенных ацильных групп включают от 1 до 7, от 1 до 11 или от 1 до 21 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкильная группа дополнительно замещена
20 1, 2, 3 или 4 заместителями, описанными в настоящем документе.

Термин «алкил» в контексте настоящего описания включает насыщенные группы, как с неразветвленной, так и с разветвленной цепью, содержащие от 1 до 20 атомов углерода (например, от 1 до 10 или от 1 до 6), если не указано иное. Примерами алкильных групп являются метил, этил, н- и изопропил, н-, втор-,
25 изо- и трет-бутил, неопентил и тому подобное, и может необязательно иметь место замещение одним, двумя, тремя или, в случае алкильных групп с двумя атомами углерода или более, четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: (1) C₁₋₆ алкокси; (2) C₁₋₆ алкилсульфинила; (3) амино, как определено в настоящем описании (например, незамещенного
30 амино (т.е., -NH₂) или замещенного амино (т.е., -N(R^{N1})₂, где значения R^{N1} приведены в определении термина «амино»); (4) C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкокси; (5) азидо; (6) галогена; (7) (C₂₋₉ гетероцикл)окси; (8) гидроксид, необязательно замещенного О-защитной группой; (9) нитро; (10) оксо (например, карбоксиальдегида или ацила); (11) C₁₋₇ спироцикла; (12) тиоалкокси; (13)

тиола; (14) $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}'}$, необязательно замещенного О-защитной группой, и при этом $\text{R}^{\text{A}'}$ выбран из группы, состоящей из (а) C_{1-20} алкила (например, C_{1-6} алкила), (b) C_{2-20} алкенила (например, C_{2-6} алкенила), (c) C_{6-10} арила, (d) водорода, (e) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила, (f) амино- C_{1-20} алкила, (g) полиэтиленгликоля формулы -

5 $(\text{CH}_2)_{s2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{OR}'$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$ независимо представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, например от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и R' представляет собой Н или C_{1-20} алкил и (h) аминополиэтиленгликоль формулы $-\text{NR}^{\text{N}1}(\text{CH}_2)_{s2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{NR}^{\text{N}1}$, где $s1$

10 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$ независимо представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6, или от 1 до 10), и каждый $\text{R}^{\text{N}1}$ независимо представляет собой водород или представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил; (15) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}'}\text{R}^{\text{C}'}$, где каждый из $\text{R}^{\text{B}'}$ и $\text{R}^{\text{C}'}$

15 независимо выбран из группы, состоящей из (а) водорода, (b) C_{1-6} алкила, (c) C_{6-10} арила и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (16) $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}'}$, где $\text{R}^{\text{D}'}$ выбран из группы, состоящей из (а) C_{1-6} алкила, (b) C_{6-10} арила, (c) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила и (d) гидрокси; (17) $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{E}'}\text{R}^{\text{F}'}$, где каждый из $\text{R}^{\text{E}'}$ и $\text{R}^{\text{F}'}$ независимо выбран из группы, состоящей из (а) водорода, (b) C_{1-6} алкила, (c) C_{6-10} арила и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10}

20 арила; (18) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{G}'}$, где $\text{R}^{\text{G}'}$ выбран из группы, состоящей из (а) C_{1-20} алкила (например, C_{1-6} алкила), (b) C_{2-20} алкенила (например, C_{2-6} алкенила), (c) C_{6-10} арила, (d) водорода, (e) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила, (f) амино- C_{1-20} алкила, (g) полиэтиленгликоля формулы $-(\text{CH}_2)_{s2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{OR}'$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4),

25 каждый из $s2$ и $s3$ независимо представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6, или от 1 до 10), и R' представляет собой Н или C_{1-20} алкил и (h) аминополиэтиленгликоль формулы $-\text{NR}^{\text{N}1}(\text{CH}_2)_{s2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{NR}^{\text{N}1}$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$ независимо

30 представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и каждый $\text{R}^{\text{N}1}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; (19) $-\text{NR}^{\text{H}'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{I}'}$, где $\text{R}^{\text{H}'}$ выбран из группы, состоящей из (a1) водорода и (b1) C_{1-6} алкила, и $\text{R}^{\text{I}'}$ выбран из группы, состоящей из (a2) C_{1-20} алкила (например, C_{1-6} алкила), (b2) C_{2-20}

алкенила (например, C₂₋₆ алкенила), (c2) C₆₋₁₀ арила, (d2) водорода, (e2) C₁₋₆ алк-
 C₆₋₁₀ арила, (f2) амино-C₁₋₂₀ алкила, (g2) полиэтиленгликоля -
 (CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', где s1 представляет собой целое число от 1 до 10
 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3 независимо представляет
 5 собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6
 или от 1 до 10), и R' представляет собой H или C₁₋₂₀ алкил и (h2)
 аминополиэтиленгликоль формулы -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, где s1
 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4),
 каждый из s2 и s3 независимо представляет собой целое число от 0 до 10
 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и каждый R^{N1}
 независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C₁₋₆
 алкил; (20) -NR^JC(O)OR^K, где R^J выбран из группы, состоящей из (a1) водорода
 и (b1) C₁₋₆ алкила, и R^K выбран из группы, состоящей из (a2) C₁₋₂₀ алкила
 (например, C₁₋₆ алкила), (b2) C₂₋₂₀ алкенила (например, C₂₋₆ алкенила), (c2) C₆₋₁₀
 15 арила, (d2) водорода, (e2) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила, (f2) амино-C₁₋₂₀ алкила, (g2)
 полиэтиленгликоля формулы -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', где s1
 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4),
 каждый из s2 и s3 независимо представляет собой целое число от 0 до 10
 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6, или от 1 до 10), и R'
 20 представляет собой H или C₁₋₂₀ алкил и (h2) аминополиэтиленгликоль формулы
 -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, где s1 представляет собой целое число от
 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3 независимо
 представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1
 до 4, от 1 до 6, или от 1 до 10), и каждый R^{N1} независимо представляет собой
 25 водород или необязательно замещенный C₁₋₆ алкил; и (21) амидина. В
 некоторых вариантах реализации каждая из указанных групп может быть
 дополнительно замещена, как описано в настоящем документе. Например,
 алкиленовая группа C₁-алкарила может быть дополнительно замещена
 оксогруппой с получением соответствующего арилоильного заместителя.
 30 Термин «алкилен» и приставка «алк-» в контексте настоящего описания
 представляет собой насыщенную двухвалентную углеводородную группу,
 полученную из насыщенного углеводорода с неразветвленной или
 разветвленной цепью путем удаления двух атомов водорода, примерами
 которой являются метилен, этилен, изопропилен и тому подобное. Термин «C_{x-y}

алкилен» и приставка «C_{x-y} алк-» означает алкиленовую группу, содержащую от x до y углеродов. Иллюстративными значениями x являются 1, 2, 3, 4, 5 и 6, а иллюстративными значениями y являются 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 (например, C₁₋₆, C₁₋₁₀, C₂₋₂₀, C₂₋₆, C₂₋₁₀ или C₂₋₂₀ алкилен). В некоторых вариантах реализации алкилен может быть дополнительно замещен 1, 2, 3, или 4 замещающими группами, определенными в настоящем описании для алкильной группы.

Термин «алкенил» в контексте настоящего описания представляет собой моновалентную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащую, если не указано иное, от 2 до 20 атомов углерода (например, от 2 до 6 или от 2 до 10 атомов углерода), и имеющую одну или более двойных связей углерод-углерод. Примерами являются этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил и тому подобное. Алкенилы включают цис- и транс-изомеры. Алкенильные группы могут быть необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 замещающими группами, которые независимо выбраны из amino, арила, циклоалкила или гетероциклила (например, гетероарила), как определено в настоящем описании, или любой из иллюстративных алкильных замещающих групп, описанные в настоящем документе.

Термин «алкинил», в контексте настоящего описания представляет собой моновалентную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащую от 2 до 20 атомов углерода (например, от 2 до 4, от 2 до 6 или от 2 до 10 атомов углерода), и имеющую тройную связь углерод-углерод. Примерами являются этинил, 1-пропинил и тому подобное. Алкинильные группы могут быть необязательно замещены 1, 2, 3, или 4 замещающими группами, которые независимо выбраны из арила, циклоалкила или гетероциклила (например, гетероарила), определенных в настоящем описании, или любой из иллюстративных алкильных замещающих групп, описанных в настоящем документе.

Термин «амино» в контексте настоящего описания представляет собой – N(R^{N1})₂, где каждый R^{N1} независимо представляет собой H, OH, NO₂, N(R^{N2})₂, SO₂OR^{N2}, SO₂R^{N2}, SOR^{N2}, N-защитную группу, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, арил, алкарил, циклоалкил, алкциклоалкил, карбоксиалкил (например, необязательно замещенный O-защитной группой, такой как необязательно замещенные ариалалкоксикарбонильные группы или любые группы, описанные в

настоящем документе), сульфоалкил, ацил (например, ацетил, трифторацетил или другие группы, описанные в настоящем документе), алкоксикарбонилалкил (например, необязательно замещенный О-защитной группой, такие как необязательно замещенные арилалкоксикарбонильные группы или любые описанные в настоящем документе), гетероциклил (например, гетероарил) или алкгетероциклил (например, алкгетероарил), где каждая из указанных групп R^{N1} может быть необязательно замещенной, как определено в настоящем описании для каждой группы; или два R^{N1} объединены с образованием гетероциклила или N-защитной группы, и где каждый R^{N2} независимо представляет собой H, алкил или арил. Аминогруппы согласно настоящему изобретению могут представлять собой незамещенный амино (т.е., $-NH_2$) или замещенный амино (т.е., $-N(R^{N1})_2$). В предпочтительном варианте реализации амино представляет собой $-NH_2$ или $-NHR^{N1}$, где R^{N1} независимо представляет собой OH, NO_2 , NH_2 , NR^{N2}_2 , SO_2OR^{N2} , SO_2R^{N2} , SOR^{N2} , алкил, карбоксиалкил, сульфоалкил, ацил (например, ацетил, трифторацетил или другие заместители, описанные в настоящем документе), алкоксикарбонилалкил (например, т-бутоксикарбонилалкил) или арил, и каждый R^{N2} может представлять собой H, C_{1-20} алкил (например, C_{1-6} алкил) или C_{6-10} арил.

Термин «аминокислота», описанный в настоящем документе, относится к молекуле, содержащей боковую цепь, аминогруппу и кислотную группу (например, карбоксигруппу $-CO_2H$ или сульфогруппу $-SO_3H$), причем указанная аминокислота присоединена к «родительской» молекулярной группе через боковую цепь, аминогруппу или кислотную группу (например, боковую цепь). В некоторых вариантах реализации аминокислота присоединена к «родительской» молекулярной группе через карбонильную группу, при этом боковая цепь или аминогруппа присоединена к карбонильной группе. Иллюстративные боковые цепи включают необязательно замещенный алкил, арил, гетероциклил, алкарил, алкгетероциклил, аминоалкил, карбамоилалкил и карбоксиалкил. Иллюстративные аминокислоты включают аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновую кислоту, цистеин, глутаминовую кислоту, глутамин, глицин, гистидин, гидроксинорвалин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, норвалин, орнитин, фенилаланин, пролин, пирролизин, селеноцистеин, серин, таурин, треонин, триптофан, тирозин и валин. Аминокислотные группы могут быть необязательно замещены одной, двумя, тремя или, в случае

аминокислотных групп с двумя атомами углерода или более, четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: (1) C₁₋₆ алкокси; (2) C₁₋₆ алкилсульфинила; (3) amino, как определено в настоящем описании (например, незамещенного amino (т.е., -NH₂) или замещенного amino (т.е., -N(R^{N1})₂, где R^{N1} такой, как определено для amino); (4) C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкокси; (5) азидо; (6) галогена; (7) (C₂₋₉ гетероциклил)окси; (8) гидроксид; (9) нитро; (10) оксо (например, карбоксиальдегида или ацила); (11) C₁₋₇ спироциклила; (12) тиоалкокси; (13) тиола; (14) -CO₂R^{A'}, где R^{A'} выбран из группы, состоящей из (a) C₁₋₂₀ алкила (например, C₁₋₆ алкила), (b) C₂₋₂₀ алкенила (например, C₂₋₆ алкенила), (c) C₆₋₁₀ арила, (d) водорода, (e) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила, (f) amino-C₁₋₂₀ алкила, (g) полиэтиленгликоля формулы - (CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3 независимо представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и R' представляет собой H или C₁₋₂₀ алкил, и (h) аминополиэтиленгликоля формулы -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3 независимо представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и каждый R^{N1} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C₁₋₆ алкил; (15) -C(O)NR^{B'}R^{C'}, где каждый из R^{B'} и R^{C'} независимо выбран из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C₁₋₆ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (16) -SO₂R^{D'}, где R^{D'} выбран из группы, состоящей из (a) C₁₋₆ алкила, (b) C₆₋₁₀ арила, (c) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила и (d) гидроксид; (17) -SO₂NR^{E'}R^{F'}, где каждый из R^{E'} и R^{F'} независимо выбран из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C₁₋₆ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (18) -C(O)R^{G'}, где R^{G'} выбран из группы, состоящей из (a) C₁₋₂₀ алкила (например, C₁₋₆ алкила), (b) C₂₋₂₀ алкенила (например, C₂₋₆ алкенила), (c) C₆₋₁₀ арила, (d) водорода, (e) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила, (f) amino-C₁₋₂₀ алкила, (g) полиэтиленгликоля формулы (CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3 независимо представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и R' представляет собой H или C₁₋₂₀ алкил, и (h) аминополиэтиленгликоль формулы -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, где s1

представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s_2 и s_3 независимо представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и каждый R^{N1} независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; (19) $-NR^{H'}C(O)R^{I'}$, где $R^{H'}$ выбран из группы, состоящей из (a1) водорода и (b1) C_{1-6} алкила, и $R^{I'}$ выбран из группы, состоящей из (a2) C_{1-20} алкила (например, C_{1-6} алкила), (b2) C_{2-20} алкенила (например, C_{2-6} алкенила), (c2) C_{6-10} арила, (d2) водорода, (e2) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила, (f2) амино- C_{1-20} алкила, (g2) полиэтиленгликоля формулы $-(CH_2)_{s_2}(OCH_2CH_2)_{s_1}(CH_2)_{s_3}OR'$, где s_1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s_2 и s_3 независимо представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и R' представляет собой H или C_{1-20} алкил и (h2) аминополиэтиленгликоля формулы $-NR^{N1}(CH_2)_{s_2}(CH_2CH_2O)_{s_1}(CH_2)_{s_3}NR^{N1}$, где s_1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s_2 и s_3 независимо представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6, или от 1 до 10), и каждый R^{N1} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; (20) $-NR^{J'}C(O)OR^{K'}$, где $R^{J'}$ выбран из группы, состоящей из (a1) водорода и (b1) C_{1-6} алкила, и $R^{K'}$ выбран из группы, состоящей из (a2) C_{1-20} алкила (например, C_{1-6} алкила), (b2) C_{2-20} алкенила (например, C_{2-6} алкенила), (c2) C_{6-10} арила, (d2) водорода, (e2) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила, (f2) амино- C_{1-20} алкила, (g2) полиэтиленгликоля формулы $-(CH_2)_{s_2}(OCH_2CH_2)_{s_1}(CH_2)_{s_3}OR'$, где s_1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s_2 и s_3 независимо представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и R' представляет собой H или C_{1-20} алкил, и (h2) аминополиэтиленгликоля формулы $-NR^{N1}(CH_2)_{s_2}(CH_2CH_2O)_{s_1}(CH_2)_{s_3}NR^{N1}$, где s_1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s_2 и s_3 независимо представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и каждый R^{N1} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; и (21) амидина. В некоторых вариантах реализации каждая из указанных групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящем документе.

Термин «арил» в контексте настоящего описания представляет собой моно-, бициклическую или мультициклическую карбоциклическую кольцевую систему, содержащую одно или два ароматических кольца. Примерами являются фенил, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, антраценил, фенантренил, флуоренил, инданил, инденил и тому подобное. Указанная система может быть необязательно замещена 1, 2, 3, 4, или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: (1) C₁₋₇ ацила (например, карбоксиальдегида); (2) C₁₋₂₀ алкила (например, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкилсульфинил-C₁₋₆ алкила, amino-C₁₋₆ алкила, азидо-C₁₋₆ алкила, (карбоксиальдегид)-C₁₋₆ алкила, галоген-C₁₋₆ алкила (например, перфторалкила), гидрокси-C₁₋₆ алкила, нитро-C₁₋₆ алкила или C₁₋₆ тиаалкокси-C₁₋₆ алкила); (3) C₁₋₂₀ алкокси (например, C₁₋₆ алкокси, такого как перфторалкокси); (4) C₁₋₆ алкилсульфинила; (5) C₆₋₁₀ арила; (6) amino; (7) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (8) азидо; (9) C₃₋₈ циклоалкила; (10) C₁₋₆ алк-C₃₋₈ циклоалкила; (11) галогена; (12) C₁₋₁₂ гетероциклила (например, C₁₋₁₂ гетероарила); (13) (C₁₋₁₂ гетероциклил)окси; (14) гидрокси; (15) нитро; (16) C₁₋₂₀ тиаалкокси (например, C₁₋₆ тиаалкокси); (17) $-(CH_2)_qCO_2R^A$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и R^A выбран из группы, состоящей из (a) C₁₋₆ алкила, (b) C₆₋₁₀ арила, (c) водорода, и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (18) $-(CH_2)_qCONR^BR^C$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где R^B и R^C независимо выбраны из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C₁₋₆ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (19) $-(CH_2)_qSO_2R^D$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где R^D выбран из группы, состоящей из (a) алкила, (b) C₆₋₁₀ арила и (c) алк-C₆₋₁₀ арила; (20) $-(CH_2)_qSO_2NR^ER^F$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где каждый из R^E и R^F независимо выбран из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C₁₋₆ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (21) тиола; (22) C₆₋₁₀ арилокси; (23) C₃₋₈ циклоалкокси; (24) C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкокси; (25) C₁₋₆ алк-C₁₋₁₂ гетероциклила (например, C₁₋₆ алк-C₁₋₁₂ гетероарила); (26) C₂₋₂₀ алкенила и (27) C₂₋₂₀ алкинила. В некоторых вариантах реализации каждая из указанных групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящем документе. Например, алкиленовая группа C₁-алкарила или C₁-алкгетероциклила может быть дополнительно замещена оксогруппой с получением соответствующих арилоильной и (гетероциклил)оильной замещающей группы.

Термин «арилалкил» в контексте настоящего описания представляет собой арильную группу, определенную в настоящем описании, присоединенную к «родительской» молекулярной группе через алкиленовую группу, определенную в настоящем документе. Отдельные незамещенные арилалкильные группы содержат из 7-30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, примерами являются C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арил, C₁₋₁₀ алк-C₆₋₁₀ арил или C₁₋₂₀ алк-C₆₋₁₀ арил). В некоторых вариантах реализации каждый из алкилена и арила может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 замещающими группами, как определено в настоящем описании для соответствующих групп. Другие группы, перед названием которых стоит приставка «алк-» определены таким же образом, где «алк» относится к C₁₋₆ алкилену, если не указано иное, и присоединенная химическая структура такая, как определено в настоящем описании.

Термин «карбонил» в контексте настоящего описания представляет собой группу C(O), которая также может быть представлена в виде C=O.

Термин «карбокси» в контексте настоящего описания означает -CO₂H.

Термин «циано» в контексте настоящего описания представляет собой группу -CN.

