

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092941 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.22

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.06.07

(54) КОНЬЮГАТЫ КАМПТОТЕЦИНА

(31) 62/681,847; 62/777,491

(32) 2018.06.07; 2018.12.10

(33) US

(86) PCT/US2019/035971

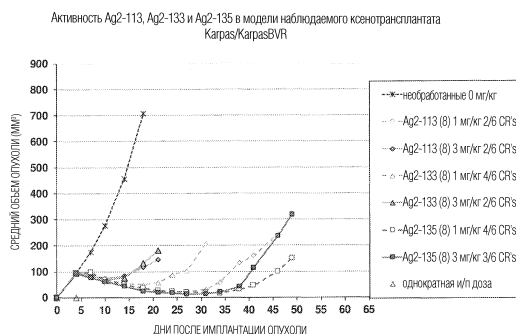
(87) WO 2019/236954 2019.12.12

(71) Заявитель:
СИДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Джеффри Скотт, Лиски Райан, Лау
Уланд (US)

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

(57) Описаны конъюгаты антител с камптотечиновыми соединениями, а также способы их применения и получения.



A1

202092941

202092941

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566154EA/011

КОНЬЮГАТЫ КАМПТОТЕЦИНА

Перекрестная ссылка на родственную заявку

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета согласно предварительным патентным заявкам США №№ 62/681847, поданной 7 июня 2018 года, и 62/777491, поданной 10 декабря 2018 года, которые обе включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте для всех целей.

Предпосылки создания изобретения

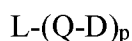
[0002] Были исследованы антитела (mAb) для направленной доставки цитотоксических средств к опухолевым клеткам. Хотя различные классы лекарственных средств были оценены на возможность направленной доставки антителами, только несколько классов лекарственных средств оказались достаточно активными в качестве конъюгатов антитело-лекарственное средство, обладая при этом подходящим профилем токсичности и другими фармакологическими свойствами, что может быть основанием для клинической разработки. Одним представляющим интерес классом лекарственных средств являются камптотецины.

[0003] При конструировании Конъюгатов Антитело-Лекарственное средство (ADC) путем присоединения цитотоксического средства к антителу, обычно через линкер, необходимо учитывать множество факторов, включая наличие маркера конъюгации на лекарственном средстве для присоединения к линкеру и линкерную технологию для связывания лекарственного средства с антителом условно стабильным образом. Маркер конъюгации для исходного соединения в классе представляет собой C20 гидроксильную функциональную группу, в которой линкер присоединен через карбонатную функциональную группу (например, см. *Walker, MA et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2002) 12 (2): 217-219. Однако карбонатные функциональные группы обычно страдают от гидролитической нестабильности, которая вызывает преждевременное высвобождение свободного лекарственного средства в системный кровоток, что может привести к снижению активности ADC, недостаточной иммунологической специфичности конъюгата и повышенной токсичности. Поэтому в данной области техники существует потребность в конъюгатах камптотецина, имеющих улучшенную стабильность, для увеличения количества лекарственного средства, доставляемого к желаемому месту действия. Настоящее изобретение удовлетворяет этим и другим потребностям.

Сущность изобретения

[0003] Изобретение обеспечивает *inter alia* Конъюгаты Камптотецина, соединения Камптотецин-Линкер и Камптотециновые Соединения, способы их получения и применения, и их промежуточные соединения. Конъюгаты Камптотецина по настоящему изобретению являются стабильными в кровотоке, но при этом способны вызывать клеточную гибель как только свободное лекарственное средство высвобождается из конъюгата вблизи опухолевых клеток или в самих клетках.

[0004] В одном основном варианте осуществления обеспечивается Конъюгат Камптотецина, имеющий формулу:



или его соль, где

L представляет собой Лигандный Компонент;

нижний индекс p представляет собой целое число от 1 до 16;

Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из:

-Z-A-, -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S^{*}-RL-, -Z-A-S^{*}-RL-Y-,
Z-A-S^{*}-W-, -Z-A-S^{*}-W-RL-, -Z-A-B(S^{*})-RL-, -Z-A-B(S^{*})-W-,
-Z-A-B(S^{*})-W-RL- и -Z-A-B(S^{*})-RL-Y-,

где Z представляет собой Удлиняющий Компонент;

A представляет собой связь или Соединительный Компонент;

B представляет собой Параллельный Соединительный Компонент;

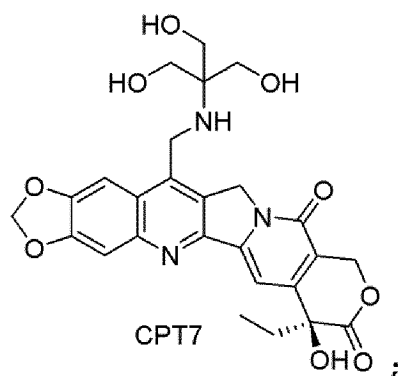
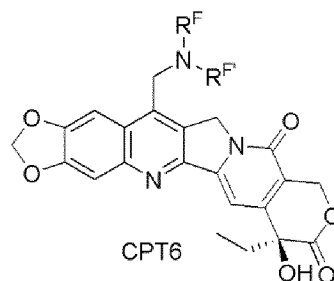
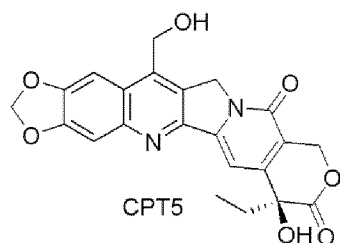
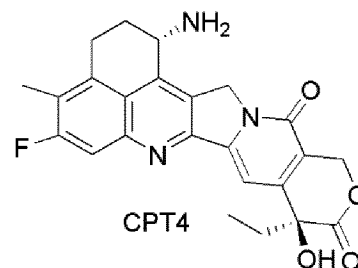
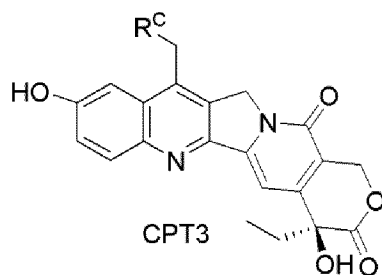
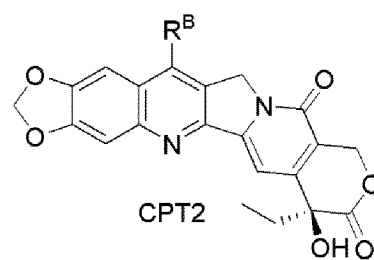
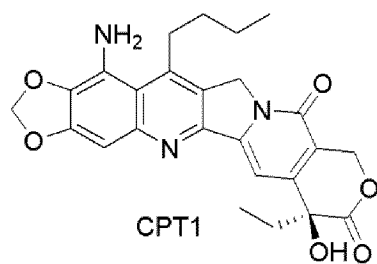
S^{*} представляет собой Разделяющий Агент;

RL представляет собой Отщепляемый Линкер;

W представляет собой Аминокислотный Компонент;

Y представляет собой Спейсерный Компонент; и

D представляет собой Лекарственный Компонент, выбранный из группы, состоящей из:



где

R^B является членом, выбранным из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, (C_3 - C_8 циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила и фенил- C_1 - C_4 алкил-;

R^C является членом, выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_6 циклоалкил;

каждый R^F и $R^{F'}$ является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксyalкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N , N -(C_1 - C_4 гидроксyalкил)(C_1 - C_4 алкил)-амино- C_1 - C_8 алкил-, N , N -ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N - C_1 - C_4 гидроксyalкил- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 алкилC(O)-, C_1 - C_8 гидроксyalкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкилC(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4

алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, или

R^F и $R^{F'}$ объединены с атомом азота, с которым каждый связан, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, содержащего 0-3 заместителя, выбранных из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC $_1$ - C_4 алкила, -NH $_2$, -NHC $_1$ - C_4 алкила и -N(C_1 - C_4 алкил) $_2$; и

где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная группы в R^B , R^C , R^F и $R^{F'}$ замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC $_1$ - C_4 алкила, -NH $_2$, -NHC $_1$ - C_4 алкила и -N(C_1 - C_4 алкил) $_2$; и

где точкой присоединения D к Q является гетероатом любой из гидроксильных или первичных или вторичных аминовых функциональных групп, присутствующих на CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7, когда Q представляет собой -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-RL-Y- или -Z-A-B(S*)-RL-Y-, в которых RL представляет собой любой из отщепляемых линкеров, раскрытых в настоящей заявке, или