Термин «циклоалкил» в контексте настоящего описания представляет собой моновалентную насыщенную или ненасыщенную неароматическую циклическую углеводородную группу, содержащую от трех до восьми атомов углерода, если не указано иное. Примерами являются циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, бициклогептил и тому подобное. Когда циклоалкильная группа включает содержит одну двойную связь углерод-углерод или одну тройную связь углерод-углерод, циклоалкильная группа может называться «циклоалкенильной» или «циклоалкинильной» группой, соответственно. Примерами циклоалкенильных и циклоалкинильных групп включают цикlopентенил, циклогексенил, циклогексинил и тому подобное. Циклоалкильные группы согласно настоящему изобретению могут быть необязательно замещены: (1) C₁₋₇ ацилом (например, карбоксиальдегидом); (2) C₁₋₂₀ алкилом (например, C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкилсульфинил-C₁₋₆ алкилом, амино-C₁₋₆ алкилом, азидо-C₁₋₆ алкилом, (карбоксиальдегид)-C₁₋₆ алкилом, галоген-C₁₋₆ алкилом (например, перфторалкилом), гидроксид-C₁₋₆ алкилом, нитро-C₁₋₆ алкилом или C₁₋₆

тиоалкокси-С₁₋₆ алкилом); (3) С₁₋₂₀ алкокси (например, С₁₋₆ алкокси, таким как перфторалкокси); (4) С₁₋₆ алкилсульфинилом; (5) С₆₋₁₀ арилом; (6) амино; (7) С₁₋₆ алк-С₆₋₁₀ арилом; (8) азидо; (9) С₃₋₈ циклоалкилом; (10) С₁₋₆ алк-С₃₋₈ циклоалкилом; (11) галогеном; (12) С₁₋₁₂ гетероциклилом (например, С₁₋₁₂ гетероарилом); (13) (С₁₋₁₂ гетероциклил)окси; (14) гидроксид; (15) нитро; (16) С₁₋₂₀ тиаалкокси (например, С₁₋₆ тиаалкокси); (17) $-(CH_2)_qCO_2R^{A'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и R^{A'} выбран из группы, состоящей из (a) С₁₋₆ алкила, (b) С₆₋₁₀ арила, (c) водорода и (d) С₁₋₆ алк-С₆₋₁₀ арила; (18) $-(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где R^{B'} и R^{C'} независимо выбраны из группы, состоящей из (a) водорода, (b) С₆₋₁₀ алкила, (c) С₆₋₁₀ арила и (d) С₁₋₆ алк-С₆₋₁₀ арила; (19) $-(CH_2)_qSO_2R^{D'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где R^{D'} выбран из группы, состоящей из (a) С₆₋₁₀ алкила, (b) С₆₋₁₀ арила и (c) С₁₋₆ алк-С₆₋₁₀ арила; (20) $-(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где каждый из R^{E'} и R^{F'} независимо выбран из группы, состоящей из (a) водорода, (b) С₆₋₁₀ алкила, (c) С₆₋₁₀ арила и (d) С₁₋₆ алк-С₆₋₁₀ арила; (21) тиола; (22) С₆₋₁₀ арилокси; (23) С₃₋₈ циклоалкокси; (24) С₆₋₁₀ арил-С₁₋₆ алкокси; (25) С₁₋₆ алк-С₁₋₁₂ гетероциклилом (например, С₁₋₆ алк-С₁₋₁₂ гетероарилом); (26) оксо; (27) С₂₋₂₀ алкенилом и (28) С₂₋₂₀ алкинилом. В некоторых вариантах реализации каждая из этих групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящем документе. Например, алкиленовая группа С₁-алкарила или С₁-алкгетероциклила может быть дополнительно замещена оксогруппой с получением, соответствующей арилоильной и (гетероциклил)оильной замещающей группы.

Термин «диастереомер» в контексте настоящего описания означает стереоизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга и не накладываются друг на друг.

Термин «энантиомер» в контексте настоящего описания означает каждую отдельную оптически активную форму соединения согласно настоящему изобретению, имеющую оптическую чистоту или энантиомерный избыток (определенные способами, стандартными в данной области техники) по меньшей мере 80% (то есть по меньшей мере 90% одного энантиомера и максимум 10% другого энантиомера), предпочтительно по меньшей мере 90% и более предпочтительно по меньшей мере 98%.

Термин «галоген» в контексте настоящего описания представляет собой галоген, выбранный из брома, хлора, иода или фтора.

Термин «гетероалкил» в контексте настоящего описания относится к алкильной группе, определенной в настоящем описании, в которой один или два
5 из составляющих ее атомов углерода каждый заменен азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 замещающими группами, описанными в настоящем документе для алкильных групп. Термины «гетероалкенил» и «гетероалкинил» в контексте настоящего описания относятся к алкенильным и
10 алкинильным группам, определенным в настоящем описании, соответственно, в которых один или два из составляющих атомов углерода каждый заменен азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах реализации гетероалкенильные и гетероалкинильные группы могут быть дополнительно замещены 1, 2, 3, или 4 замещающими группами, определенными в настоящем
15 описании для алкильных групп.

Термин «гетероарил» в контексте настоящего описания означает такую подгруппу гетероциклов, определенных в настоящем описании, которые являются ароматическими: то есть они содержат $4n+2$ пи-электронов в моно- или мультициклической кольцевой системе. Примерами незамещенных
20 гетероарильных групп являются группы с 1-12 (например, 1-11, 1-10, 1-9, 2-12, 2-11, 2-10 или 2-9) атомами углерода. В некоторых вариантах реализации гетероарил замещен 1, 2, 3 или 4 замещающими группами, определенными для гетероциклильной группы.

Термин «гетероарилалкил» относится к гетероарильной группе, как
25 определено в настоящем описании, присоединенной к исходной молекулярной группе через алкиленовую группу, как определено в настоящем описании. Примеры незамещенных гетероарилалкильных групп содержат от 2 до 32 атомов углерода (например, от 2 до 22, от 2 до 18, от 2 до 17, от 2 до 16, от 3 до 15, от 2 до 14, от 2 до 13, или от 2 до 12 атомов углерода, примерами являются
30 C₁₋₆ алк-C₁₋₁₂ гетероарил, C₁₋₁₀ алк-C₁₋₁₂ гетероарил или C₁₋₂₀ алк-C₁₋₁₂ гетероарил). В некоторых вариантах реализации каждый из алкилена и гетероарила может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 замещающими группами, определенными в настоящем описании для соответствующей группы.

Гетероарилалкильные группы являются подгруппой гетероциклилалкильных групп.

Термин «гетероциклил» в контексте настоящего описания представляет собой 5-, 6- или 7-членное кольцо, содержащее, если не указано иное, один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. 5-членное кольцо содержит от нуля до двух двойных связей, а 6- и 7-членные кольца содержат от нуля до трех двойных связей. Примеры незамещенных гетероциклильных групп содержат от 1 до 12 (например, от 1 до 11, от 1 до 10, от 1 до 9, от 2 до 12, от 2 до 11, от 2 до 10 или от 2 до 9) атомов углерода. Термин «гетероциклил» также представляет собой гетероциклическое соединение, содержащее мостиковую мультициклическую структуру, в которой один или более атомов углерода и/или гетероатомов объединяет два несоседних члена моноциклического кольца, например, хинуклидинильной группы. Термин «гетероциклил» включает бициклические, трициклические и тетрациклические группы, в которых любое из указанных выше гетероциклических колец конденсировано с одним, двумя или тремя карбоциклическими кольцами, например, арильным кольцом, циклогексановым кольцом, циклогексеновым кольцом, циклопентановым кольцом, циклопентеновым кольцом или другим моноциклическим гетероциклическим кольцом, таким как индолил, хинолил, изохинолил, тетрагидрохинолил, бензофурил, бензотиенил и тому подобное. Примеры конденсированных гетероциклилов включают тропаны и 1,2,3,5,8,8а-гексагидроиндолизин. Гетероциклилы включают пирролил, пирролинил, пирролидинил, пиразолил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиридил, пиперидинил, гомопиперидинил, пиразинил, пиперазинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, индолил, индазолил, хинолил, изохинолил, хиноксалинил, дигидрохиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотиадазолил, фурил, тиенил, тиазолидинил, изотиазолил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил (например, 1,2,3-оксадиазолил), пуринил, тиадиазолил (например, 1,2,3-тиадиазолил), тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, дигидротиенил, дигидроиндолил, дигидрохинолил, тетрагидрохинолил,

тетрагидроизохинолил, дигидроизохинолил, пиранил, дигидропиранил, дитиазолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиенил и тому подобное, включая их дигидро- и тетрагидроформы, где одна или более двойных связей восстановлены и заменены водородами. Другие иллюстративные

5 гетероциклилы включают: 2,3,4,5-тетрагидро-2-оксо-оксазолил; 2,3-дигидро-2-оксо-1H-имидазолил; 2,3,4,5-тетрагидро-5-оксо-1H-пиразолил (например, 2,3,4,5-тетрагидро-2-фенил-5-оксо-1H-пиразолил); 2,3,4,5-тетрагидро-2,4-диоксо-1H-имидазолил (например, 2,3,4,5-тетрагидро-2,4-диоксо-5-метил-5-фенил-1H-имидазолил); 2,3-дигидро-2-тиоксо-1,3,4-оксадиазолил (например,

10 2,3-дигидро-2-тиоксо-5-фенил-1,3,4-оксадиазолил); 4,5-дигидро-5-оксо-1H-триазолил (например, 4,5-дигидро-3-метил-4-амино-5-оксо-1H-триазолил); 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксопиридинил (например, 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3,3-диэтилпиридинил); 2,6-диоксопиперидинил (например, 2,6-диоксо-3-этил-3-фенилпиперидинил); 1,6-дигидро-6-оксопиримидинил; 1,6-дигидро-4-

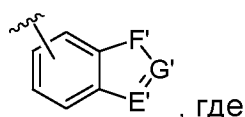
15 оксопиримидинил (например, 2-(метилтио)-1,6-дигидро-4-оксо-5-метилпиримидин-1-ил); 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксопиримидинил (например, 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3-этилпиримидинил); 1,6-дигидро-6-оксо-пиридазинил (например, 1,6-дигидро-6-оксо-3-этилпиридазинил); 1,6-дигидро-6-оксо-1,2,4-триазинил (например, 1,6-дигидро-5-изопропил-6-оксо-1,2,4-

20 триазинил); 2,3-дигидро-2-оксо-1H-индолил (например, 3,3-диметил-2,3-дигидро-2-оксо-1H-индолил и 2,3-дигидро-2-оксо-3,3'-спиропропан-1H-индол-1-ил); 1,3-дигидро-1-оксо-2H-изоиндолил; 1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндолил; 1H-бензопиразолил (например, 1-(этоксикарбонил)-1H-бензопиразолил); 2,3-дигидро-2-оксо-1H-бензимидазолил (например, 3-этил-2,3-дигидро-2-оксо-1H-бензимидазолил); 2,3-дигидро-2-оксобензоксазолил (например, 5-хлор-2,3-

25 дигидро-2-оксобензоксазолил); 2,3-дигидро-2-оксобензоксазолил; 2-оксо-2H-бензопиранил; 1,4-бензодиоксанил; 1,3-бензодиоксанил; 2,3-дигидро-3-оксо,4H-1,3-бензотиазинил; 3,4-дигидро-4-оксо-3H-хиназолинил (например, 2-метил-3,4-дигидро-4-оксо-3H-хиназолинил); 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3H-хиназолил

30 (например, 1-этил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3H-хиназолил); 1,2,3,6-тетрагидро-2,6-диоксо-7H-пуринил (например, 1,2,3,6-тетрагидро-1,3-диметил-2,6-диоксо-7H-пуринил); 1,2,3,6-тетрагидро-2,6-диоксо-1H-пуринил (например, 1,2,3,6-тетрагидро-3,7-диметил-2,6-диоксо-1H-пуринил); 2-оксобенз[с, d]индолил; 1,1-диоксо-2H-нафт[1,8-с, d]изотиазолил и 1,8-

нафтилендикарбоксамидо. Дополнительные гетероциклилы включают 3,3a,4,5,6,6a-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(2H)-ил и 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, гомопиперазинил (или диазепанил), тетрагидропиранил, дитиазолил, бензофуранил, бензотиенил, оксепанил, 5 тиепанил, азоканил, оксеканил и тиоканил. Гетероциклические группы также включают группы формулы



E' выбран из группы, состоящей из $-N-$ и $-CH-$; F' выбран из группы, состоящей из $-N=CH-$, $-NH-CH_2-$, $-NH-C(O)-$, $-NH-$, $-CH=N-$, $-CH_2-NH-$, $-C(O)-NH-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-O-$ и $-S-$; и G' выбран из группы, состоящей из $-CH-$ и $-N-$. Любые из гетероциклических групп, указанных в настоящем описании, могут быть необязательно замещены одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (1) C_{1-7} ацила (например, карбоксиальдегида);
- (2) C_{1-20} алкила (например, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилсульфинил- C_{1-6} алкила, амино- C_{1-6} алкила, азидо- C_{1-6} алкила, (карбоксиальдегида)- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила (например, перфторалкила), гидроксид- C_{1-6} алкила, нитро- C_{1-6} алкила или C_{1-6} тиаалкокси- C_{1-6} алкила);
- (3) C_{1-20} алкокси (например, C_{1-6} алкокси, такого как перфторалкокси);
- (4) C_{1-6} алкилсульфинила;
- (5) C_{6-10} арила;
- (6) амино;
- (7) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила;
- (8) азидо;
- (9) C_{3-8} циклоалкила;
- (10) C_{1-6} алк- C_{3-8} циклоалкила;
- (11) галогена;
- (12) C_{1-12} гетероциклила (например, C_{2-12} гетероарила);
- (13) (C_{1-12} гетероциклил)окси;
- (14) гидроксид;
- (15) нитро;
- (16) C_{1-20} тиаалкокси (например, C_{1-6} тиаалкокси);
- (17) $-(CH_2)_qCO_2R^{A'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и $R^{A'}$ выбран из группы, состоящей из (a) C_{1-6} алкила, (b) C_{6-10} арила, (c) водорода и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила;
- (18) $-(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где $R^{B'}$ и $R^{C'}$ независимо выбраны из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C_{1-6} алкила, (c) C_{6-10} арила и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила;
- (19) $-(CH_2)_qSO_2R^{D'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где $R^{D'}$ выбран из группы, состоящей из (a) C_{1-6} алкила, (b) C_{6-10} арила и (c) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила;
- (20) $-(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где каждый из $R^{E'}$ и $R^{F'}$ независимо выбран из группы, состоящей из (a) водорода,

(b) C₁₋₆ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (21) тиола; (22) C₆₋₁₀ арилокси; (23) C₃₋₈ циклоалкокси; (24) ариалкокси; (25) C₁₋₆ алк-C₁₋₁₂ гетероциклила (например, C₁₋₆ алк-C₁₋₁₂ гетероарила); (26) оксо; (27) (C₁₋₁₂ гетероциклил)имино; (28) C₂₋₂₀ алкенила и (29) C₂₋₂₀ алкинила. В некоторых вариантах реализации каждая из указанных групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящем документе. Например, алкиленовая группа C₁-алкарила или C₁-алкгетероциклила может быть дополнительно замещен оксогруппой с получением соответствующей арильной и (гетероциклил)оильной замещающей группы.

Термин «углеводород» в контексте настоящего описания представляет собой группу, состоящую только из углерода и атомов водорода.

Термин «гидроксил» в контексте настоящего описания представляет собой –ОН группу. В некоторых вариантах реализации гидроксильная группа может быть замещена 1, 2, 3 или 4 замещающими группами (например, О-защитными группами), как определено в настоящем описании для алкила.

Термин «изомер» в контексте настоящего описания означает любой таутомер, стереоизомер, энантиомер или диастереомер любого соединения согласно настоящему изобретению. Понятно, что соединения согласно настоящему изобретению могут иметь один или более хиральных центров и/или двойных связей и, таким образом, существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры с двойной связью (то есть геометрические изомеры E/Z) или диастереомеры (например, энантиомеры (то есть (+) или (-)) или цис/транс-изомеры). В соответствии с настоящим изобретением химические структуры, изображенные в настоящем документе, и, следовательно, соединения согласно настоящему изобретению, включают все соответствующие стереоизомеры, которые представляют собой как стереоизомерно чистые формы (например, геометрически чистые, энантиомерно чистые или диастереомерно чистые) и смеси энантиомеров и стереоизомеров, например, рацематы. Энантиомерные и стереоизомерные смеси соединений согласно настоящему изобретению, как правило, могут быть разделены на их компоненты: энантиомеры или стереоизомеры – хорошо известными способами, такими как хирально-фазовая газовая хроматография, хирально-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе.

Энантиомеры и стереоизомеры могут быть получены из стереомерно или энантиомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов хорошо известными способами асимметрического синтеза.

5 Термин «*N*-защищенный аминокислота» в контексте настоящего описания относится к аминокислоте, определенной в настоящем описании, к которой присоединены одна или две *N*-защитных группы, определенные в настоящем описании.