где точкой присоединения D к Q является атом кислорода гидроксильного заместителя в лактоновом кольце CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7, когда Q представляет собой -Z-A-, -Z-A-S*-W- или -Z-A-B(S*)-W-, или когда Q представляет собой -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-W-RL-, или -Z-A-B(S*)-W-RL-, в которых RL представляет собой отщепляемый компонент, отличный от Глюкуронидного Компонента; и

при условии, что по меньшей мере один из R^F и $R^{F'}$ представляет собой -H, когда точкой присоединения является атом азота первичной или вторичной амино группы CPT6,

при условии, что -Z-A- в -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-RL-Y- и -Z-A-B(S*)-RL-Y- является отличным от сукцинимидо-капроил- β -аланила, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, когда D представляет собой CPT1, имеющий присоединение через атом азота его первичной амино группы.

[0005] Другие основные варианты осуществления, как отмечено выше, представляют собой соединения Камптотецин-Линкер, полезные в качестве промежуточных соединений для получения конъюгатов камптотецина, где соединение Камптотецин-Линкер состоит из камптотецина и Линкерного Компонента (Q), где Линкерный Компонент состоит из предшественника Удлиняющего Компонента (Z'), способного образовывать ковалентную связь с таргетирующим лигандом, который обеспечивает Лигандный Компонент, и Отщепляемого Линкера (RL), который в некоторых аспектах Q, не содержащего Аминокислотный Компонент, представляет собой Глюкуронидный Компонент.

[0006] В другом аспекте в настоящей заявке представлены способы лечения рака, включающ введение субъекту, нуждающемуся в этом, Конъюгата Камптотецина, описанного в настоящей заявке.

[0007] В другом аспекте в настоящей заявке представлены наборы, включающие Конъюгат Камптотецина, описанный в настоящей заявке.

Краткое описание чертежей

[0008] Фиг. 1А-1В показывают оценки содержащего камптотецин ADC на основе глюкуронида в наблюдаемой *in vitro* модели активности множественной миеломы. А. Анти-Ag5 камптотецин DAR8 ADC (Ag5-(67)) доза-ответ титрование против MM.1R (Ag5+) клеточной линии. Жизнеспособность, оцененная методом CellTitre-Glo™. В. Анти-Ag5 камптотецин DAR8 ADC (Ag5-(67)) доза-ответ титрование 3:1 ко-культивируемой смеси MM.1R и MM.1R Ag5 KO (нокаут *crispr cas*) luc+ клеточных линий. Жизнеспособность оценивали методом Bright-Glo™.

[0009] Фиг. 2 показывает результаты исследования стабильности ADC в плазме мыши. А. Содержание Камптотецин DAR8 ADCs инкубировали при температуре 37 градусов Цельсия в плазме мыши (Balb C). Образцы плазмы собирали через 6ч, 24ч, 72ч и 7 дней. ADCs выделяли из плазмы при помощи IgSelect, дегликозилировали ПНГазой и восстанавливали дитиотреитолом. Тяжелую и легкую цепи ADC оценивали методом PLRP-MS для количественного определения нагрузки лекарственным средством в каждой точке времени.

[0010] Фиг. 3 представляет график, показывающий средний объем опухоли для 786О мышинной модели подкожного ксенотрансплантата почечно-клеточной карциномы при использовании анти-Ag4 камптотецин DAR4 ADC ((Ag4-(67))). Животным имплантировали 786О клетки. В день 7 животных разделяли на группы со средним размером опухоли 100 мм³ и затем обрабатывали одной дозой содержащего камптотецин ADC при 3 и 10 мг/кг. Животных оценивали на размер опухоли и прижизненные признаки заболевания в ходе исследования.

[0011] Фиг. 4 представляет график, показывающий средний объем опухоли для мышинной модели подкожного ксенотрансплантата L540су лимфомы Ходжкина при отработке анти-Ag2 камптотецин DAR4 ADC (Ag2-(67)). Животным имплантировали L540су клетки. Через 7 дней животных разделяли на группы со средним размером опухоли 100 мм³ и затем обрабатывали одной дозой содержащего камптотецин ADC при 3 мг/кг. Животных оценивали на размер опухоли и прижизненные признаки заболевания в ходе исследования.