Термин «*N*-защитная группа» в контексте настоящего описания представляет собой группы, предназначенные для защиты аминокислоты от
10 нежелательных реакций в процессе синтеза. Традиционно используемые *N*-защитные группы раскрыты в источнике Greene, "Protective groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999), содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. *N*-защитные группы включают ацил, арилоил или карбамильные группы, такие как формил, ацетил,
15 пропионил, пивалоил, *t*-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, *o*-нитрофеноксиацетил, α -хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил и хиральные вспомогательные вещества, такие как защищенные или незащищенные D, L или D, L-аминокислоты, такие как аланин, лейцин,
20 фенилаланин и тому подобное; сульфонилсодержащие группы, такие как бензолсульфонил, *p*-толуолсульфонил и тому подобное; карбаматобразующие группы, такие как бензилоксикарбонил, *p*-хлорбензилоксикарбонил, *p*-метоксибензилоксикарбонил, *p*-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, *p*-бромбензилоксикарбонил, 3,4-
25 диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(*p*-бифенилил)-1-метилэтоксикарбонил, α,α -диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, *t*-бутилоксикарбонил,
30 диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, флуоренил-9-метоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил, фенилтиокарбонил и тому подобное, алкарильные группы, такие как бензил,

трифенилметил, бензилоксиметил и тому подобное и силильные группы, такие как триметилсилил и тому подобное. Предпочтительными *N*-защитными группами являются формил, ацетил, бензоил, пивалоил, *t*-бутилацетил, аланил, фенилсульфонил, бензил, *t*-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

Термин «О-защитная группа» в контексте настоящего описания представляет собой группы, предназначенные для защиты кислородсодержащей (например, фенол, гидроксил или карбонил) группы от нежелательных реакций в процессе синтеза. Традиционно используемые группы раскрыты в источнике Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999), который включен в настоящее описание посредством ссылки. Примеры О-защитных групп включают ацильные, арилоильные или карбамильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, *t*-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, *o*-нитрофеноксиацетил, α -хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, *t*-бутилдиметилсилил, три-изопропилсилилоксиметил, 4,4'-диметокситритил, изобутирил, феноксиацетил, 4-изопропилпегеноксиацетил, диметилформамидино и 4-нитробензоил; алкилкарбонильные группы, такие как ацил, ацетил, пропионил, пивалоил и тому подобное; необязательно замещенные арилкарбонильные группы, такие как бензоил; силильные группы, такие как триметилсилил (TMS), трет-бутилдиметилсилил (TBDMS), три-изопропилсилилоксиметил (TOM), триизопропилсилил (TIPS), и тому подобное; группы, образующие простые эфиры с гидроксидом, такие как метил, метоксиметил, тетрагидропиранил, бензил, *p*-метоксибензил, тритил и тому подобное; алкоксикарбонилы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил, *n*-изопропоксикарбонил, *n*-бутилоксикарбонил, изобутилоксикарбонил, втор-бутилоксикарбонил, *t*-бутилоксикарбонил, 2-этилгексилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил, метилоксикарбонил и тому подобное; алкоксиалкоксикарбонильные группы, такие как метоксиметоксикарбонил, этоксиметоксикарбонил, 2-метоксиэтоксикарбонил, 2-этоксиэтоксикарбонил, 2-бутоксиэтоксикарбонил, 2-метоксиэтоксиметоксикарбонил, аллилоксикарбонил, пропаргилоксикарбонил, 2-бутеноксикарбонил, 3-метил-2-бутеноксикарбонил и тому подобное; галогеналкоксикарбонилы, такие как 2-хлорэтоксикарбонил, 2-

хлорэтоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил и тому подобное; необязательно замещенные арилалкоксикарбонильные группы, такие как бензилоксикарбонил, п-метилбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2,4-динитробензилоксикарбонил, 3,5-диметилбензилоксикарбонил, п-хлорбензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, фторенилметилоксикарбонил и тому подобное; и необязательно замещенные арилоксикарбонильные группы, такие как феноксикарбонил, п-нитрофеноксикарбонил, о-нитрофеноксикарбонил, 2,4-динитрофеноксикарбонил, п-метилфеноксикарбонил, м-метилфеноксикарбонил, о-бромфеноксикарбонил, 3,5-диметилфеноксикарбонил, п-хлорфеноксикарбонил, 2-хлор-4-нитрофеноксикарбонил и тому подобное); замещенные алкиловые, ариловые и алкариловые простые эфиры (например, тритил; метилтиометил; метоксиметил; бензилоксиметил; силоксиметил; 2,2,2-трихлорэтоксиметил; тетрагидропиранил; тетрагидрофуранил; этоксиэтил; 1-[2-(триметилсилил)этокси]этил; 2-триметилсилилэтил; т-бутиловый простой эфир; п-хлорфенил, п-метоксифенил, п-нитрофенил, бензил, п-метоксибензил и нитробензил); силиловые простые эфиры (например, триметилсилил; триэтилсилил; триизопропилсилил; диметилизопропилсилил; т-бутилдиметилсилил; т-бутилдифенилсилил; трибензилсилил; трифенилсилил; и дифенилметилсилил); карбонаты (например, метил, метоксиметил, 9-флуоренилметил; этил; 2,2,2-трихлорэтил; 2-(триметилсилил)этил; винил, аллил, нитрофенил; бензил; метоксибензил; 3,4-диметоксибензил и нитробензил); карбонилзащитные группы (например, ацетальные и кетальные группы, такие как диметилацеталь, 1,3-диоксолан и тому подобное; ацилальные группы; и дитиановые группы, такие как 1,3-дитианы, 1,3-дитиоланы и тому подобное); группы для защиты карбоновых кислот (например, сложноэфирные группы, такие как метиловый сложный эфир, бензиловый сложный эфир, т-бутиловый сложный эфир, ортосложные эфиры и тому подобное) и оксазолиновые группы.

Термин «оксо» в контексте настоящего описания представляет собой =O.

Термин «полиэтиленгликоль» в контексте настоящего описания представляет собой алкокси-цепь алкокси, содержащую одну или более

мономерных звеньев, и каждое мономерное звено состоит из $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$. Полиэтиленгликоль (ПЭГ) также иногда обозначается как полиэтиленоксид (ПЭО) или полиоксиэтилен (ПОЭ), и эти термины для целей настоящего изобретения могут считаться взаимозаменяемыми. Например, полиэтиленгликоль может
5 иметь структуру $-(\text{CH}_2)_{s2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{O}-$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), и каждый из $s2$ и $s3$ независимо представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10). Также может считаться, что полиэтиленгликоль включает аминополіэтиленгликоль формулы -
10 $\text{NR}^{\text{N}1}(\text{CH}_2)_{s2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{NR}^{\text{N}1}-$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$ независимо представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и каждый $\text{R}^{\text{N}1}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил.

15 Термин «стереоизомер» в контексте настоящего описания относится к любым возможным различным изомерным, а также конформационным формам, в которых может находиться соединение (например, соединение любой из формул, описанных в настоящем документе), в частности, всем стереохимическим и конформационным изомерным формам, всем
20 диастереомерам, энантиомерам и/или конформерам основной молекулярной структуры. Некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, и все ранее перечисленное включено в объем настоящего изобретения.

Термин «сульфонил» в контексте настоящего описания представляет
25 собой группу $-\text{S}(\text{O})_2-$.

Термин «тиол» в контексте настоящего описания представляет собой группу $-\text{SH}$.

Определения

30 В контексте настоящего описания термин «вводят в комбинации» означает, что два или более агентов вводят субъекту в одно и то же время или в интервале, так что действие каждого агента на пациента может накладываться одно на другое. В некоторых вариантах реализации указанные агенты вводят в течение 90 дней (например, в течение 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 или

1 дня(дней)), в течение 28 дней (например, в течение 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня(дней), в течение 24 часов (например, 12, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 часа, или в течение примерно 60, 30, 15, 10, 5 или 1 минуты один после другого. В некоторых вариантах реализации введение агентов проводят достаточно близко по
5 времени один после другого, что достигается комбинационный (например, синергический) эффект.

В контексте настоящего описания «антитело» относится к полипептиду, последовательность аминокислот которого включает иммуноглобулины и их фрагменты, которые специфически связываются с указанным антигеном, или
10 его фрагменту. Антитела в соответствии с настоящим изобретением могут быть любого типа (например, IgA, IgD, IgE, IgG или IgM) или подтипа (например, IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4). Средним специалистам в данной области техники будет понятно, что характеристическая последовательность или часть антитела может включать аминокислоты, обнаруживаемые в одной или более
15 областей антитела (например, вариабельном участке, гипервариабельном участке, константном участке, тяжелой цепи, легкой цепи и их комбинации). Более того, средним специалистам в данной области техники очевидно, что характеристическая последовательность или часть антитела может включать одну или более полипептидных цепей, и могут включать элементы
20 последовательностей, обнаруживаемые в той же полипептидной цепи или в различных полипептидных цепях.

В контексте настоящего описания «антигенсвязывающий фрагмент» относится к части антитела, которая сохраняет связывающие характеристики
исходного антитела.

25 Термины «бифункциональный хелат» или «бифункциональный конъюгат» в настоящем описании используются взаимозаменяемо и относятся к соединению, которое содержит хелатирующую группу или ее комплекс с металлом, линкерную группу, и терапевтический фрагмент, нацеливающий фрагмент или сшивающую группу.

30 Термин «рак» относится к любому виду рака, вызываемому пролиферацией злокачественных неопластических клеток, таких как опухоли, неоплазмы, карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы. «Солидная опухоль» означает рак, включающий аномальную массу ткани, например, саркомы, карциномы и лимфомы. Термины «гематологический рак» или «жидкостный

рак», в настоящем описании используемые взаимозаменяемо, означают рак, имеющий место в любой жидкости организма, например, лимфомы и лейкозы.

Термин «хелат» в контексте настоящего описания относится к органическому соединению или его части, которые могут быть соединены с атомом центрального металла или атомом радиоактивного металла в двух или более местах.

Термин «конъюгат» в контексте настоящего описания относится к молекуле, которая содержит хелатирующую группу или ее комплекс с металлом, линкерную группу и которая необязательно содержит терапевтический фрагмент, нацеливающий фрагмент или сшивающую группу.

В контексте настоящего описания подразумевается, что термин «соединение» включает все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомеры изображенных структур.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть асимметрическими (*например*, имеющими один или более стереоцентров). Если не указано иное, подразумеваются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры. Соединения согласно настоящему описанию, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Способы получения оптически активных форм из оптически активных исходных веществ известны в данной области техники, примерами служат разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Для соединений, описанных в настоящем документе, может иметь место множество геометрических изомеров олефинов, изомеров по двойным связям $C=N$, и все такие стабильные изомеры включены в настоящее описание. Геометрические цис- и транс-изомеры соединений согласно настоящему описанию описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Соединения согласно настоящему описанию также включают таутомерные формы. Таутомерные формы получаются в результате перестановки одинарной связи и соседней двойной связи и соответствующей миграции протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные протонированные состояния, имеющие ту же эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают кето–енольные пары, пары амид-имидная кислота, пары

лактам-лактим, пары амид-имидная кислота, пары енамин-имин и циклические формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, таких как 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н- изоиндол, и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут
5 находиться в равновесии или могут быть пространственно закрыты соответствующим заместителем в виде одной формы.

В различных местах настоящего описания заместители соединений согласно настоящему описанию раскрыты в группах или диапазонах. Настоящим конкретно предполагается, что описание изобретения включает каждую и любую
10 отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, предполагается, что термин «C₁₋₆ алкил» конкретно включает отдельно метил, этил, C₃ алкил, C₄ алкил, C₅ алкил и C₆ алкил. Предполагается, что в настоящем документе фраза вида «представляет собой необязательно замещенный X»
(*например*, представляет собой необязательно замещенный алкил)
15 эквивалентна фразе «X, где X является необязательно замещенным» (*например*, «алкил, где указанный алкил является необязательно замещенным»). Но это не предполагает того, что признак «X» (*например*, алкил) сам по себе является необязательным.

В контексте настоящего описания «детектирующий агент» относится к
20 молекуле или атому, которые являются подходящими для применения в диагностике заболевания путем определения места нахождения клеток, содержащих антиген. Различные способы мечения полипептидов детектирующими агентами известны в данной области техники. Примеры детектирующих агентов включают, но не ограничиваются ими, радиоактивные
25 изотопы и радионуклиды, красители (такие как комплекс биотин-стрептавидин), контрастные агенты, люминесцентные агенты (*например*, изотиоцианат флуоресцеина (FITC), родамин, люминофоры на основе лантанидов, цианин и красители, работающие в ближней ИК-области спектра) и магнитные агенты, такие как хелаты гадолиния.

В контексте настоящего описания термин «радионуклид» относится к
30 атому, способному подвергаться радиоактивному распаду (*например*, ³H, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³⁵S, ⁴⁷Sc, ⁵⁵Co, ⁶⁰Cu, ⁶¹Cu, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸⁹Zr, ⁸⁶Y, ⁸⁷Y, ⁹⁰Y, ⁹⁷Ru, ⁹⁹Tc, ^{99m}Tc, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ¹¹¹In, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ²⁰³Pb, ²¹¹At, ²¹²Pb, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²²³Ra, ²²⁵Ac, ²²⁷Th, ²²⁹Th,

^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{82}Rb , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{201}Tl). Для описания радионуклида также могут быть применены термины «радиоактивный нуклид», «радиоизотоп» или «радиоактивный изотоп». Радионуклиды могут быть применены в качестве детектирующих агентов, как описано выше. В некоторых вариантах реализации радионуклид может представлять собой альфа-излучающий радионуклид.

Термин «эффективное количество» агента (например, любого из вышеуказанных конъюгатов) в контексте настоящего описания представляет собой количество, достаточное для достижения предпочтительных или желаемых результатов, таких как клинические результаты, и, как таковое, «эффективное количество» зависит от контекста, в котором данный термин применяют.

Термин «иммуноконъюгат» в контексте настоящего описания относится к конъюгату, который включает нацеливающий фрагмент, такой как антитело, нанотело, аффитело или консенсусную последовательность домена фибронектина типа III. В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат содержит в среднем по меньшей мере 0,10 конъюгатов на нацеливающий фрагмент (например, в среднем по меньшей мере 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4 или 5 конъюгатов на нацеливающий фрагмент).

Термин «радиоконъюгат» в контексте настоящего описания относится к любому конъюгату, который включает радиоактивный изотоп или радионуклид, такой как любые радиоактивные изотопы или радионуклиды, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации радиоактивный изотоп или радионуклид представляет собой хелат металла.

Термин «радиоиммуноконъюгат» в контексте настоящего описания относится к любому иммуноконъюгату, который включает радиоактивный изотоп или радионуклид, такие как любые радиоактивные изотопы или радионуклиды, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации радиоактивный изотоп или радионуклид представляет собой хелат металла.

Термин «радиоиммунотерапия» в контексте настоящего описания означает способ, в котором применяют радиоиммуноконъюгат для достижения терапевтического эффекта. В некоторых вариантах реализации радиоиммунотерапия может включать введение радиоиммуноконъюгата субъекту, нуждающемуся в этом, где введение радиоиммуноконъюгата обеспечивает достижение терапевтического эффекта у субъекта. В некоторых

вариантах реализации радиоиммунотерапия может включать введение радиоиммуноконъюгата в клетку, где введение указанного радиоиммуноконъюгата убивает указанную клетку. При этом радиоиммунотерапия подразумевает селективное уничтожение клетки, в
5 некоторых вариантах реализации указанная клетка представляет собой раковую клетку субъекта, имеющего рак.

Термин «фармацевтическая композиция» в контексте настоящего описания представляет собой композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, приготовленное в составе с фармацевтически
10 приемлемым вспомогательным веществом. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию получают или продают с одобрения органа государственного регулирования как часть терапевтической схемы лечения заболеваний у млекопитающих. Фармацевтические композиции могут быть
15 приготовлены, например, для перорального введения в единичной лекарственной форме (например, в форме таблетки, капсулы, капсоловидной таблетки, желатиновой капсулы или сиропов); для местного применения (например, в виде крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, не содержащего эмбол в виде частиц, и в виде системы растворителей, подходящей для внутривенного применения);
20 или в любом другом составе, описанном в настоящем документе.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» в контексте настоящего описания означает любой ингредиент, отличный от соединений, описанных в настоящем документе (например, носитель, способный суспендировать или растворять активное соединение), не
25 являющийся токсичным и не вызывающий воспаления у пациента. Вспомогательные вещества могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связующие вещества, покрытия, добавки для прессования, разрыхлители, красители (колеры), смягчающие вещества, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или покрытия, ароматизаторы,
30 отдушки, глйданты (усилители скольжения), смазывающие вещества, консерванты, печатные краски, радиопротекторы, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие агенты, подсластители или гидратную воду. Примеры вспомогательных веществ включают, но не ограничены ими: аскорбиновую кислоту, гистидин, фосфатный буфер, бутилированный гидрокситолуол (BHT),

карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кроскармеллозу, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту, кросповидон, цистеин, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, стеарат магния, мальтитол, маннитол, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, прежелатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, натрий карбоксиметилцеллюлозу, цитрат натрия, натрий крахмалгликолят, сорбитол, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» в контексте настоящего описания означает такие соли соединений, описанных в настоящем документе, которые, по мнению медицинских работников, являются подходящими для применения для контакте с тканями людей и животных без нежелательной токсичности, раздражения или аллергических реакций. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, фармацевтически приемлемые соли описаны в источнике Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977, и в источнике *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Указанные соли могут быть получены *in situ* в процессе конечного выделения и очистки соединений, описанных в настоящем документе, или отдельно путем реакции группы свободного основания с подходящей органической кислотой.

Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь ионизируемые группы, обеспечивающие возможность получения фармацевтически приемлемых солей. Эти соли могут представлять собой соли присоединения кислот, включая неорганические или органические кислоты, или, в случае кислых форм соединений, соли могут быть получены из неорганических или органических оснований. Часто соединения получают или применяют в виде фармацевтически приемлемых солей, полученных в виде продуктов присоединения фармацевтически приемлемых кислот или оснований. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты и основания хорошо известны в данной области техники, примерами являются хлористоводородная,

серная, бромистоводородная, уксусная, молочная, лимонная или винная кислоты для получения солей присоединения кислот, и гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид аммония, кофеин, различные амины для получения основных солей. Способы получения подходящих солей хорошо известны в
5 данной области техники.

Иллюстративные соли присоединения кислот включают, среди прочего, ацетатные, адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные,
10 диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидробромид, гидрохлорид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные,
15 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, толуолсульфонатные, ундеканоатные и валератные соли. Иллюстративные
20 соли щелочных или щелочно-земельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния, а также нетоксичных аммонийных, четвертичных аммониевых и аминовых катионов, включая, но не ограничиваясь ими, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин и этиламин.

Термин «терапевтический фрагмент» в контексте настоящего описания относится к любой молекуле или любой части молекулы, которая обеспечивает терапевтическое преимущество. В некоторых вариантах реализации терапевтический фрагмент представляет собой белок или полипептид, например антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых
30 вариантах реализации терапевтический фрагмент представляет собой малую молекулу.

Термин «нацеливающий фрагмент» в контексте настоящего описания относится к любой молекуле или любой части молекулы, которая связывается с заданной мишенью. В некоторых вариантах реализации нацеливающий

фрагмент представляет собой белок или полипептид, такие как антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, нанотело, аффитело или консенсусные последовательности домена фибронектина типа III.

5 Термин «сшивающая группа» в контексте настоящего описания относится к любой реакционноспособной группе, которая способна соединять две или более молекул посредством ковалентной связи. В некоторых вариантах реализации сшивающая группа представляет собой

10 аминореакционноспособную или тиолреакционноспособную сшивающую группу. В некоторых вариантах реализации аминореакционноспособная или тиолреакционноспособная сшивающая группа включает активированный сложный эфир, такой как гидроксисукцинимидный сложный эфир, 2,3,5,6-тетрафторфеноловый сложный эфир, 4-нитрофеноловый сложный эфир или имидат, ангидрид, тиол, дисульфид, малеимид, азид, алкин, напряженный алкин, напряженный алкен, галоген, сульфонат, галогенацетил, амин, гидразид,

15 диазирин, фосфин, тетразин, изотиоцианат. В некоторых вариантах реализации сшивающей группой может быть глицин-глицин-глицин и/или лейцин-пролин- (любая аминокислота)-треонин-глицин, указанные последовательности представляют собой распознающие последовательности для присоединения нацеливающих агентов с помощью линкера с использованием опосредованной

20 сортазой реакции присоединения. Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, что применение сшивающих групп при осуществлении настоящего изобретения на практике не ограничено конкретными конструкциями, раскрытыми в настоящем описании, а наоборот, может включать применение других известных сшивающих групп.

25 Термин «полипептид» в контексте настоящего описания относится к цепи из по меньшей мере двух аминокислот, присоединенных друг к другу пептидной связью. В некоторых вариантах реализации полипептид может включать по меньшей мере 3-5 аминокислот, каждый из которых присоединен к другим в качестве по меньшей мере одной пептидной связи. Средним специалистам в

30 данной области техники будет понятно, что полипептиды могут включать одну или более «неприродных» аминокислот или других соединений, которые при этом способны интегрироваться в полипептидную цепь. В некоторых вариантах реализации полипептид может быть гликозилированным, например, полипептид может содержать один или более ковалентно связанных фрагментов сахара. В

некоторых вариантах реализации один «полипептид» (например, полипептидное антитело) может содержать две или более отдельных полипептидных цепи, которые для некоторых классов могут быть связаны друг с другом, например, с помощью одной или более дисульфидных связей или других средств.

Под «субъектом» понимают человека или животное, не являющееся человеком (например, млекопитающее).

Под термином «существенная идентичность» или «по существу идентичный» понимают полипептидную последовательность, которая имеет полипептидную последовательность, такую же, как соответствующая последовательности сравнения или имеющую определенный процент аминокислотных остатков, которые являются одинаковыми в том же месте, как и в последовательности сравнения при оптимальном наложении указанных двух последовательностей. Например, аминокислотная последовательность, которая «по существу идентична» последовательности сравнения имеет идентичность по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% по отношению к аминокислотной последовательности сравнения. Для полипептидов длина сравниваемых последовательностей, как правило, будет составлять по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 50, 75, 90, 100, 150, 200, 250, 300 или 350 непрерывных аминокислот (примером является полноразмерная последовательность). Идентичность последовательностей может быть определена с применением программного обеспечения для анализа последовательностей со стандартными параметрами настройки (например, пакета программ Sequence Analysis Software Package группы Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, WI 53705). Такое программное обеспечение может находить аналогичные последовательности и определять степень гомологии различных замен, делеций и других модификаций.

В контексте настоящего описания и, как очевидно в данной области техники, термин «лечить» состояние или «лечение» состояния (например, состояний, описанных в настоящем документе, таких как рак) означает подход для получения предпочтительных или желаемых результатов, таких как клинические результаты. Предпочтительные или желаемые результаты могут включать, но не ограничиваются ими, облегчение или улучшение состояния при

одном или более симптомов или состояний, снижение степени заболевания, расстройства или состояния; стабилизацию (то есть отсутствие ухудшения) состояния при заболевании, расстройстве или состоянии; предотвращение распространения заболевания, расстройства или состояния; задержку или
5 замедление прогрессирования заболевания, расстройства или состояния; улучшение состояния или ослабление заболевания, расстройства или состояния и ремиссию (частичную или полную), детектируемую или недетектируемую. «Облегчение» заболевания, расстройства или состояния означает, что степень и/или нежелательные клинические проявления
10 заболевания, расстройства или состояния уменьшаются и/или прогрессирование заболевания ослабляется или растягивается по сравнению со степенью или временем течения в отсутствие лечения.

Краткое описание чертежей

15 На **фигуре 1** схематично изображена общая структура конъюгата, содержащего хелат, линкер и сшивающую группу (наверху), и конъюгата, содержащего хелат, линкер и нацеливающий фрагмент (внизу).

На **фигуре 2** схематично изображен синтез бифункционального хелата, 4-
20 {[11-оксо-11-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)ундецил]карбамоил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутановой кислоты (Соединения В). Синтез Соединения В описан в Примере 3.

На **фигуре 3** схематично изображен синтез бифункционального хелата, 4-
25 {[2-(2-{2-[3-оксо-3-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пропокси]этокси}этокси)этил]карбамоил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутановой кислоты (Соединения С). Синтез Соединения С описан в Примере 4.

На **фигуре 4** представлена серия графиков, отражающая профиль метаболического выведения ненацеленных конъюгатов человеческого антитела IgG [¹⁷⁷Lu]-Соединение В-HuMIgG и [¹⁷⁷Lu]-Соединение С-HuMIgG по сравнению
30 с [¹⁷⁷Lu]-Соединение А-HuMIgG, методики и результаты подробно описаны в примере 7.

Подробное описание

Радиоактивно-меченные нацеливающие фрагменты (также известные как радиоиммуноконъюгаты) предназначены для нацеливания на белок или рецептор, который активируется при заболевании, для обеспечения доставки радиоактивной нагрузки с целью уничтожения клеток-мишеней (радиоиммунотерапия). Процесс доставки такой нагрузки, посредством радиоактивного распада, сопровождается испусканием альфа-, бета- или гамма-частиц или оже-электронов, которые могут вызывать прямое воздействие на ДНК (такое как разрывы одно- или двухцепочечной ДНК) или не прямое воздействие, такое как эффекты «стороннего наблюдателя» или эффекты «перекрестного огня».

Радиоиммуноконъюгаты обычно содержат биологический нацеливающий фрагмент, радиоизотоп и связывающий их конъюгат. Конъюгаты образуются, когда бифункциональный хелат присоединяют к биологической нацеливающей молекуле таким образом, что структурные изменения соединения остаются минимальными при сохранении аффинности к мишени. После введения радиоактивной метки образуется конечный радиоиммуноконъюгат.

Структуры бифункциональных хелатов содержат хелат, линкер и сшивающую группу (фигура 1). При разработке новых бифункциональных хелатов наибольшие усилия сосредоточены на хелатирующем участке молекулы. Были описаны несколько примеров бифункциональных хелатов с различными циклическими и ациклическими структурами, которые конъюгировали с нацеливающим фрагментом [Bioconjugate Chem. 2000, 11, 510-519, Bioconjugate Chem. 2012, 23, 1029–1039, Mol Imaging Biol (2011) 13:215-221, Bioconjugate Chem. 2002, 13, 110–115].

Одним из ключевых факторов разработки безопасных и эффективных радиоиммуноконъюгатов является максимизация эффективности при минимизации нецелевой токсичности в нормальной ткани. Принимая во внимание, что это утверждение является одним из основных положений при разработке новых лекарственных средств, применение его к радиоиммунотерапевтическим агентам ставит новые задачи. Для проявления терапевтической эффективности радиоиммуноконъюгаты не должны блокировать рецептор, что необходимо в случае применения терапевтического антитела, или высвобождать цитотоксическую нагрузку внутриклеточно, что

требуется в случае применения конъюгата антитела с лекарственным средством. Однако выброс токсичной частицы представляет собой событие, которое происходит в результате (радиоактивного) распада первого порядка и может осуществляться случайным образом в любом месте организма после введения. После высвобождения частицы может происходить повреждение окружающих клеток в пределах диапазона испускания, приводящее к потенциальной нецелевой токсичности. Соответственно, ограничение воздействия этого испускания на нормальные ткани является ключевым фактором при разработке новых лекарственных средств [Bioconjugate Chem. 2006, 17, 1551-1560, Bioconjugate Chem. 2003, 14, 927-933].

Один возможный способ уменьшения нецелевого воздействия заключается в более эффективном выведении радиоактивности из организма. Наиболее очевидный механизм представляет собой увеличение скорости клиренса биологического нацеливающего агента. Этот подход также, вероятно, требует поиска способов сокращения периода полувыведения биологического агента, и эта проблема недостаточно хорошо описана для биологических нацеливающих агентов. Независимо от механизма, увеличение клиренса лекарственного средства также отрицательно повлияет на фармакодинамические параметры/эффективность в том отношении, что более быстрое удаление лекарственного средства из организма приведет к снижению эффективной концентрации в месте действия, что, в свою очередь, потребует применения более высокой суммарной дозы и не обеспечит достижения желаемых результатов по снижению суммарной радиоактивной дозы для нормальных тканей.

Другие исследования были направлены на ускорение метаболизма участка молекулы, содержащего радиоактивный фрагмент. С этой целью были предприняты некоторые попытки увеличения скорости отщепления радиоактивного фрагмента от биологических нацеливающих агентов путем применения так называемых «расщепляемых линкеров». Однако в отношении радиоиммуноконъюгатов термин «расщепляемый линкер» получил различные значения. Cornelissen, et al. описали расщепляемые линкеры как те, с помощью которых бифункциональный конъюгат присоединен к биологическому нацеливающему агенту посредством восстановленного остатка цистеина, тогда как другие авторы описали применение ферментативно расщепляемых систем,

которое подразумевает совместное введение радиоиммуноконъюгата с расщепляющим агентом/ферментом для обеспечения высвобождения [Mol Cancer Ther; 12(11) November 2013, Methods in Molecular Biology, 2009, 539, 191-211, Bioconjugate chemistry, Volume 14, Issue 5, p.927-33 (2003)]. Эти способы
5 либо приводят к изменению природы биологического нацеливающего фрагмента, в случае цистеиновой связи, либо не являются перспективными для разработки лекарственного средства (ферментативно расщепляемые системы), поскольку, как описано в приведенных выше источниках, эти способы требуют введения 2 агентов.

10 Главная идея вариантов реализации, описанных в настоящем документе, направлена на более эффективное выведение радиоактивности из организма после катаболизма и/или метаболизма радиоиммуноконъюгата путем внесения модификаций в линкерный участок бифункционального хелата.

Этот подход является новым, поскольку, по-видимому, информация,
15 описывающая влияние линкера *in vivo*, особенно применительно к радиоиммуноконъюгатам, представлена в малом объеме. Одна возможная причина этого факта заключается в ожидании того, что после катаболизма/метаболизма радиоиммуноконъюгата радиоактивно-меченный конъюгат будет подвергаться быстрому системному выведению. Данное
20 предположение было развито экспериментально, когда бифункциональный хелат вводили отдельно; он выводился из кровотока быстрее, чем радиоиммуноконъюгат с тем же самым бифункциональным хелатом. На основании этих данных можно ожидать, что после катаболизма/метаболизма радиоиммуноконъюгата метаболит, содержащий бифункциональный хелат,
25 также подвергнется быстрому выведению.

Однако быстрый клиренс метаболитов, содержащих радиоактивно-меченный конъюгат, не обязательно происходит *in vivo*. На основании описанных ниже результатов было установлено, что линкерный участок бифункциональных хелатов может непосредственно влиять на выведение
30 радиоактивности из организма после катаболизма радиоиммуноконъюгата, но при этом не влияет на общие свойства радиоиммуноконъюгата *in vitro* или его фармакокинетические и фармакодинамические параметры *in vivo*. Приведенные ниже данные показывают, что некоторые коммерчески доступные бифункциональные хелаты характеризуются более медленной скоростью и

меньшей степенью выведения суммарной радиоактивности из организма по сравнению с соединениями согласно вариантам реализации, описанным в настоящем документе.

Профили выведения соединений согласно вариантам реализации, описанным в примерах, представляют собой неожиданные результаты. Как сообщалось ранее, Quadri and Vriesendorp [Q. J. Nucl. Med. 1998, 42, 250-261], простые модификации линкерного участка бифункционального хелата, независимо от их гидрофобности, не оказывали влияния на выведение радиоактивности с мочой. Представленные ниже результаты ясно указывают на то, что как гидрофобные, так и гидрофильные линкеры могут влиять на профили выведения. Кроме того, приведенные ниже примеры демонстрируют, что гепатобилиарный клиренс также играет роль в процессе выведения.

Таким образом, в вариантах реализации, описанных в настоящем документе, были обозначены бифункциональные хелаты, которые в случае присоединения к биологическим нацеливающим фрагментам обеспечивают уменьшение суммарной радиоактивности в организме путем увеличения степени выведения продуктов катаболизма/метаболизма при сохранении фармакокинетических параметров для интактной молекулы при сравнении с аналогичными бифункциональными хелатами, имеющимися в открытом доступе. Было установлено, что указанное уменьшение суммарной радиоактивности в организме обусловлено клиренсом побочных продуктов катаболизма/метаболизма и не влияет на другие свойства *in vitro* и *in vivo*, такие как степень специфичности (связывание *in vitro*), удержание в клетках и поглощение опухолью *in vivo*. В целом, эти варианты реализации обеспечивают желаемые свойства радиоиммуноконъюгатов за счет уменьшения радиоактивной нагрузки на организм при сохранении активности в отношении мишени.

Терапевтические фрагменты и нацеливающие фрагменты

Терапевтические фрагменты включают любую молекулу или любой фрагмент молекулы, которые обеспечивают терапевтическую пользу. В некоторых вариантах реализации терапевтический фрагмент представляет собой белок или полипептид, например, антитело, его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации терапевтический фрагмент

представляет собой малую молекулу. Нацеливающие фрагменты включают любую молекулу или любой фрагмент молекулы, которые связываются с данной мишенью. В некоторых вариантах реализации нацеливающий фрагмент представляет собой белок или полипептид, такой как антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, нанотела, аффитела и консенсусные последовательности из доменов фибронектина типа III (например, центриринов или аднектинов).

Полипептиды

Полипептиды включают, например, любые из множества гематологических агентов (включая, например, эритропоэтин, факторы свертывания крови и т.д.), интерферонов, колониестимулирующих факторов, антител, ферментов и гормонов. Идентичность конкретного полипептида не ограничена рамками настоящего раскрытия, и любой целевой полипептид может применяться в способах согласно настоящему изобретению.

Эталонный полипептид согласно настоящему описанию может содержать домен, связывающий мишень, который связывается с требуемой мишенью (например, связывается с антигеном). Например, полипептид, такой как антитело, может связываться с трансмембранным полипептидом (например, рецептором) или лигандом (например, фактором роста). Типичные молекулярные мишени (например, антигены) для полипептидов, описанных в настоящем документе (например, антител), включают белки CD, такие как CD2, CD3, CD4, CD8, CD11, CD19, CD20, CD22, CD25, CD33, CD34, CD40, CD52; члены семейства рецепторов ErbB, такие как рецептор эпидермального фактора роста (ЭФР) (EGFR, HER1, ErbB1), рецептор HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) или HER4 (ErbB4); рецепторы макрофагов, такие как CRlg; факторы некроза опухоли, такие как ФНО α или TRAIL/Apo-2; молекулы клеточной адгезии, такие как LFA-1, Mac1, p150,95, VLA-4, ICAM-1, VCAM и интегрин $\alpha\upsilon\beta3$, включая их либо α -, либо β -субъединицы (например, антитела против CD11a, против CD18 или против CD11b); факторы роста и рецепторы, такие как ЭФР, рецептор фактора роста фибробластов (ФРФ) (например, FGFR3) и фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС); IgE; цитокины, такие как ИЛ1; рецепторы цитокинов, такие как рецептор ИЛ2; антигены групп крови; рецептор flk2/flt3; рецептор ожирения (OB); рецептор mpl; CTLA-4; белок C; нейропилины; эфрины и их

рецепторы; нетрины и их рецепторы; слит-белки и их рецепторы; хемокины и рецепторы хемокинов, такие как CCL5, CCR4, CCR5; бета-амилоид; факторы комплемента, такие как фактор комплемента D; липопротеины, такие как окисленные ЛПНП (окЛПНП); лимфотоксины, такие как лимфотоксин альфа (LTa). Другие молекулярные мишени включают Tweak, B7RP-1, пропротеинконвертазу субтилизин/кексин 9 (PCSK9), склеростин, c-kit, Tie-2, c-fms и анти-M1.

Антитела

Антитело IgG состоит из двух идентичных легких полипептидных цепей и двух идентичных тяжелых полипептидных цепей, соединенных посредством дисульфидных связей. Первый домен, расположенный на N-конце каждой цепи, является вариабельным по аминокислотной последовательности, что обеспечивает специфичность связывания антитела, обнаруживаемую для каждого индивидуального антитела. Вариабельные домены известны как вариабельные тяжелые (VH) и вариабельные легкие (VL) участки. Другие домены каждой цепи относительно инвариантны по аминокислотной последовательности и известны как константные тяжелые (CH) и константные легкие (CL) участки. В случае антитела IgG легкая цепь содержит один вариабельный участок (VL) и один константный участок (CL). Тяжелая цепь IgG содержит вариабельный участок (VH), первый константный участок (CH1), шарнирный участок, второй константный участок (CH2) и третий константный участок (CH3). В антителах IgE и IgM тяжелая цепь содержит дополнительный константный участок (CH4).

Антитела согласно настоящему описанию могут включать, например, моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, антитела человека, гуманизированные антитела, антитела верблюдовых, химерные антитела, одноцепочечные Fv (scFv), дисульфид-связанные Fv (sdFv) и антиидиотипические (анти-Id) антитела и антигенсвязывающие фрагменты любых из вышеперечисленных антител. Антитела могут относиться к любому типу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), классу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подклассу.

Термин «антигенсвязывающий фрагмент» антитела в настоящем описании относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые

сохраняют способность к специфическому связыванию с антигеном. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином «антигенсвязывающий фрагмент» антитела, включают фрагмент Fab, фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fd, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dAb (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546) и изолированный участок, определяющий комплементарность (CDR). Эти фрагменты антител могут быть получены с помощью общепринятых методик, известных специалистам в данной области техники, и фрагменты могут быть подвергнуты скринингу на подходящие свойства таким же образом, как и интактные антитела.

Антитела или фрагменты, описанные в настоящем документе, могут быть получены любым способом синтеза антител, известным в данной области техники (см., например, Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Brinkman et al., 1995, J. Immunol. Methods 182:41-50; WO 92/22324; WO 98/46645). Химерные антитела могут быть получены с применением способов, описанных в, например, Morrison, 1985, Science 229:1202, а гуманизированные антитела – с применением способов, описанных, например, в патенте США № 6,180,370.

Другие антитела, описанные в настоящем документе, представляют собой биспецифические антитела и поливалентные антитела, описанные в, например, Segal et al., J. Immunol. Methods 248:1-6 (2001); и Tutt et al., J. Immunol. 147:60 (1991).

Антитела к рецептору инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R)

Рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 представляет собой трансмембранный белок, обнаруженный на поверхности клеток человека, который активируется инсулиноподобным фактором роста 1 (ИФР-1) и 2 (ИФР-2). IGF-1R участвует в развитии некоторых видов рака, включая рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, рак толстой кишки, саркому и аденокарциному, при этих видах рака наблюдаются повышенные уровни экспрессии IGF-1R на поверхности опухолевых клеток.

В некоторых вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфически связывает рецептор инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R).

Нанотела

Нанотела представляют собой фрагменты антител, состоящие из единственного мономерного вариабельного домена антитела. Нанотела также
5 могут быть названы однодоменными антителами. Подобно антителам, нанотела селективно связываются со специфическим антигеном. Нанотела могут представлять собой вариабельные домены тяжелой цепи или домены легкой цепи. Нанотела могут встречаться в природе или являться продуктом биологической инженерии. Нанотела могут быть получены с помощью
10 биологической инженерии посредством сайт-направленного мутагенеза или мутагенного скрининга (например, методами фагового дисплея, дрожжевого дисплея, бактериального дисплея, мРНК-дисплея, рибосомного дисплея).

Аффитела

Аффитела представляют собой полипептиды или белки, сконструированные для связывания со специфическим антигеном. Таким образом, можно считать, что аффитела имитируют некоторые функции антител. Аффитела могут представлять собой сконструированные варианты В-домена в иммуноглобулинсвязывающем участке белка А стафилококка. Аффитела могут
20 представлять собой сконструированные варианты Z-домена, В-домена, который имеет более низкое сродство к участку Fab. Аффитела могут быть получены с помощью биологической инженерии посредством сайт-направленного мутагенеза или мутагенного скрининга (например, методами фагового дисплея, дрожжевого дисплея, бактериального дисплея, мРНК-дисплея, рибосомного
25 дисплея).

Были получены молекулы аффител, демонстрирующие специфическое связывание с множеством различных белков (например, инсулином, фибриногеном, трансферрином, фактором некроза опухоли- α , ИЛ-8, gp120, CD28, сывороточным альбумином человека, IgA, IgE, IgM, HER2 и EGFR) и
30 характеризующиеся степенью сродства (K_d) в диапазоне от мкМ до пМ.

Домены фибронектина типа III

Домен фибронектина типа III является эволюционно консервативным белковым доменом, обнаруженным во множестве внеклеточных белков. Домен

фибронектина типа III был использован в качестве молекулярного каркаса для получения молекул, способных селективно связывать специфический антиген. Варианты доменов фибронектина типа III (FN3), которые были сконструированы для селективного связывания, также могут быть названы монотелами. Домены FN3 могут быть получены с помощью биологической инженерии посредством сайт-направленного мутагенеза или мутагенного скрининга (например, методами CIS-дисплея, фагового дисплея, дрожжевого дисплея, бактериального дисплея, мРНК-дисплея, рибосомного дисплея).

Модифицированные полипептиды

Полипептиды согласно настоящему изобретению могут содержать модифицированную аминокислотную последовательность. Модифицированные полипептиды могут быть по существу идентичными соответствующему эталонному полипептиду (например, аминокислотная последовательность модифицированного полипептида может быть на по меньшей мере 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % или 100 % идентичной аминокислотной последовательности эталонного полипептида). В некоторых вариантах реализации модификация существенно не нарушает желаемую биологическую активность. Модификация может уменьшать (например, на по меньшей мере 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 35 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 % или 95 %), может не влиять или может увеличивать (например, на по меньшей мере 5 %, 10 %, 25 %, 50 %, 100 %, 200 %, 500 % или 1000 %) биологическую активность исходного полипептида. Модифицированный полипептид может иметь те же самые или оптимизированные характеристики исходного полипептида, такие как стабильность *in vivo*, биодоступность, токсичность, иммунологическая активность, иммунологическая идентичность и способность к конъюгации.