[0012] Фиг. 5 показывает результаты, полученные в модели наблюдаемого подкожного ксенотрансплантата опухоли Karpas 299/Karpas299-BVR анапластической крупноклеточной лимфомы при обработке содержащими камптотецин ADC. График показывает средний объем опухоли для анти-Ag2 камптотецин DAR4 ADC (Ag2-(67)) и несвязывающегося DAR4 ADC (h00-(67)). Животным имплантировали 1:1 смесь Ag2(+) Karpas299 и Ag2(-) Karpas299-брентуксимаб ведотин-резистентных (Karpas299-BVR) клеток. Через 8 дней животных разделяли на группы со средним размером опухоли 100 мм³ и затем обрабатывали одной дозой содержащего камптотецин ADC при 3, 10 и 30 мг/кг. Несвязывающийся h00 камптотецин-содержащий ADC вводили при 30 мг/кг. Животных оценивали на размер опухоли и прижизненные признаки заболевания в ходе исследования.

[0013] Фиг. 6 показывает средний объем опухоли для мышинной модели подкожного

ксенотрансплантата saki-1 почечно-клеточной карциномы при использовании глюкуронид камптотецин DAR4 ADCs. Животным имплантировали солидные saki-1 опухоли при помощи троакара. В день 13 животных разделяли на группы со средним размером опухоли 100 мм³ и затем обрабатывали одной дозой содержащего камптотецин ADC при 10 и 30 мг/кг. Животных оценивали на размер опухоли и прижизненные признаки заболевания в ходе исследования.

[0014] Фиг. 7 показывает средний объем опухоли для мышинной модели подкожного ксенотрансплантата 786O почечно-клеточной карциномы при использовании глюкуронид камптотецин DAR4 ADCs. Животным имплантировали 786O клетки. В день 7 животных разделяли на группы со средним размером опухоли 100 мм³ и затем обрабатывали одной дозой содержащего камптотецин ADC при 10 мг/кг. Животных оценивали на размер опухоли и прижизненные признаки заболевания в ходе исследования.

[0015] Фиг. 8 представляет график, показывающий средний объем опухоли для мышинной модели подкожного ксенотрансплантата L540су лимфомы Ходжкина при обработке анти-Ag2 и несвязывающимися h00 глюкуронид камптотецин ADC. Животным подкожно имплантировали L540су клетки. Через 7 дней животных разделяли на группы со средним размером опухоли 100 мм³ и затем q4dx3 обрабатывали Ag2-(58) или Ag2-(61) DAR4 камптотецин-содержащим ADC при 10 и 30 мг/кг. Соответствующие несвязывающиеся h00 ADC вводили q4dx3 при 30 мг/кг. Животных оценивали на размер опухоли и прижизненные признаки заболевания в ходе исследования.

[0016] Фиг. 9 показывает фармакокинетический профиль h00 mAb и h00-камптотецин ADC у крыс Sprague-Dawley. Крысам вводили путем инъекции 1 мг/кг исходного несвязывающегося гуманизированного антитела (h00) или h00-(67) DAR8 камптотецин-содержащего ADC. Образцы крови, взятые в соответствии с графиком, обрабатывали и h00 исходное антитело и ADC захватывали из плазмы с использованием биотин-конъюгированного мышинового mAb против легкой цепи каппа человека и покрытых стрептавидином шариков. Осуществляли количественное определение h00 антитела и ADC методом ELISA с использованием реагента для детекции AF647-анти-каппа человека.

[0017] Фиг. 10 представляет график, показывающий средний объем опухоли для содержащих глюкуронид камптотецин DAR8 ADC в модели ксенотрансплантата Del-BVR (брентуксимаб ведотин-резистентные, MDR+). Животным подкожно имплантировали Del-BVR клетки. Через 4 дня животных разделяли на группы со средним размером опухоли 100 мм³ и обрабатывали одной дозой содержащего камптотецин DAR8 ADC. Животных оценивали на размер опухоли и прижизненные признаки заболевания в ходе исследования.

[0018] Фиг. 11 представляет график, показывающий средний объем опухоли для мышинной модели подкожного ксенотрансплантата Saki-1 почечно-клеточной карциномы при использовании DAR4 глюкуронид камптотецин-содержащих ADC. Животным имплантировали Saki-1 клетки. В день 11 животных разделяли на группы со средним размером опухоли 100 мм³ и затем обрабатывали одной дозой содержащего камптотецин ADC при 10 мг/кг. Животных оценивали на размер опухоли и прижизненные признаки

заболевания в ходе исследования.