Модификации включают модификации вследствие природных процессов, таких как посттрансляционный процессинг, или модификации с помощью химических методов, известных в данной области техники. Модификации могут присутствовать в любом участке полипептида, включая полипептидный остов, боковые цепи аминокислот и N- или C-концевую аминокислоту. Модификации одного и того же типа могут присутствовать в одинаковой или различной степени в нескольких сайтах данного полипептида, и полипептид может содержать

модификации, относящиеся к более чем одному типу. Полипептиды могут быть разветвленными в результате убиквитинирования, и они могут быть циклическими, с разветвлением или без него. Циклические, разветвленные и разветвленные циклические полипептиды могут образовываться в результате природных посттрансляционных процессов или могут быть получены синтетическим путем. Другие модификации включают пэгилирование, ацетилирование, ацилирование, добавление ацетамидометильной (Асм) группы, ADP-рибозилирование, алкилирование, амидирование, биотинилирование, карбамоилирование, карбоксиэтилирование, этерификацию, ковалентное присоединение к флавину, ковалентное присоединение к фрагменту гема, ковалентное присоединение нуклеотида или производного нуклеотида, ковалентное присоединение лекарственного средства, ковалентное присоединение маркера (например, флуоресцентного или радиоактивного), ковалентное присоединение липида или производного липида, ковалентное присоединение фосфатидилинозита, поперечное сшивание, циклизацию, образование дисульфидной связи, деметилирование, образование ковалентных сшивок, образование цистина, образование пироглутамата, формилирование, гамма-карбоксилирование, гликозилирование, образование ГФИ-якорей, гидроксилирование, йодирование, метилирование, миристоилирование, окисление, протеолитический процессинг, фосфорилирование, пренилирование, рацемизацию, селеноилирование, сульфатирование, тРНК-опосредованное добавление аминокислот к белкам, такое как аргинилирование и убиквитинирование.

Модифицированный полипептид также может содержать аминокислотную вставку, делецию или замену, либо консервативную, либо неконсервативную (например, D-аминокислоты, дезаминокислоты) в полипептидной последовательности (например, в случаях, когда такие изменения по существу не влияют на биологическую активность полипептида). В частности, добавление одного или нескольких остатков цистеина к N- или C-концу любого из полипептидов согласно настоящему изобретению может облегчать конъюгацию этих полипептидов, посредством, например, образования дисульфидной связи. Например, полипептид может быть модифицирован таким образом, что он содержит единственный остаток цистеина на N-конце или единственный остаток цистеина на C-конце. Аминокислотные замены могут быть консервативными (то

есть, при этом остаток заменен на другой остаток, относящийся к тому же общему типу или группе) или неконсервативными (то есть, при этом остаток заменен на аминокислоту другого типа). Кроме того, природная аминокислота может быть заменена на неприродную аминокислоту (то есть, консервативная замена на неприродную аминокислоту или неконсервативная замена на неприродную аминокислоту).

Полипептиды, полученные синтетическим путем, могут содержать замены на аминокислоты, не кодируемые ДНК в природе (например, не встречающиеся в природе или неприродные аминокислоты). Примеры не встречающихся в природе аминокислот включают D-аминокислоты, N-защищенные аминокислоты, аминокислоту, содержащую ацетиламинометильную группу, присоединенную к атому серы цистеина, пэгилированную аминокислоту, омега-аминокислоты формулы $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, где n равен 2-6, нейтральные неполярные аминокислоты, такие как саркозин, трет-бутилаланин, трет-бутилглицин, N-метилизолейцин и норлейцин. Фенилглицин может являться заменой для Trp, Tyr или Phe; цитруллин и метионинсульфоксид являются нейтральными неполярными, цистеиновая кислота является кислотой, а орнитин является основной. Пролин может быть заменен на гидроксипролин с сохранением способности обеспечивать конформацию.

Аналоги могут быть получены с помощью заместительного мутагенеза и сохраняют биологическую активность исходного полипептида. Примеры замен, обозначенных как «консервативные замены», представлены в таблице 1. Если такие замены приводят к нежелательному изменению, тогда вводят замены другого типа, обозначенные в таблице 1 как «иллюстративные замены», дополнительно описанные в настоящем документе со ссылкой на классы аминокислот, и осуществляют скрининг продуктов.

Таблица 1: Аминокислотные замены

Исходный остаток	Примеры замен	Консервативная замена
Ala (A)	Val, Leu, Ile	Val
Arg (R)	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn (N)	Gln, His, Lys, Arg	Gln

Исходный остаток	Примеры замен	Консервативная замена
Asp (D)	Glu	Glu
Cys (C)	Ser	Ser
Gln (Q)	Asn	Asn
Glu (E)	Asp	Asp
Gly (G)	Pro	Pro
Нпредставляет собой (H)	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe, норлейцин	Leu
Leu (L)	Норлейцин, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys (K)	Arg, Gln, Asn	Arg
Met (M)	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala	Leu
Pro (P)	Gly	Gly
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala, норлейцин	Leu

Существенные модификации функции или иммунологических свойств достигаются благодаря выбору замен, которые значительно отличаются по их действию на поддержание (а) структуры остова полипептида в области замены, например, листовой или спиралевидной конформации, (b) изменения или гидрофобности молекулы в целевом сайте или (с) объема боковой цепи.

Сшивающие группы

Сшивающая группа представляет собой реакционноспособную группу, которая способна соединять две или более молекул посредством ковалентной

связи. Сшивающие могут быть применены для присоединения линкера и хелатирующего фрагмента к терапевтическому или нацеливающему фрагменту. Сшивающие группы также могут быть применены для присоединения линкера и хелатирующего фрагмента к мишени *in vivo*. В некоторых вариантах реализации

5 сшивающая группа представляет собой аминокреакционноспособную или тиолреакционноспособную сшивающую группу или последовательность для опосредованного сортазой присоединения. В некоторых вариантах реализации аминокреакционноспособная, метионинреакционноспособная или тиолреакционноспособная сшивающая группа содержит активированный

10 сложный эфир, такой как гидроксисукцинимидный сложный эфир, 2,3,5,6-тетрафторфеноловый сложный эфир, 4-нитрофеноловый сложный эфир или имидат, ангидрид, тиол, дисульфид, малеимид, азид, алкин, напряженный алкин, напряженный алкен, галоген, сульфонат, галогенацетил, амин, гидразид, диазирин, фосфин, тетразин, изотиоцианат или оксазиридин. В некоторых

15 вариантах реализации распознающая сортазу последовательность может содержать концевую последовательность глицин-глицин-глицин (GGG) и/или последовательность аминокислот LPTXG, где X представляет собой любую аминокислоту. Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, что применение сшивающих групп при осуществлении настоящего изобретения

20 на практике не ограничено конкретными конструкциями, раскрытыми в настоящем описании, а напротив, может включать применение других известных сшивающих групп.

Детектирующие агенты

25 Детектирующий агент представляет собой молекулу или атом, которые вводят в конъюгированном виде с полипептидом, например антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, и которые являются подходящими применения в диагностике заболевания путем определения места нахождения клеток, содержащих антиген, планирования радиационного лечения или

30 лечения заболевания. Пригодные для применения детектирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, радиоактивные изотопы, красители (такие как в комплексе биотин-стрептавидин), контрастные агенты, флуоресцентные соединения или молекулы, люминесцентные агенты и усиливающие агенты (например, парамагнитные ионы) для магнитно-резонансной визуализации

(MRI). Для соединения полипептидного компонента с детектирующим агентом может быть необходимо провести его реакцию с реагентом, содержащим линкер, к которому присоединен детектирующий агент или несколько детектирующих агентов.

5

Радиоактивные изотопы и радионуклиды

Радиоактивные изотопы и радионуклиды, известные в данной области техники благодаря возможности их применения в качестве детектирующих агентов, включают, но не ограничиваются ими, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{97}Ru , ^{99}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{149}Pm , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{203}Pb , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{82}Rb , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{201}Tl .

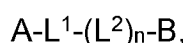
Хелатирующие фрагменты

Хелатирующие фрагменты, известные в данной области техники благодаря возможности их применения в качестве детектирующих агентов, включают, но не ограничиваются ими, DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту), DOTMA (1R,4R,7R,10R)- α , α' , α'' , α''' -тетраметил-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту, DOTAM (1,4,7,10-тетракис(карбамоилметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан), DOTPA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрапропионовую кислоту), DO3AM-уксусную кислоту (2-(4,7,10-трис(2-амино-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)уксусную кислоту), DOTA-GA ангидрид (2,2',2''-(10-(2,6-диоксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триуксусную кислоту, DOTP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетра(метиленфосфоновую кислоту)), DOTMP (1,4,6,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраметиленфосфоновую кислоту, DOTA-4AMP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетракис(ацетамидометиленфосфоновую кислоту), CB-TE2A (1,4,8,11-тетраазабицикло[6.6.2]гексадекан-4,11-диуксусную кислоту), NOTA (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусную кислоту), NOTP (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-три(метиленфосфоновую кислоту), ТЕТРА (1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрапропионовую кислоту), ТЕТА (1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусную кислоту), НЕНА

(1,4,7,10,13,16-гексаазациклогексадекан-1,4,7,10,13,16-гексауксусную кислоту), PEPA (1,4,7,10,13-пентаазациклопентадекан-N,N',N'',N''', N''''-пентауксусную кислоту), H₄octapa (N,N'-бис(6-карбокси-2-пиридилметил)-этилендиамин-N,N'-диуксусную кислоту), H₂dedpa (1,2-[[6-(карбокси)-пиридин-2-ил]-метиламино]этан), H₆phospa (N,N'-(метиленфосфонат)-N,N'-[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]-метил-1,2-диаминоэтан), ТТНА (триэтилететрамин-N,N,N',N'',N''', N''''-гексауксусную кислоту), DO₂P (тетраазациклододекан диметанфосфоновую кислоту), HP-DO₃A (гидроксипропилтетраазациклододекантриуксусную кислоту), EDTA (этилендиаминтетрауксусную кислоту), дефероксамин, DTPA (диэтилентриаминпентауксусную кислоту), DTPA-BMA (диэтилентриаминпентауксусная кислота-бисметиламид), НОРО (октадентат гидроксипиридинонов) или порфирины. Хелатирующие группы могут быть применены в виде комбинации металл-хелат с металлами, такими как марганец, железо и гадолиний, и изотопы (например, изотопы с общим диапазоном энергии от 60 до 4000 кэВ), такие как ⁴⁷Sc, ⁵⁵Co, ⁶⁰Cu, ⁶¹Cu, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁸²Rb, ⁸⁶Y, ⁸⁷Y, ⁹⁰Y, ⁹⁷Ru, ^{99m}Tc, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ¹¹¹In, ^{117m}Sn, ¹⁴⁹Tb, ¹⁴⁹Pm, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁹Au, ²⁰¹Tl, ²⁰³Pb, ²¹²Pb, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²²⁵Ac и ²²⁷Th.

20 Линкеры

Линкеры согласно настоящему изобретению могут иметь структуру формулы I:



25

Формула I

где A представляет собой хелатирующий фрагмент или его комплекс с металлом;

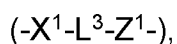
L¹ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, замещенный C₁-C₆ гетероалкил, замещенный арил или гетероарил;

30 B представляет собой терапевтический фрагмент, нацеливающий фрагмент или сшивающую группу,

или их фармацевтически приемлемую соль;

n равен 1-5;

каждый L² независимо имеет структуру:



Формула II

где X^1 представляет собой $C=O(NR^1)$, $C=S(NR^1)$, $OC=O(NR^1)$, $NR^1C=O(O)$,
 5 $NR^1C=O(NR^1)$, $-CH_2PhC=O(NR^1)$, $-CH_2Ph(NH)C=S(NR^1)$, O , NR^1 , и R^1
 представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или
 необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный арил или
 гетероарил;

L^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{50} алкил или
 10 необязательно замещенный C_1-C_{50} гетероалкил или C_5-C_{20} полиэтиленгликоль;
 Z^1 представляет собой CH_2 , $C=O$, $C=S$, $OC=O$, $NR^1C=O$, NR^1 , и R^1 представляет
 собой водород или представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6
 алкил, пирролидин-2,5-дион.

15 Конъюгаты согласно настоящему изобретению содержат три отдельных
 модуля, которые совместно обеспечивают повышение эффективности по
 сравнению с решениями, известными в данной области техники.

1. Хелатирующий фрагмент или его комплекс с металлом:

20 Модуль А предназначен для включения в детектирующий агент (например,
 хелатирующий фрагмент или его комплекс с металлом). Комплекс с металлом
 может включать визуализирующий радионуклид.

2. Линкеры:

Линкеры согласно настоящему изобретению имеют структуру формулы I:



Формула I

где А представляет собой хелатирующий фрагмент или его комплекс с
 металлом;

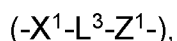
L^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил,
 30 замещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный арил или гетероарил;

В представляет собой терапевтический фрагмент, нацеливающий
 фрагмент или сшивающую группу,

или их фармацевтически приемлемую соль;

n равен 1-5;

каждый L^2 независимо имеет структуру:



Формула II

где X^1 представляет собой $C=O(NR^1)$, $C=S(NR^1)$, $OC=O(NR^1)$, $NR^1C=O(O)$,
5 $NR^1C=O(NR^1)$, $-CH_2PhC=O(NR^1)$, $-CH_2Ph(NH)C=S(NR^1)$, O , NR^1 , и R^1
представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или
необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный арил или
гетероарил;

L^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{50} алкил или
10 необязательно замещенный C_1-C_{50} гетероалкил или C_5-C_{20} полиэтиленгликоль;

Z^1 представляет собой CH_2 , $C=O$, $C=S$, $OC=O$, $NR^1C=O$, NR^1 , и R^1
представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил,
пирролидин-2,5-дион.

3. *Терапевтический фрагмент, нацеливающий фрагмент или*
15 *сшивающая группа:*

Модуль В представляет собой терапевтический фрагмент (например, антитела,
антигенсвязывающие фрагменты), нацеливающий фрагмент (например,
нанотела, аффитела, консенсусные последовательности доменов
фибронектина типа III) или сшивающую группу (например,
20 аминореакционноспособную, тиолреакционноспособную сшивающую группу,
или последовательность для опосредованного сортазой присоединения).

Введение и дозы

В настоящем изобретении также предложены фармацевтические
25 композиции, которые содержат терапевтически эффективное количество
соединения согласно настоящему изобретению. Композиции могут быть
приготовлены для применения в различных системах доставки лекарств. Для
получения подходящих составов в композицию также может быть включено одно
или более физиологически приемлемых вспомогательных веществ или
30 носителей. Подходящие составы для применения в настоящем изобретении
могут быть найдены в источнике *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack
Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed., 1985. Краткий обзор способов
доставки лекарственных средств можно найти, например, в источнике Langer
(*Science* 249:1527-1533, 1990).

Фармацевтические композиции предназначены для парентерального, интраназального, топического, перорального или местного введения, такого как введения через кожу, для профилактического и/или терапевтического лечения. Фармацевтические композиции могут быть введены парентерально (например, 5 путем внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции), или путем перорального приема, или путем топического нанесения, или внутрисуставной инъекции в местах, пораженных сосудистым или раковым состоянием. Дополнительные пути введения включают внутрисосудистое, внутриартериальное, внутриопухолевое, внутрибрюшинное, 10 внутрижелудочковое, интраэпидуральное, а также назальное, офтальмологическое, интрасклеральное, внутриглазное (intraorbital), ректальное, топическое введение или введение посредством ингаляции аэрозоля. Введение с замедленным высвобождением также конкретно включено в настоящее изобретение с помощью таких средств, как инъекции депо или 15 разлагаемые имплантаты или компоненты. Таким образом, в настоящем изобретении предложены композиции для парентерального введения, которые содержат указанные выше агенты, растворенные или суспендированные в подходящем носителе, предпочтительно водном носителе, например, среди прочего, воде, воде с буфером, солевом растворе или фосфатно-солевом 20 буфере (ФСБ). Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, необходимые для регулировки условий до физиологических значений, такие как, среди прочего, агенты для доведения pH буферные агенты, агенты для регулировки тоничности, смачивающие агенты или детергенты. В настоящем изобретении также предложены композиции для 25 пероральной доставки, которые могут содержать инертные ингредиенты, такие как связующие вещества или наполнители, для получения единичной лекарственной формы, такой как таблетка или капсула. Кроме того, в настоящем изобретении предложены композиции для местного введения, которые могут содержать инертные ингредиенты, такие как растворители или эмульгаторы для 30 получения крема, мази, геля, пасты или глазных капель.

Такие композиции могут быть простерилизованы с помощью традиционных методик стерилизации или могут быть подвергнуты стерильному фильтрованию. Полученный водный раствор может быть упакован для применения в исходном виде или лиофилизирован, и лиофилизированный

препарат объединяют со стерильным водным носителем перед введением. pH препаратов, как правило, будет составлять от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 или от 6 до 8, и наиболее предпочтительно от 6 до 7, например от 6 до 6,5. Полученные композиции в твердой форме могут быть упакованы в виде

5 нескольких единичных доз, каждая из которых содержит фиксированное количество вышеуказанного агента или агентов, таких как в запечатанной упаковке таблеток или капсул. Композиция в твердой форме также может быть упакована в контейнер для переменного количества, такой как сжимаемая туба, разработанная для местно наносимого крема или мази.

10 Композиции, содержащие эффективное количество, могут быть введены для планирования радиационного лечения, диагностики или терапевтического лечения. При введении для планирования радиационного лечения или в диагностических целях конъюгат вводят субъекту в диагностически эффективной дозе и/или в количестве, эффективном для определения

15 терапевтически эффективной дозы. Для терапевтических целей композиции вводят субъекту (например, человеку), уже страдающему состоянием (например, раком), в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичной приостановки симптомов расстройства и его осложнений. Количество, адекватное для достижения указанной цели, называют

20 «терапевтически эффективное количество», и это количество соединения, достаточное для существенного улучшения по меньшей мере одного симптома, связанного с заболеванием или медицинским состоянием. Например, при лечении рака агент или соединение, которое уменьшает, предотвращает, обеспечивает отсрочку, подавление или приостановку любого симптома

25 заболевания или состояния, будет терапевтически эффективным. Терапевтически эффективное количество агента или соединения – это не то количество, которое требуется для излечения заболевания или состояния, а это количество, которое будет обеспечивать лечение заболевания или состояния до той степени, что возникает отсрочка, замедление или предотвращение

30 заболевания или состояния, или уменьшаются симптомы заболевания или состояния, или изменяется срок течения заболевания или состояния, или, например, они становятся менее тяжелыми, или ускоряется выздоровление у индивидуума. Конъюгаты согласно настоящему изобретению могут быть применены для лечения рака путем введения субъекту первой дозы любого из

вышеуказанных конъюгатов или композиций в количестве, эффективном для планирования радиационного лечения с последующим введением второй дозы любого из вышеуказанных конъюгатов или композиций в терапевтически эффективном количестве.

5 Количества, эффективные для этих целей, могут зависеть от тяжести заболевания или состояния, а также массы и общего состояния субъекта. Терапевтически эффективное количество композиций согласно настоящему изобретению, применяемой в способах согласно настоящему изобретению в отношении млекопитающих (например, людей), могут быть определены средним
10 специалистом в данной области техники с учетом индивидуальных различий в возрасте, массе и состоянии млекопитающего. Поскольку некоторые конъюгаты согласно настоящему изобретению обладают повышенной способностью нацеленно действовать на раковые клетки и отделяться, дозировка соединений согласно настоящему изобретению может быть ниже чем (например, составлять
15 или быть меньше чем примерно 90%, 75%, 50%, 40%, 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, или 0,1%) эквивалентная доза неконъюгированного агента, необходимая для достижения терапевтического эффекта. Агенты согласно настоящему изобретению вводят субъекту (например, млекопитающему, такому как человек) в эффективном количестве,
20 которое представляет собой количество, обеспечивающее желаемый результат у подлежащего лечению субъекта. Терапевтически эффективные количества могут быть также определены эмпирически специалистами в данной области техники.

 Одно или несколько введений композиций согласно настоящему изобретению, включая эффективное количество, может быть произведено при
25 таких уровнях доз и схеме, которые выбирает лечащий врач. Доза и схема введения может быть определена и скорректирована в зависимости от тяжести заболевания или состояния у субъекта, которую можно контролировать в ходе лечения в соответствии со способами, обычно используемыми врачами или
30 описанными в настоящем документе.

 Конъюгаты согласно настоящему изобретению могут быть применены в комбинации с любыми традиционными способами лечения или терапии или могут быть применены отдельно от традиционных способов лечения или терапии.

Если соединения согласно настоящему изобретению вводят в виде комбинированной терапии с другими агентами, они могут быть введены индивидууму последовательно или параллельно. В качестве альтернативы, фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут
5 содержать комбинацию соединения согласно настоящему изобретению совместно с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, как описано в настоящем документе, и другой терапевтический или профилактический агент, известный в данной области техники.

Термины «антипролиферативный» или «антипролиферативный агент», в
10 настоящем описании используемыми взаимозаменяемо, означают любой противораковый агент, в том числе антипролиферативные агенты, перечисленные в таблице 2, любой из которых может быть применен в комбинации с конъюгатом согласно настоящему изобретению для лечения медицинских состояний, перечисленных в настоящем описании.
15 Антипролиферативные агенты также включают производные органоплатины, производные нафтохинонов и бензохинонов, производные хризофановой кислоты и антрохинона.

Термины «иммунорегулирующий агент» или «иммуномодулирующий агент», в настоящем описании используемые взаимозаменяемо, означают
20 любой иммуномодулятор, включая иммуномодуляторы, перечисленные в таблице 2, любые из которых могут быть применены в комбинации с конъюгатом согласно настоящему изобретению для лечения медицинских состояний, описанных в настоящем документе.

В контексте настоящего описания термин «радиосенсибилизатор»
25 включает любой агент, который повышает чувствительность раковых клеток к радиационной терапии. Радиосенсибилизаторы могут включать, но не ограничиваются ими, 5'-фторурацил, аналоги платины (например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), гемцитабин, антагонисты рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (например, цетуксимаб, гефитиниб),
30 ингибиторы фARNЕзилтрансферазы, ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), антагонисты основного фактора роста фибробластов (bFGF) и антагонисты фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Таблица 2		
Алкилирующие агенты	Бусульфан дакарбазин ифосфамид гексаметилмеламин тиотепа дакарбазин ломустин циклофосфамид	Хлорамбуцил прокарбазин алтретамин эстрамустин фосфат мехлоретамин стрептозоцин темозоламид семустин
Агенты на основе платины	спироплатин тетраплатин ормаплатин ипроплатин пикоплатин оксалиплатин карбоплатин	лобаплатин (Aeterna) сатраплатин (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access) цисплатин
Антиметаболиты	азацитидин флосуридин 2-хлордезоксиаденозин 6-меркаптопурин 6-тиогуанин цитарабин 2-фтордезоксцитидин метотрексат томудекс флюдарабин ралтитрексед	триметрексат дезоксикоформицин пентостатин гидроксимочевина децитабин (SuperGen) клофарабин (Bioenvision) ирофульвен (MGI Pharma) DMDC (Hoffman-La Roche) этинилцитидин (Taiho) гемцитабин капецитабин
Ингибиторы топоизомеразы	амсакрин эпирубицин этопозид тенипозид или митоксантрон 7-этил-10-гидроксикамптотецин дексразоксанет (ToroTarget) пиксантрон (Новусфарма) аналог ребеккамицина (Exelixis) BBR-3576 (Новусфарма) Рубитекан (SuperGen) иринотекан (CPT-11) топотекан	эксатекан мезилат (Daiichi) хинамед (ChemGenex) гиматекан (Sigma-Tau) дифломотекан (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) эльсамитруцин (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko) гидроксикамптотецин (SN-38)
Противоопухолевые антибиотики	валрубицин терарубицин идарубицин рубидазон пликамицин порфирамицин митоксантрон (новантрон) амонафид	азонафид антрапиразол оксантразол лозоксантрон MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals) Эпирубицин митоксантрон доксорубицин

Таблица 2		
Антимитотические агенты	колхицин винбластин виндезин доластатин 10 (NCI) ризоксин (Fujisawa) мивобулин (Warner-Lambert) цематодин (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) эпотилон В (Novartis) Т 900607 (Tularik) Т 138067 (Tularik) криптофицин 52 (Eli Lilly) винфлунин (Fabre) ауристатин РЕ (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) таксопрексин (Protarga) SB 408075 (GlaxoSmithKline) Винорелбин Трихостатин А	E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTAMedica) ER-86526 (Eisai) комбретастатин А4 (BMS) изогомогалихондрин-В (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) азаэпотилон В (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) пролекарство CA-4 (OXiGENE) доластатин-10 (NIH) CA-4 (OXiGENE) доцетаксел винкристин паклитаксел
Ингибиторы ароматазы	аминоклутетимид атаместан (BioMedicines) летрозол анастрозол	YM-511 (Yamanouchi) форместан эксеместан
Ингибиторы тимидилатсинтазы	пеметрексед (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	нолатрексед (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Антагонисты ДНК	трабектедин (PharmaMar) глюфосфамид (Baxter International) альбумин + 32P (Isotope Solutions) тимектацин (NewBiotics)	эдотреотид (Novartis) мафосфамид (Baxter International) апазихон (Spectrum Pharmaceuticals) O6 бензилгуанин (Paligent)
Ингибиторы фарнезилтрансферазы	арглабин (NuOncology Labs) лонафарниб (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	типифарниб (Johnson & Johnson) периллиловый спирт (DOR BioPharma)
Ингибиторы насосов	CBT-1 (CBA Pharma) тарихидар (Xenova) MS-209 (Schering AG)	зосухидар тригидрохлорид (Eli Lilly) бирикодар дицитрат (Vertex)
Ингибиторы ацетилтрансферазы гистонов	тацединалин (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	пивалоилоксиметилбутират (Titan) депсипептид (Fujisawa)

Таблица 2		
Ингибиторы металлопротеиназы ингибиторы	Геовастат (Aetema Laboratories) маримастат (British Biotech)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Ингибиторы рибонуклеозидредуктазы	галлия мальтолат (Titan) триапин (Vion)	тезацитабин (Aventis) дидокс (Molecules for Health)
Агонисты/антагонисты ФНО-альфа	вирулизин (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	ревимид (Celgene)
Антагонист рецептора эндотелина А	атрасентан (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Агонисты рецептора ретиноевой кислоты	фенретинид (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	алитретиноин (Ligand)
Иммуномодуляторы	интерферон онкофар (Antigenics) GMK (Progenics) вакцина против аденокарциномы (Biomira) СТР-37 (AVI BioPharma) IRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (ПЭplin Biotech) вакцины синхровакс (CTL Immuno) вакцина против меланомы (CTL Immuno) вакцина против p21 RAS (GemVax) MAGE-A3 (GSK) ниволумаб (BMS) абатацепт (BMS) пембролизумаб (Merck)	дексосомная терапия (Anosys) пентрикс (Australian Cancer Technology) ISF-154 (Tragen) вакцина против рака (Intercell) норелин (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-алетин (Dovetail) терапия ХЛЛ (Vasogen) Ипилимумаб (BMS), СМ-10 (cCam Biotherapeutics) атезолизумаб (Genentech)
Гормональные и антигормональные агенты	эстрогены конъюгированные эстрогены этинилэстрадиол хлортианизен иденестрол гидроксипрогестерон капроат медроксипрогестерон тестостерон тестостерон пропионат флюоксиместерон метилтестостерон диэтилстилбестрол мегестрол бикалутамид флутамид нилутамид	дексаметазон преднизон метилпреднизолон преднизолон аминоглутетимид лейпорид октреотид митотан P-04 (Novogen) 2-метоксизэстрадиол (EntreMed) арзоксифен (Eli Lilly) тамоксифен торемофин гозерелин Лейпрорелин бикалутамид

Таблица 2		
Фотодинамические агенты	талапорфин (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Мотексафин гадолия (Pharmacyclics)	Pd-бактериофеофорбид (Yeda) лютеция тексафирин (Pharmacyclics) гиперицин
Ингибиторы киназ	иматиниб (Novartis) лефлуномид (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) эрлотиниб (Oncogene Science) канертиниб (Pfizer) скваламин (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) ваталаниб (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) трастузумаб (Genentech) OSI-774 (Tarceva™) CI-1033 (Pfizer) SU11248 (Pharmacia) RH3 (York Medical) Генистеин Радикинол Met-MAb (Roche)	EKB-569 (Wyeth) кагалид F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Феноксодиол (Novogen) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone) Тирфостины Gefitinib (Iressa) PTK787 (Novartis) EMD 72000 (Merck) Эмодин Радицинол Вемурафениб (ингибитор фермента B-Raf, Daiichi Sankyo)

SR-27897 (ингибитор холецистокинина A (CCK A), Sanofi-Synthelabo)	цефлатонин (промотор апоптоза, ChemGenex)
токладесин (cyclic AMP agonist, Ribapharm)	BCX-1777 (ингибитор PNP, BioCryst)
алвоцидиб (ингибитор циклин-зависимой киназы (CDK), Aventis)	ранпирназа (стимулятор рибонуклеазы, Alfacell)
CV-247 (ингибитор COX-2, Ivy Medical)	галарубицин (ингибитор синтеза РНК, Dong-A)
P54 (ингибитор COX-2, Phytopharm)	тирапазамин (восстанавливающий агент, SRI International)
CapCell™ (стимулятор CYP450, Bavarian Nordic)	N-ацетилцистеин (восстанавливающий агент, Zambon)
GCS-100 (антагонист gal3, GlycoGenesys)	R-флурбипрофен (ингибитор NF-κappaB, Encore)
иммуноген G17DT (ингибитор гастрина, Apton)	3CPA (ингибитор NF-κappaB, Active Biotech)
эфапроксирал (окислитель, Allos Therapeutics)	сеокальцитол (агонист рецептора витамина D, Leo)
PI-88 (ингибитор гепараназы, Progen)	131-I-TM-601 (агонист ДНК, TransMolecular)
тесмилифен (антагонист гистамина, YM BioSciences)	эфлорнитин (ингибитор ODC, ILEX Oncology)
гистамин (агонист рецептора гистамина H2, Maxim)	минодроновая кислота (ингибитор остеокластов, Yamanouchi)
тиазофурин (ингибитор IMPDH, Ribapharm)	индизулам (стимулятор p53, Eisai)
циленгитид (антагонист интегрина, Merck KGaA)	апидин (ингибитор PPT, PharmaMar)
SR-31747 (антагонист IL-1, Sanofi-Synthelabo)	гемтузумаб (антитело против CD33, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (ингибитор mTOR-киназы, Wyeth)	PG2 (усилитель гематопоза, Phamagenesis)
экзисулинд (ингибитор PDE V, Cell Pathways)	Immunol™ (триклозан, ополаскиватель для полости рта, Endo)
CP-461 (ингибитор PDE V, Cell Pathways)	триацетилуридин (пролекарство уридина, Wellstat)
AG-2037 (ингибитор GART, Pfizer)	SN-4071 (агент против саркомы, Signature BioScience)
WX-UK1 (ингибитор активатора плазминогена, Wilex)	TransMID-107™ (иммунотоксин, KS Biomedix)
PBI-1402 (cnbvekznjh PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (промотор апоптоза, Procyon)
бортезомиб (ингибитор протеасом, Millennium)	доранидазол (промотор апоптоза, Pola)
SRL-172 (стимулятор Т-клеток, SR Pharma)	CHS-828 (цитотоксический агент, Leo)
TLK-286 (ингибитор глутатион S-трансферазы, Telik)	транс-ретиноевая кислота (дифференцировщик, NIH)
PT-100 (агонист фактора роста, Point Therapeutics)	MX6 (промотор апоптоза, MAXIA)
мидостаурин (ингибитор PKC, Novartis)	апомин (промотор апоптоза, ILEX Oncology)
бриостатин-1 (стимулятор PKC, GPC Biotech)	уроцидин (промотор апоптоза, Bioniche)
CDA-II (промотор апоптоза, Everlife)	Ro-31-7453 (промотор апоптоза, La Roche)
SDX-101 (промотор апоптоза, Salmedix)	бросталлицин (промотор апоптоза, Pharmacia)
ритуксимаб (антитело к CD20, Genentech)	β-лапахон
кармустин	гелонин
Митоксантрон	кафестол
Блеомицин	кахвеол
Абсинтин	кофейная кислота
Хризотановая кислота	Тирфостин AG
Оксиды цезия	Ингибиторы PD-1
Ингибиторы BRAF	Ингибиторы CTLA-4
Ингибиторы PD-L1	сорафениб
Ингибиторы MEK	
бевацизумаб	
Ингибиторы ангиогенеза	
дабрафениб	

Следующие примеры предназначены для иллюстрации синтеза репрезентативного количества конъюгатов и применения указанных конъюгатов для лечения рака. Соответственно, указанные примеры предназначены для
5 иллюстрации, а не для ограничения настоящего изобретения. Дополнительные соединения, которые конкретно не представлены, могут быть синтезированы с применением традиционных способов в комбинации со способами, описанными в настоящем документе.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Общие материалы и методы

Использовали антитело HuMlgG (Aldrich, I4506). Лютеций-177 получали из компании Perkin Elmer в виде хлорида лютеция в растворе 0,05 н. соляной кислоты.

Проводили аналитическую ВЭЖХ-МС с применением системы для ВЭЖХ-
MC Waters Acquity, содержащей Waters Acquity Binary Solvent Manager, Waters Acquity Sample Manager (образцы охлаждали до 10°C), Waters Acquity Column Manager (температура колонки 30°C), детектор Waters Acquity Photodiode Array Detector (осуществляющий мониторинг при 254 нм и 214 нм), Waters Acquity TQD
20 с ионизацией электрораспылением и колонку Waters Acquity BEH C18, 2,1×50 (1,7 мкм). Препаративную ВЭЖХ проводили с применением системы Waters, содержащей бинарный насос для ВЭЖХ Waters 1525 Binary HPLC pump, детектор Waters 2489, работающий в УФ/видимой области спектра (для осуществления мониторинга при 254 нм и 214 нм) и колонку Waters XBrī для
25 препаративной хроматографии с фенилом или C18 19×100 мм (5 мкм).

Элюирование для ВЭЖХ, способ 1: колонка Waters Acquity BEH C18 2,1×50 мм (1,7 мкм); подвижная фаза А: H₂O (0,1% об./об. ТФУ); подвижная фаза В: ацетонитрил (0,1% об./об. ТФУ); скорость потока = 0,3 мл/мин; исходно = 90% А, 3-3,5 мин = 0% А, 4 мин = 90% А, 5 мин = 90% А.

Элюирование для ВЭЖХ, способ 2: колонка Waters XBridge Prep Фенил 19×100 мм (5 мкм); подвижная фаза А: H₂O (0,1% об./об. ТФУ); подвижная фаза В: ацетонитрил (0,1% об./об. ТФУ); скорость потока: 10 мл/мин; исходно = 80% А, 13 мин = 0% А.

Элюирование для ВЭЖХ, способ 3: колонка Waters Acquity BEH C18 2,1×50 мм (1,7 мкм); подвижная фаза А: H₂O (0,1% об./об. ТФУ); подвижная фаза В: ацетонитрил (0,1% об./об. ТФУ); скорость потока = 0,3 мл/мин; исходно = 90% А, 8 мин = 0% А, 10 мин = 0% А, 11 мин = 90% А, 12 мин = 90% А.

5 Элюирование для ВЭЖХ, способ 4: колонка Waters XBridge Prep C18 OBD 19×100 мм (5 мкм) колонка; подвижная фаза А: H₂O (0,1% об./об. ТФУ); подвижная фаза В: ацетонитрил (0,1% об./об. ТФУ); скорость потока: 10 мл/мин; исходно = 80% А, 3 мин = 80% А, 13 мин = 20% А, 18 мин = 0% А.

10 Элюирование для ВЭЖХ, способ 5: колонка Waters XBridge Prep C18 OBD 19×100 мм (5 мкм); подвижная фаза А: H₂O (0,1% об./об. ТФУ); подвижная фаза В: ацетонитрил (0,1% об./об. ТФУ); скорость потока: 10 мл/мин; исходно = 90% А, 3 мин = 90% А, 13 мин = 0% А, 20 мин = 0% А.

15 Элюирование для ВЭЖХ, способ 6: колонка Waters XBridge Prep C18 OBD 19×100 мм (5 мкм); подвижная фаза А: H₂O (0,1% об./об. ТФУ); подвижная фаза В: ацетонитрил (0,1% об./об. ТФУ); скорость потока: 10 мл/мин; исходно = 75% А, 13 мин = 0% А, 15 мин = 0% А.

20 Элюирование для ВЭЖХ, способ 7: колонка Waters XBridge Prep C18 OBD 19×100 мм (5 мкм); подвижная фаза А: H₂O (0,1% об./об. ТФУ); подвижная фаза В: ацетонитрил (0,1% об./об. ТФУ); скорость потока: 10 мл/мин; исходно = 80% А, 12 мин = 0% А, 15 мин = 0% А.

Элюирование для ВЭЖХ, способ 8: колонка Waters XBridge Prep C18 OBD 19×100 мм (5 мкм); подвижная фаза А: H₂O (0,1% об./об. ТФУ); подвижная фаза В: ацетонитрил (0,1% об./об. ТФУ); скорость потока: 10 мл/мин; исходно = 90% А, 12 мин = 0% А, 15 мин = 0% А.

25 Аналитическую эксклюзионную хроматографию (SEC) проводили с применением системы Waters, содержащей бинарный насос для ВЭЖХ Waters 1525 Binary HPLC pump, детектор Waters 2489, работающий в УФ/видимой области спектра (для осуществления мониторинга при 280 нм), радиодетектор Bioscan Flow Count (FC-3300) и колонку TOSOH TSKgel G3000SWxl, 7,8×300 мм.

30 При осуществлении SEC в изократическом режиме использовали скорость потока = 1 мл/мин, подвижную фазу 0,1М фосфата, 0,6М NaCl, 0,25% азида натрия, pH = 7.

MALDI-MS (положительный ион) осуществляли с применением спектрометра MALDI Bruker Ultraflextreme.

Радио-тонкослойную хроматографию (радио-ТСХ) осуществляли с применением сканнера Bioscan AR-2000 на пластинах с хроматографической бумагой iTLC-SG из стеклянного микроволокна (Agilent Technologies, SGI0001) с использованием цитратного буфера (0,1М, pH 5,5).

5

Пример 2. Синтез 4-{[11-оксо-11-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)ундецил]карбамоил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутановой кислоты (Соединение В)

Бифункциональный хелат, 4-{[11-оксо-11-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)ундецил]карбамоил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутановую кислоту (Соединение В), синтезировали в соответствии со схемой, представленной на **фигуре 2**. К раствору 5-(трет-бутоксигидрокси)-5-оксо-4-(4,7,10-трис(2-(трет-бутоксигидрокси)-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пентановой кислоты (DOTA-GA-(tBu)₄, 50 мг, 0,07 ммоль) в ACN (2,0 мл) добавляли DSC (50 мг, 0,21 ммоль), а затем пиридин, (0,20 мл, 2,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 11-аминоундекановую кислоту, (70 мг, 0,36 ммоль), а затем раствор фосфатно-солевого буфера (ФСБ) (1,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр и очищали непосредственно с помощью способа 6 препаративной ВЭЖХ, получая Промежуточное соединение 2-А (71 мг, 74,8 %).