[0019] Фиг. 12 представляет график, показывающий активность выбранных содержащих камптотецин ADC в модели ксенотрансплантата RCC у бестимусных мышей.

[0020] Фиг. 13 представляет график и таблицу, иллюстрирующие стабильность в плазме выбранных содержащих камптотецин ADC в мышинной модели.

[0021] Фиг. 14 показывает дополнительные результаты, полученные в модели наблюдаемого подкожного ксенотрансплантата опухоли Karpas 299/Karpas299-BVR анапластической крупноклеточной лимфомы при обработке содержащими камптотецин ADC.

[0022] Фиг. 15 показывает неожиданную стабильность конъюгатов камптотецина, в которых конъюгация происходит через C20 гидроксигруппу, являющуюся заместителем в лактоновом кольце.

Подробное описание изобретения

Определения

[0023] Если не указано иное, следующие термины и фразы, как они используются в настоящей заявке, имеют следующие значения. Когда в настоящей заявке используются торговые названия, торговое название включает состав препарата, непатентованный препарат и активный фармацевтический ингредиент(ингредиенты) продукта с таким торговым названием, если в контексте не указано иное.

[0024] Термин “антитело” в контексте настоящей заявки используется в самом широком смысле и, в частности, охватывает интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, моноспецифические антитела, мультиспецифические антитела (*например*, биспецифические антитела) и фрагменты антител, которые демонстрируют желаемую биологическую активность. Нативная форма антитела представляет собой тетрамер и состоит из двух идентичных пар цепей иммуноглобулинов, при этом каждая пара имеет одну легкую цепь и одну тяжелую цепь. В каждой паре переменные области легкой и тяжелой цепи (V_L и V_H) вместе преимущественно ответственны за связывание с антигеном. Переменные домены легкой цепи и тяжелой цепи состоят из каркасной области, прерываемой тремя гиперпеременными областями, также называемыми “определяющими комплементарность областями” или “CDR.” Константные области могут распознаваться иммунной системой и взаимодействовать с ней. (см., *например*, Janeway *et al.*, 2001, *Immunol. Biology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York). Антитело может быть любого типа (*например*, IgG, IgE, IgM, IgD, и IgA), класса (*например*, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ и IgA₂) или их подкласса. Антитело может происходить от любого подходящего вида. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет человеческое или мышинное происхождение. Антитело может быть, например, человеческим, гуманизированным или химерным.

[0025] Термин “моноклональное антитело” в контексте настоящей заявки относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, *т.е.* индивидуальные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за

исключением возможных природных мутаций, которые могут присутствовать в минорных количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифическими, направленными против одного антигенного сайта. Определение “моноклональный” указывает на характер антитела, которое получено из по существу гомогенной популяции антител, и его не следует рассматривать как требующий получения антитела каким-либо конкретным способом.

[0026] “Интактное антитело” является таким, которое включает антиген-связывающую переменную область, а также а константный домен легкой цепи (C_L) и константные домены тяжелой цепи, C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} и C_{H4} , в зависимости от класса антитела. Константные домены могут представлять собой константные домены нативной последовательности (*например*, константные домены человеческой нативной последовательности) или их вариант аминокислотной последовательности.

[0027] “Фрагмент антитела” включает часть интактного антитела, включающую его антиген-связывающую или переменную область. Примеры фрагментов антител включают Fab, Fab', F(ab')₂, и Fv фрагменты, диатела, триатела, тетратела, линейные антитела, одноцепочечные молекулы антител, scFv, scFv-Fc, мультиспецифические фрагменты антител, образованные из фрагмента(фрагментов) антитела, фрагмент(фрагменты), полученный с использованием библиотеки экспрессии Fab, или эпитоп-связывающие фрагменты любых из вышеперечисленных, которые иммуноспецифически связываются с антигеном-мишенью (*например*, антигеном раковой клетки, вирусным антигеном или микробным антигеном).

[0028] “Антиген” представляет собой молекулу, с которой специфически связывается антитело.

[0029] Термины “специфическое связывание” и “специфически связывается” означают, что антитело или производное антитела будет связываться высокоселективным образом с его соответствующим эпитопом антигена-мишени, а не с множеством других антигенов. Обычно антитело или производное антитела связывается с аффинностью по меньшей мере около 1×10^{-7} М, предпочтительно от 10^{-8} М до 10^{-9} М, 10^{-10} М, 10^{-11} М или 10^{-12} , и связывается с предварительно определенным антигеном со сродством, которое по меньшей мере в два раза больше, чем его сродство к связыванию с неспецифическим антигеном (*например*, BSA, казеин), отличным от предварительно определенного антигена или близкородственного антигена.

[0030] Термин “ингибирует” или “ингибирование” означает уменьшение на измеряемое количество или полное предотвращение.

[0031] Термин “терапевтически эффективное количество” относится к количеству конъюгата, эффективному для лечения заболевания или расстройства у млекопитающего. В случае рака терапевтически эффективное количество конъюгата может снизить количество раковых клеток; уменьшить размер опухоли; ингибировать (т.е. замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; подавлять (то есть до некоторой степени замедлять и

предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли; подавлять до некоторой степени рост опухоли; и/или облегчать до некоторой степени один или несколько симптомов, связанных с раком. В той степени, в которой лекарственное средство может ингибировать рост и/или убивать существующие раковые клетки, оно может быть цитостатическим и/или цитотоксическим. Для лечения рака эффективность можно, например, измерить путем оценки времени до прогрессирования заболевания (TTP) и/или определения частоты ответа (RR).

[0032] Термин “существенный” или “по существу” относится к большей части, *т.е.* >50% популяции, смеси или образца, предпочтительно больше чем 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% популяции.

[0033] Термин “цитотоксическая активность” относится к убивающему клетки эффекту лекарственного средства или Конъюгата Камптотецина, или внутриклеточного метаболита Конъюгата Камптотецина. Цитотоксическая активность может быть выражена как IC₅₀ значение, которое представляет собой концентрацию (молярную или массовую) на единицу объема, при которой половина клеток выживает.

[0034] Термин “цитостатическая активность” относится к антипролиферативному эффекту лекарственного средства или Конъюгата Камптотецина, или внутриклеточного метаболита Конъюгата Камптотецина.

[0035] Термин “цитотоксическое средство” в контексте настоящей заявки относится к веществу, которое обладает цитотоксической активностью и вызывает разрушение клеток. Термин предназначен для включения химиотерапевтических средств и токсинов, таких как низкомолекулярные токсины или ферментативно активные токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения, включая их синтетические аналоги и производные.

[0036] Термин “цитостатическое средство” в контексте настоящей заявки относится к веществу, которое ингибирует функцию клеток, включая рост или размножение клеток. Цитостатические средства включают ингибиторы, такие как ингибиторы белков, например ингибиторы ферментов. Цитостатические средства обладают цитостатической активностью.

[0037] Термины “рак” и “раковый” относятся или описывают физиологическое состояние или расстройство у млекопитающих, которое обычно характеризуется нерегулируемым ростом клеток. “Опухоль” включает одну или несколько раковых клеток.

[0038] Термин “аутоиммунное заболевание” в контексте настоящей заявки относится к заболеванию или расстройству, возникающему из собственных тканей или белков индивидуума и направленному против них.

[0039] “Пациент” в контексте настоящей заявки относится к субъекту, которому вводят Конъюгат Камптотецина по настоящему изобретению. Пациент включает человека, крысу, мышь, морскую свинку, приматов, не относящихся к человеку, свинью, козу, корову, лошадь, собаку, кошку, птицу и домашнюю птицу, но не ограничивается этим. Как правило, пациентом является крыса, мышь, собака, человек или примат, не являющийся человеком,

чаще всего человек.

[0040] Термины “лечить” или “лечение”, если иное не указано в контексте, относятся к терапевтическому лечению и профилактике, целью которых является ингибирование или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического изменения или расстройства, такого как развитие или распространение рака. Для целей настоящего изобретения полезные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются этим, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение состояния болезни и ремиссию (частичную или полную), независимо от того, является ли это обнаруживаемым или необнаружимым. “Лечение” также может означать пролонгирование выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если лечение не проводится. Субъекты, нуждающиеся в лечении, включают тех, кто уже имеет состояние или расстройство, а также тех, кто имеет предрасположенность к этому состоянию или расстройству.