К раствору Промежуточного соединения 2-А (40 мг, 0,03 ммоль), TFP (90 мг, 0,54 ммоль) и EDC (40 мг, 0,27 ммоль) в ACN (1,0 мл) добавляли пиридин (0,05 мл, 50 мг, 0,62 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь очищали непосредственно с помощью способа 7 препаративной ВЭЖХ, получая Промежуточное соединение 2-В (33 мг, 82,5 %) в виде воска после концентрирования с применением испарителя Biotage V10 Rapid Evaporator.

Промежуточное соединение 2-В (33 мг, 0,022 ммоль) растворяли в ДХМ/ТФУ (1,0 мл /2,0 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в потоке воздуха и очищали непосредственно методом препаративной ВЭЖХ с

использованием способа 8, получая Соединение В (14 мг, 50,0 %) в виде прозрачного воска после концентрирования. Аликвоту анализировали с помощью ВЭЖХ-МС при элюировании способом 3; время удерживания: 4,15 мин; МС (положительная ИЭР), результат: m/z 808,1 $[M+H]^+$; $C_{36}H_{54}F_4N_5O_{11}$ (расч. 808,8).

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,99 – 7,88 (m, 1H), 7,82 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,78 (ушир. s, 4H), 3,43 (ушир. s, 12H), 3,08 (ушир. s, 4H), 3,00 (m, 3H), 2,93 (ушир. s, 3H), 2,77 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,30 (ушир. s, 2H), 1,88 (ушир. s, 2H), 1,66 (p, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,36 (m, 4H), 1,32 – 1,20 (m, 9H).

Пример 3. Синтез 4-{{2-(2-{2-[3-оксо-3-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пропокси]этокси}этокси)этил]карбамоил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутановой кислоты (Соединения С)

Бифункциональный хелат, 4-{{2-(2-{2-[3-оксо-3-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)пропокси]этокси}этокси)этил]карбамоил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутановую кислоту (Соединение С), синтезировали в соответствии со схемой, представленной на **фигуре 3**. К раствору 5-(трет-бутокси)-5-оксо-4-(4,7,10-трис(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пентановой кислоты (DOTA-GA(tBu)₄, 100 мг, 0,143 ммоль) в ACN (8,0 мл) добавляли DSC (73 мг, 0,285 ммоль) и пиридин (0,80 мл, 9,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин при температуре окружающей среды. Этот раствор добавляли к полураствору амино-PEG3-кислоты (63 мг, 0,285 ммоль в 1,2 мл ДМФА) в круглодонной колбе вместимостью 100 мл. После выдерживания в течение 4 часов при температуре окружающей среды реакционную смесь концентрировали до сухого состояния в потоке воздуха. Неочищенный материал очищали с помощью ВЭЖХ при элюировании способом 2 (неочищенное вещество растворяли в 6 мл 20% ACN/H₂O). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом и затем упаривали совместно с ACN (3 x 2 мл). Получали Промежуточное соединение 1-А с выходом 82%.

Во флакон, содержащий Промежуточное соединение 1-А (82 мг, 60 мкмоль), добавляли ACN (2 мл), NEt₃ (50 мкл, 360 мкмоль, 6 эквив.), HBTU (23 мг, 60 мкмоль, 1 эквив.) и раствор TFP (50 мг, 300 мкмоль, 5 эквив., растворенный

в 250 мкл ACN). Полученный прозрачный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния в потоке воздуха и затем разбавляли ACN/H₂O (1:1, общее количество 3 мл) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при элюировании способом 4. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом и затем упаривали совместно с ACN (3 x 2 мл). Промежуточное соединение 1-В получали в виде прозрачного остатка (67 мг, выход 74%).

Во флакон, содержащий Промежуточное соединение 1-В (67 мг, 64 мкмоль), добавляли ДХМ (2 мл) и ТФУ (2 мл), и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество ТФУ (2 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния в потоке воздуха, и полученный неочищенный продукт в конечном счете растворяли в ACN/H₂O (1 мл 10% ACN/H₂O). Неочищенный реакционный раствор затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при элюировании способом 5. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали. Соединение С получали в виде твердого вещества белого цвета (36 мг, выход 63%). Аликвоту анализировали с помощью ВЭЖХ-МС при элюировании способом 3; время удерживания: 3,11 мин; МС (положительная ИЭР), результат *m/z*: 828,4 [M+H]⁺; C₃₄H₅₀F₄N₅O₁₄ (расч. 828,3).

¹H ЯМР (DMCO-*d*₆, 600 МГц) δ 7,97-7,91 (m, 2H), 3,77 (t, 2H, *J* = 6,0 Гц), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 8H), 3,44-3,38 (m, 10H), 3,23-3,08 (m, 11H), 3,02 (t, 2H, *J* = 6,0 Гц), 2,93 (ушир. s, 4H), 2,30 (ушир. s, 2H), 1,87 (ушир. s, 2H).

Пример 4: Синтез [¹⁷⁷Lu]-Соединение А-IgG человека

Соединение А (1,34 мкмоль) растворяли в натрий-ацетатном буфере (20 мкл, pH 6,5) и добавляли к раствору, содержащему антитело IgG человека (6,7 нмоль) в бикарбонатном буфере (pH 8,5). После выдерживания в течение 45 минут при температуре окружающей среды продукт, представляющий собой конъюгат антитела, очищали с помощью колонки для эксклюзионной ВЭЖХ (1 мл/мин, элюировали ацетатным буфером (pH 6,5, 1 mM аскорбиновой кислоты).

MALDI-TOF-MS (положительный ион): Соединение A-IgG человека, результат m/z : 150360 $[M+H]^+$; IgG человека, результат m/z : 148339 $[M+H]^+$.

Для проведения типичной реакции Lu-177 (1,1 мКи, 5 мкл) добавляли к раствору конъюгата Соединение A-IgG человека (90 мкг в ацетатном буфере (pH 6,5) и аскорбиновой кислоте (1 мкл, 0,1М в ацетатном буфере (pH 6,5)). Реакционную смесь реакции получения радиоактивной метки инкубировали при 37 °C в течение 90 минут. Неочищенный продукт, $[^{177}\text{Lu}]$ -Соединение A-IgG человека, очищали на колонке со смолой Sephadex G-50, элюируя ацетатным буфером (pH 6,5, 1 мМ аскорбиновой кислоты. Радиохимическая чистота по данным радио-ТСХ: 98%; радиохимический выход: 45%; специфическая активность: 15,1 мКи/мг.

Пример 5. Синтез конъюгата $[^{177}\text{Lu}]$ -Соединение B-IgG человека

Соединение В (1,17 мкмоль) растворяли в натрий-ацетатном буфере (0,117 мл, pH 6,5). Аликвоту раствора Соединения В раствор (2 мкл, 10 нмоль) добавляли к раствору, содержащему антитело IgG человека (6,7 нмоль) в бикарбонатном буфере (pH 8,5). После выдерживания в течение 1 часа при температуре окружающей среды продукт, представляющий собой конъюгат антитела, очищали на колонке со смолой Sephadex G-50. Конъюгат антитела Соединение A-IgG человека элюировали с колонки ацетатным буфером (pH 6,5). MALDI-TOF-MS (положительный ион): Соединение B-IgG человека, результат m/z : 149949 $[M+H]^+$; IgG человека, результат m/z : 148540 $[M+H]^+$.

Для проведения типичной реакции Lu-177 (1,1 мКи, 5 мкл) добавляли к раствору Соединение B-IgG человека (100 мкг в ацетатном буфере (pH 6,5) и аскорбиновой кислоте (1 мкл, 0,1М в ацетатном буфере (pH 6,5)). Реакционную смесь реакции получения радиоактивной метки инкубировали при 37 °C в течение 30 минут. Неочищенный продукт, ^{177}Lu -Соединение B-IgG человека, очищали с помощью колонки для эксклюзионной ВЭЖХ (1 мл/мин, элюировали ацетатным буфером (pH 6,5, 1 мМ аскорбиновой кислоты) и концентрировали ультрафильтрацией (Vivaspin, 10 кДа). Радиохимическая чистота по данным радио-ТСХ: 98%; радиохимический выход: 51%; специфическая активность: 9,68 мКи/мг.

Пример 6. Синтез конъюгата $[^{177}\text{Lu}]$ -Соединение C-IgG человека

Соединение С (0,96 мкмоль) растворяли в натрий-ацетатном буфере (95 мкл, рН 6,5). Аликвоту раствора Соединения С (2 мкл, 20 нмоль) добавляли к раствору, содержащему антитело IgG человека (6,7 нмоль) в бикарбонатном буфере (рН 8,5). После выдерживания в течение 1 часа при температуре окружающей среды продукт, представляющий собой конъюгат антитела, очищали на колонке со смолой Sephadex G-50. Конъюгат антитела Соединение С-IgG человека элюировали с колонки ацетатным буфером (рН 6,5). MALDI-TOF-MS (положительный ион): Соединение С-IgG человека, результат m/z: 150095 [M+H]⁺; IgG человека, результат m/z: 148540 [M+H]⁺.

Для проведения типичной реакции Lu-177 (1,1 мКи, 5 мкл) добавляли к раствору Соединение С-IgG человека (100 мкг в ацетатном буфере (рН 6,5) и аскорбиновой кислоте (1 мкл, 0,1М в ацетатном буфере (рН 6,5)). Реакционную смесь реакции получения радиоактивной метки инкубировали при 37 °С в течение 30 минут. Неочищенный продукт, [¹⁷⁷Lu]-Соединение С-IgG человека, очищали с помощью колонки для эксклюзионной ВЭЖХ (1 мл/мин, элюировали ацетатным буфером (рН 6,5, 1 мМ аскорбиновой кислоты) и концентрировали ультрафильтрацией (Vivaspin, 10 кДа). По результатам радио-ТСХ радиохимическая чистота: 98%; радиохимический выход: 37%; специфическая активность: 9,99 мКи/мг.

Пример 7. Исследования фармакокинетики и метаболизма соединений на основе IgG человека

Группы по 4 или 5 мышей (нормальных CD-1 или бестимусных CD-1 nude) внутривенно вводили радиоактивно меченное тестируемое соединение с радиоактивностью приблизительно 15 микрокюри. Исследуемые соединения с различными линкерами синтезировали и обеспечивали радиоактивную метку лютецием-177. Для исследований фармакокинетики животных умерщвляли в определенное время и проводили анализ крови и опухолей (в тех случаях, когда это было применимо) на общую радиоактивность. Для изучения метаболизма животных помещали в метаболические клетки (4-5 на клетку) и собирали мочу и кал каждые 24 часа в течение 7 дней. Определяли радиоактивность образцов мочи и кала и рассчитывали общие результаты в моче и кале в пересчете на массу. Профили выведения для мочи, кала и общего выведения (моча + кал)

получали, откладывая суммарный % от введенной дозы (%ID) в зависимости от времени.

Ненацеленные антитела человека IgG использовали для исследований метаболического выведения для демонстрации изменений в профилях выведения радиоактивности, обеспечиваемого путем конъюгации с линкерным Соединением В и Соединением С в общем процессе. Используемый препарат IgG человека состоял из очищенной смеси всех изотипов IgG (IgG1-4).

Профиль метаболического выведения конъюгатов ненацеленного антитела IgG человека [^{177}Lu]-Соединение В-HuMIgG и [^{177}Lu]-Соединение С-HuMIgG сравнивали с конъюгатом [^{177}Lu]-Соединение А-HuMIgG. Конъюгат [^{177}Lu]-Соединение А-HuMIgG выводился медленно, и за 7 дней выводилось только 13% от введенной дозы (ID) при низком уровне выведения с мочой. Соединения В и С выходили через совершенно разные пути выведения и увеличивали общее количество выведенной радиоактивности за 7-дневный период по сравнению с конъюгатом Соединение А-HuMIgG. Конъюгат [^{177}Lu]-Соединение В-HuMIgG выводился через кал, а выведение конъюгата [^{177}Lu]-Соединение С-HuMIgG было, грубо говоря, поровну распределено между мочой и калом. Таким образом, было обнаружено, что, несмотря на то, что тип линкера влиял на путь, скорость и степень выведения соединения (**фигура 4**), он не изменял общую фармакокинетику в крови для всей радиоактивности, связанной с радиоиммуноконъюгатом. Также наблюдалось, что улучшенный профиль выведения Соединения В или Соединения С при конъюгировании с антителом представляет собой общий и воспроизводимый эффект.

Пример 8: Синтез конъюгата [^{225}Ac]-Соединение А-IgG человека

Соединение А (1,34 мкмоль) растворяли в натрий-ацетатном буфере (20 мкл, pH 6,5) и добавляли к раствору, содержащему антитело IgG человека (6,7 нмоль) в бикарбонатном буфере (pH 8,5). После выдерживания в течение 45 минут при температуре окружающей среды продукт, представляющий собой конъюгат антитела, очищали с помощью колонки для эксклюзионной ВЭЖХ (1 мл/мин, элюировали ацетатным буфером (pH 6,5, 1 мМ аскорбиновой кислоты). MALDI-TOF-MS (положительный ион): Соединение А-IgG человека, результат m/z: 150360 [M+H] $^{+}$; IgG человека, результат m/z: 148339 [M+H] $^{+}$.

Для проведения типичной реакции Ас-225 (1,1 мКи, 5 мкл) добавляли к раствору конъюгата Соединение А-IgG человека (90 мкг в ацетатном буфере (pH 6,5) и аскорбиновой кислоте (1 мкл, 0,1М в ацетатном буфере (pH 6,5)). Реакционную смесь реакции получения радиоактивной метки инкубировали при температуре окружающей среды (например, 20-25°C) в течение 90 минут. Неочищенный продукт, конъюгат [²²⁵Ac]-Соединение А-IgG человека очищали с помощью колонки со смолой Sephadex G-50 и элюировали ацетатным буфером (pH 6,5, 1 mM аскорбиновой кислоты).

10 **Пример 9. Синтез конъюгата [²²⁵Ac]-Соединение В-IgG человека**

Соединение В (1,17 мкмоль) растворяли в натрий-ацетатном буфере (0,117 мл, pH 6,5). Аликвоту раствора Соединения В (2 мкл, 10 нмоль) добавляли к раствору, содержащему антитело IgG человека (6,7 нмоль) в бикарбонатном буфере (pH 8,5). После выдерживания в течение 1 часа при температуре окружающей среды продукт, представляющий собой конъюгат антитела, очищали на колонке со смолой Sephadex G-50. Конъюгат антитела Соединение А-IgG человека элюировали с колонки ацетатным буфером (pH 6,5). MALDI-TOF-MS (положительный ион): Соединение В-IgG человека, результат m/z: 149949 [M+H]⁺; IgG человека, результат m/z: 148540 [M+H]⁺.

Для проведения типичной реакции Ас-225 (1,1 мКи, 5 мкл) добавляли к раствору конъюгата Соединение В-IgG человека (100 мкг в ацетатном буфере (pH 6,5) и аскорбиновой кислоте (1 мкл, 0,1М в ацетатном буфере (pH 6,5)). Реакционную смесь реакции получения радиоактивной метки инкубировали при температуре окружающей среды (например, 20-25°C) в течение 30 минут. Неочищенный продукт, [²²⁵Ac]-Соединение В-IgG человека, очищали с помощью колонки для эксклюзионной ВЭЖХ (1 мл/мин, элюировали ацетатным буфером (pH 6,5, 1 mM аскорбиновой кислоты) и концентрировали ультрафильтрацией (Vivaspin, 10 кДа).

30 **Пример 10. Синтез конъюгата [²²⁵Ac]-Соединение С-IgG человека**

Соединение С (0,96 мкмоль) растворяли в натрий-ацетатном буфере (95 мкл, pH 6,5). Аликвоту раствора Соединения С (2 мкл, 20 нмоль) добавляли к раствору, содержащему антитело IgG человека (6,7 нмоль) в бикарбонатном буфере (pH 8,5). После выдерживания в течение 1 часа при температуре

окружающей среды продукт, представляющий собой конъюгат антитела, очищали на колонке со смолой Sephadex G-50. Конъюгат антитела Соединение C-IgG человека элюировали с колонки ацетатным буфером (pH 6,5). MALDI-TOF-MS (положительный ион): Соединение C-IgG человека: результат m/z 150095 [M+H]⁺; IgG человека: результат m/z 148540 [M+H]⁺.

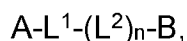
Для проведения типичной реакции Ас-225 (1,1 мКи, 5 мкл) добавляли к раствору конъюгата Соединение C-IgG человека (100 мкг в ацетатном буфере (pH 6,5) и аскорбиновая кислота (1 мкл, 0,1М в ацетатном буфере (pH 6,5)). Реакционную смесь реакции получения радиоактивной метки инкубировали при температуре окружающей среды (например, 20-25°C) в течение 30 минут. Неочищенный продукт, [²²⁵Ас]-Соединение C-IgG человека, очищали с помощью колонки для эксклюзионной ВЭЖХ (1 мл/мин, элюировали ацетатным буфером (pH 6,5, 1 mM аскорбиновой кислоты) и концентрировали ультрафильтрацией (Vivaspin, 10 кДа).

Другие варианты реализации

Несмотря на то, что настоящее изобретение описано в контексте его конкретных вариантов реализации, следует понимать, что для него возможны дополнительные модификации, и предполагается, что настоящая заявка охватывает все вариации, применения и адаптации настоящего изобретения, в целом соответствующие принципам настоящего изобретения и включает такие отклонения от настоящего раскрытия, которые могут быть сделаны благодаря известному или привычному опыту, имеющемуся в области техники, к которой относится настоящее изобретение, и могут быть применены к ранее указанным существенным признакам.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру:



Формула I

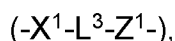
где A представляет собой хелатирующий фрагмент или его комплекс с металлом;

L^1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, замещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный арил или гетероарил;

B представляет собой терапевтический фрагмент, нацеливающий фрагмент или сшивающую группу, или их фармацевтически приемлемую соль;

n равен 1-5;

каждый L^2 независимо имеет структуру:



Формула II

где X^1 представляет собой $C=O(NR^1)$, $C=S(NR^1)$, $OC=O(NR^1)$, $NR^1C=O(O)$, $NR^1C=O(NR^1)$, $-CH_2PhC=O(NR^1)$, $-CH_2Ph(NH)C=S(NR^1)$, O, NR^1 , и R^1 представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, замещенный арил или гетероарил;

L^3 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{50} алкил или необязательно замещенный C_1-C_{50} гетероалкил или C_5-C_{20} полиэтиленгликоль;

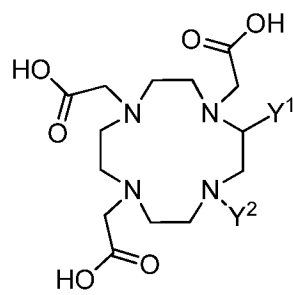
Z^1 представляет собой CH_2 , $C=O$, $C=S$, $OC=O$, $NR^1C=O$, NR^1 ; и

R^1 представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, пирролидин-2,5-дион.

2. Соединение по п. 1, где указанный хелатирующий фрагмент представляет собой DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту), DOTMA (1R,4R,7R,10R)- $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -тетраметил-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту, DOTAM (1,4,7,10-тетракис(карбамоилметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан), DOTPA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрапропионовую кислоту), DO3AM-уксусную кислоту (2-(4,7,10-трис(2-амино-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-

ил)уксусную кислоту), DOTA-GA ангидрид (2,2',2''-(10-(2,6-диоксотетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триуксусную кислоту, DOTP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетра(метиленфосфоновую кислоту)), DOTMP (1,4,6,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраметиленфосфоновую кислоту, DOTA-4AMP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетракис(ацетамидометиленфосфоновую кислоту), CB-TE2A (1,4,8,11-тетраазабицикло[6.6.2]гексадекан-4,11-диуксусную кислоту), NOTA (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусную кислоту), NOTP (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-три(метиленфосфоновую кислоту), ТЕТРА (1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрапропионовую кислоту), ТЕТА (1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусную кислоту), НЕНА (1,4,7,10,13,16-гексаазациклогексадекан-1,4,7,10,13,16-гексауксусную кислоту), РЕРА (1,4,7,10,13-пентаазациклопентадекан-N,N',N'',N''',N''''-пентауксусную кислоту), Н4остара (N,N'-бис(6-карбокси-2-пиридилметил)-этилендиамин-N,N'-диуксусную кислоту), Н2dedpa (1,2-[[6-(карбокси)-пиридин-2-ил]-метиламино]этан), Н6phospa (N,N'-(метиленфосфонат)-N,N'-[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]-метил-1,2-диаминоэтан), ТТНА (триэтилететрамин-N,N,N',N'',N''',N''''-гексауксусную кислоту), DO2P (тетраазациклододекадиметанфосфоновую кислоту), HP-DO3A (гидроксипропилтетраазациклододекантриуксусную кислоту), EDTA (этилендиаминтетрауксусную кислоту), Дефероксамин, DTPA (диэтилентриаминпентауксусную кислоту), DTPA-BMA (диэтилентриаминпентауксусную кислоту-бисметиламид) или порфирин.

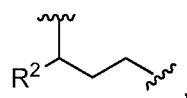
3. Соединение по п. 2, где указанный хелатирующий фрагмент имеет структуру:



где Y¹ представляет собой -CH₂OCH₂(L²)_n-B, C=O(L²)_n-B или C=S(L²)_n-B и Y² представляет собой -CH₂CO₂H;

где Y^1 представляет собой H, Y^2 представляет собой $L^1-(L^2)_n-B$.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где L^1 имеет структуру:



Формула III

где R^2 представляет собой необязательно замещенный водород или $-CO_2H$.

5. Соединение по пп. 1-4, где указанный металл может быть выбран из Bi, Pb, Y, Mn, Cr, Fe, Co, Zn, Ni, Tc, In, Ga, Cu, Re, Sm, лантаноида или актиноида для применения в качестве визуализирующих или терапевтических агентов; конкретные примеры радионуклидов, подходящих для образования комплекса с соединением формулы (I), включают ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{97}Ru , ^{99m}Tc , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , ^{117m}Sn , ^{149}Pm , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{199}Au , ^{201}Tl , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{225}Ac и ^{227}Th .

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где B представляет собой терапевтический фрагмент или нацеливающий фрагмент.

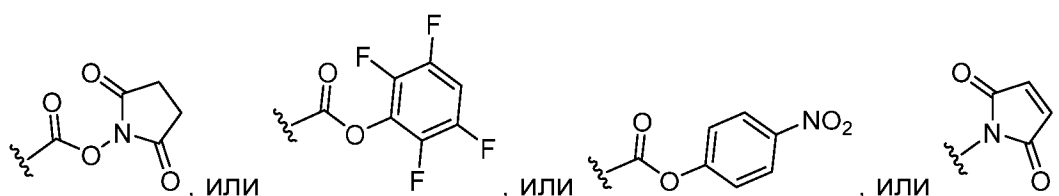
7. Соединение по п. 6, причем указанный терапевтический фрагмент или нацеливающий фрагмент представляет собой антитело, его антигенсвязывающий фрагмент или другой нацеливающий белок, такой как нанотела, аффитела и консенсусные последовательности доменов фибронектина типа III.

8. Соединение по п. 7, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывается с рецептором инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R).

9. Соединение по любому из пп. 1-5, где указанная сшивающая группа представляет собой аминокреационноспособную, метионинреационноспособную или тиолреационноспособную сшивающую группу.

10. Соединение по п. 9, где указанная аминореакционноспособная, метионинреакционноспособная или тиолреакционноспособная сшивающая группа содержит активированный сложный эфир, такой как гидроксисукцинимидный сложный эфир, 2,3,5,6-тетрафторфеноловый сложный эфир, 4-нитрофеноловый сложный эфир или имидат, ангидрид, тиол, дисульфид, малеимид, азид, алкин, напряженный алкин, напряженный алкен, галоген, сульфонат, галогенацетил, амин, гидразид, диазирин, фосфин, тетразин, изотиоцианат или оксазиридин.

11. Соединение по п. 9 или 10, где указанная сшивающая группа выбрана из группы, состоящей из:



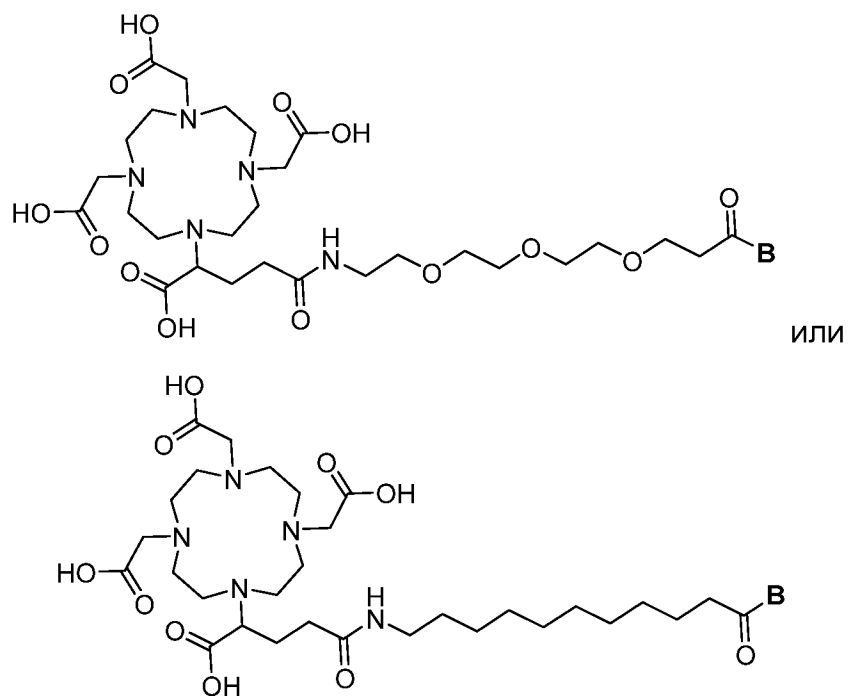
12. Соединение по любому из пп. 3-11, где Y^1 представляет собой H.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, где X^1 представляет собой $C=O(NR^1)$ и R^1 представляет собой H.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где Z^1 представляет собой $-CH_2$.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где значение n для L^2 составляет 1.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, причем указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:



17. Соединение по любому из пп. 1-16, где указанный металл представляет собой радионуклид.

18. Соединение по п. 17, где указанный радионуклид представляет собой In^{111} .

19. Соединение по п. 17, где указанный радионуклид представляет собой Ga^{68} .

20. Соединение по любому из пп. 1-16, где указанный металл представляет собой альфа-излучающий радионуклид.

21. Соединение по п. 20, где указанный радионуклид представляет собой Ac^{225} или его «потомство» (дочерние изотопы).

22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1–21 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

23. Способ планирования радиационного лечения и/или самого радиационного лечения, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-21 или композиции по п. 22.

24. Способ лечения рака, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, первой дозы соединения по любому из пп. 1-22 или композиции по п. 23 в количестве, эффективном для планирования радиационного лечения, а затем введение последующих доз соединения по любому из пп. 1-22 или композиции по п. 23 в терапевтически эффективном количестве.

25. Способ по п. 24, где соединение или композиция, вводимые в первой дозе, и соединение или композиция, вводимые во второй дозе, одни и те же.

26. Способ по п. 24, где соединение или композиция, вводимые в первой дозе, и соединение или композиция, вводимые во второй дозе, различны.

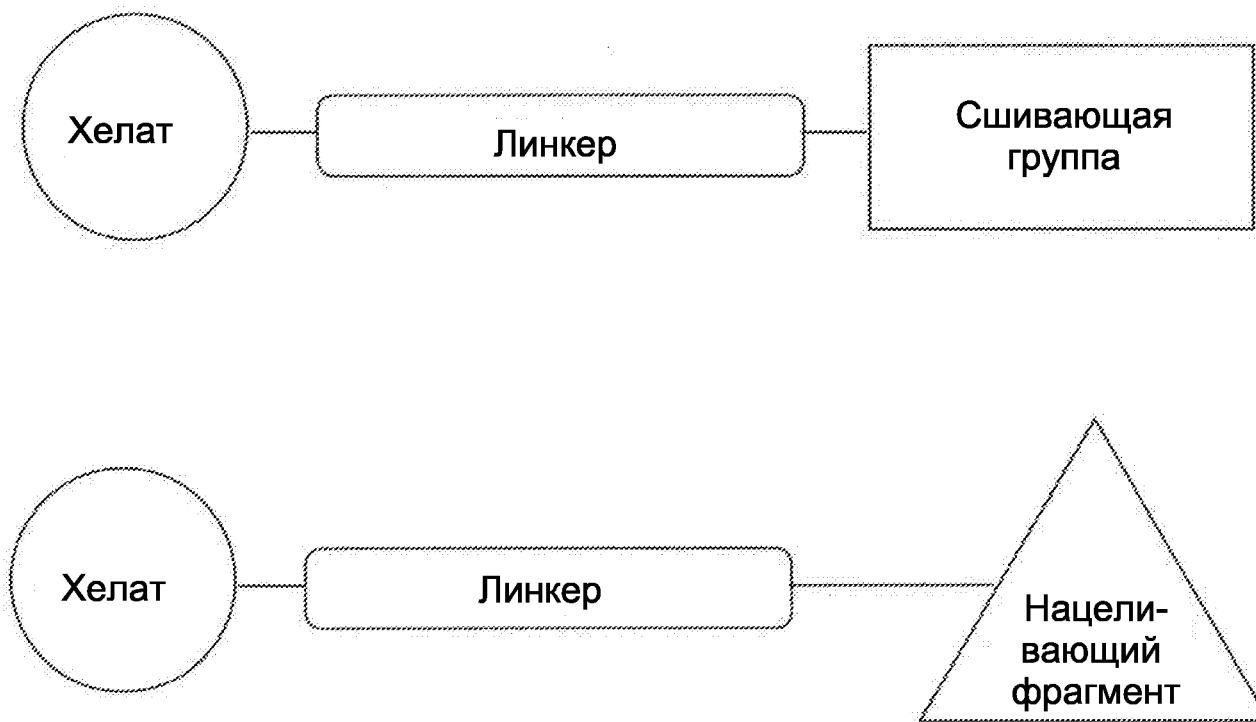
27. Способ по любому из пп. 24-26, где указанный рак представляет собой солидную опухоль или гематологический (жидкостный) рак.

28. Способ по п. 27, где указанная солидная опухоль представляет собой рак груди, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак предстательной железы, колоректальный рак, саркому, аденокортикальную карциному, саркому Юинга, множественную миелому или острый миелоидный лейкоз.

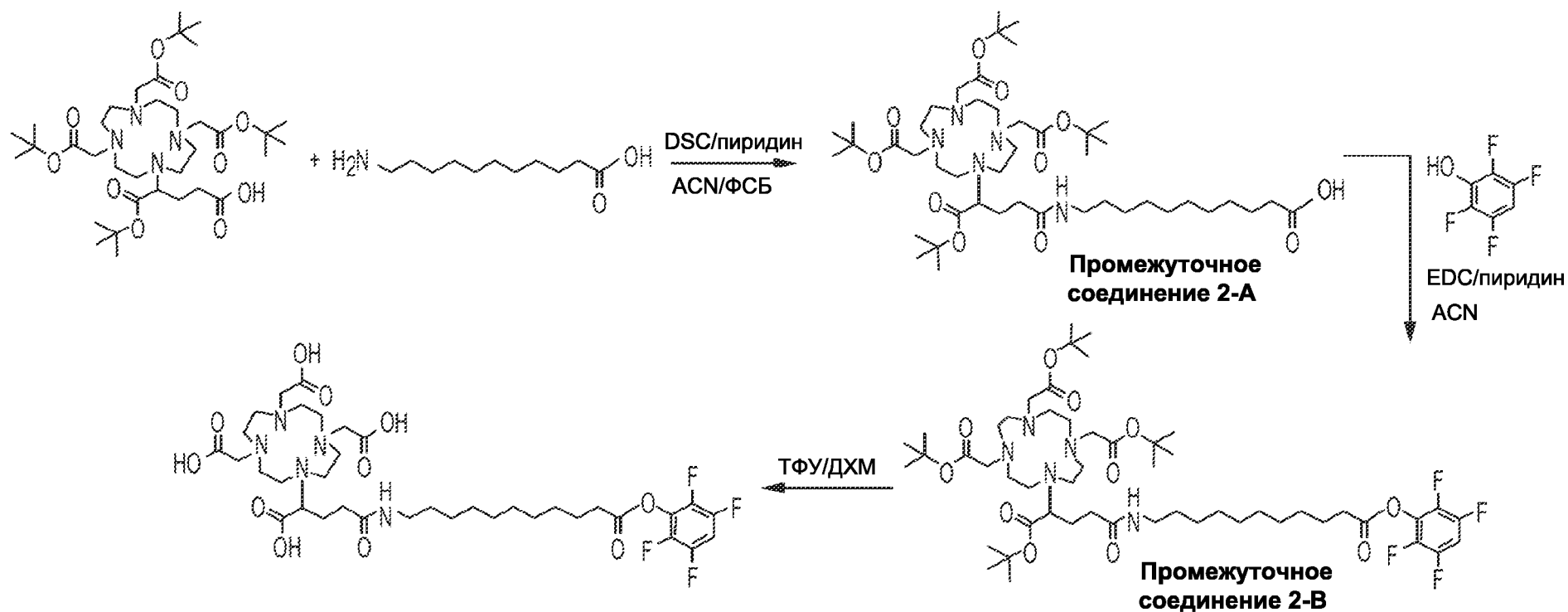
29. Способ по любому из пп. 24-28, дополнительно включающий введение антипролиферативного агента, радиосенсибилизатора или иммунорегулирующего или иммуномодулирующего агента.

30. Способ по п. 29, где соединение по любому из пп. 1-21 или композицию по п. 22 и указанный антипролиферативный агент или радиосенсибилизатор вводят в течение 28 дней одно после другого.

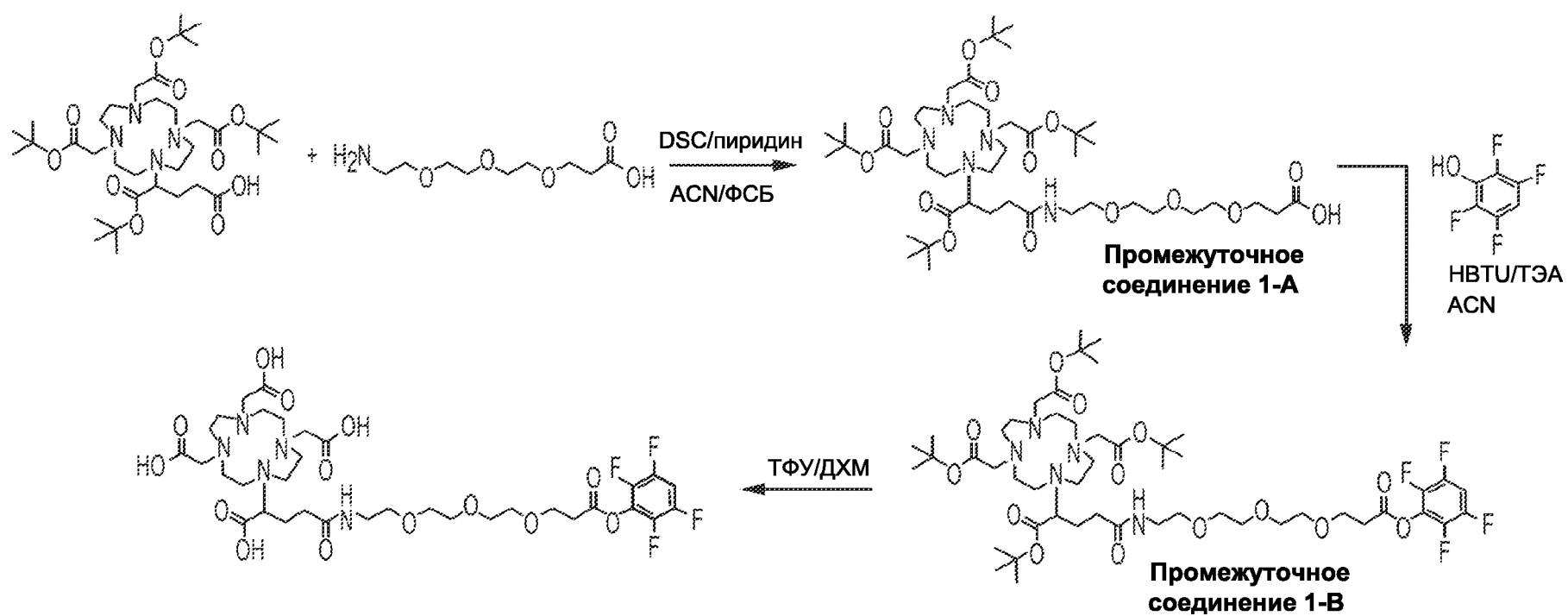
31. Способ по п. 29, где соединение по любому из пп. 1-22 или композицию по п. 22 и иммунорегулирующий или иммуномодулирующий агент вводят в течение 90 дней одно после другого.



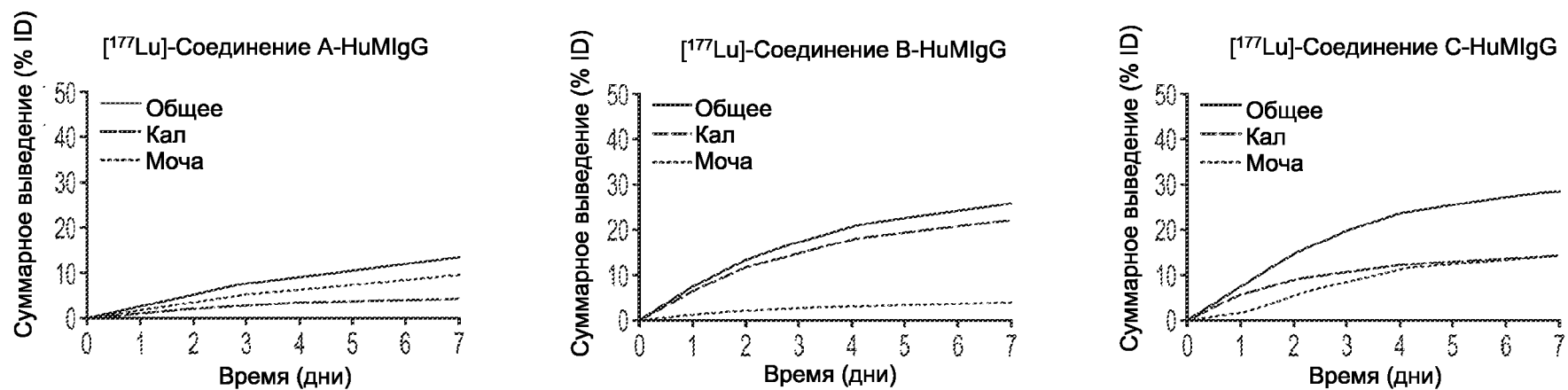
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4