[0041] В контексте рака термин “лечение” включает любое или все из: уничтожение опухолевых клеток; ингибирование роста опухолевых клеток, раковых клеток или опухоли; ингибирование репликации опухолевых клеток или раковых клеток, уменьшение общей опухолевой нагрузки или уменьшение количества раковых клеток и улучшение одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием.

[0042] В контексте аутоиммунного заболевания термин “лечение” включает любое или все из следующего: ингибирование репликации клеток, связанных с аутоиммунным болезненным состоянием, включая, но не ограничиваясь этим, клетки, которые продуцируют аутоиммунные антитела, уменьшение нагрузки аутоиммунных антител и облегчение одного или нескольких симптомов аутоиммунного заболевания.

[0043] “Соединение” в контексте настоящей заявки означает и охватывает химическое соединение как таковое, названное или представленное структурой, и его солевую форму (формы), независимо от того, указаны ли они явно или нет, если только контекст явно не показывает, что такие солевые формы должны быть исключены. Термин “соединение” также включает сольватированные формы соединения, в которых растворитель нековалентно связан с соединением или обратимо ковалентно связан с соединением, например, когда карбонильная группа соединения гидратируется с образованием гем-диола. Формы сольватов включают формы самого соединения и его солевую форму (формы) и включают гемисольваты, моносольваты, дисольваты, включая гидраты; и когда соединение может быть связано с двумя или более молекулами растворителя, две или более молекулы растворителя могут быть одинаковыми или разными.

[0044] В некоторых случаях соединение по изобретению будет включать явную ссылку на одну или несколько из вышеуказанных форм, например, соли и сольваты, что не подразумевает какую-либо твердую форму соединения; однако эта ссылка предназначена только для акцентирования и не должна толковаться как исключая любые другие

формы, указанные выше. Кроме того, если не делается явной ссылки на соль и/или сольватированную форму соединения или композицию конъюгата лиганд-лекарственное средство, это упущение не следует истолковывать как исключающее форму(формы) соли и/или сольвата соединения или конъюгата, если только из контекста явно не следует, что такие формы соли и/или сольвата должны быть исключены.

[0045] Фраза "его соль" в контексте настоящей заявки относится к солевой форме соединения (например, лекарственного средства, соединения Лекарственное средство-Линкер или конъюгата лиганд-лекарственное средство). Солевая форма соединения представляет собой одну или несколько форм внутренних солей и/или предполагает включение другой молекулы, такой как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоион в солевой форме соединения обычно представляет собой органическую или неорганическую составляющую, которая стабилизирует заряд исходного соединения. Солевая форма соединения имеет в своей структуре один или более чем один заряженный атом. В случаях, когда несколько заряженных атомов являются частью солевой формы, присутствует несколько противоионов и/или несколько заряженных противоионов. Следовательно, солевая форма соединения обычно имеет один или несколько заряженных атомов, соответствующих атомам несоевой формы соединения, и один или несколько противоионов. В некоторых аспектах несоевая форма соединения содержит по меньшей мере одну аминокгруппу или другую основную группу, и, соответственно, в присутствии кислоты получают кислотно-аддитивную соль с основной группой. В других аспектах несоевая форма соединения содержит по меньшей мере одну карбоновокислотную группу или другую кислотную группу, и, соответственно, в присутствии основания получают карбоксилат или другую анионную группу. Примеры солей включают, но не ограничиваются этим, сульфат, трифторацетат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкурокат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (*m.e.* 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)).

[0046] Фармацевтически приемлемая соль представляет собой солевую форму соединения, которая подходит для введения субъекту, как описано в настоящей заявке, и в некоторых аспектах включает противокатионы или противоанионы, как описано в Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002.

[0047] Линкерный Компонент представляет собой бифункциональную группу, которая соединяет камптотетин с лигандным компонентом в Конъюгате Камптотетина. Линкерные компоненты по настоящему изобретению содержат несколько компонентов (например, Удлиняющий Компонент, который в некоторых вариантах осуществления будет иметь основную часть; Соединительный Компонент, который может присутствовать или отсутствовать; Параллельный Соединительный Компонент, который также может

присутствовать или отсутствовать; Отщепляемый Линкер; и Спейсерный Компонент, который также может присутствовать или отсутствовать).

[0048] “ПЭГ”, “ПЭГ группа” или “полиэтиленгликоль” в контексте настоящей заявки представляет собой органический фрагмент, состоящий из повторяющихся этиленокси субъединиц, и может быть полидисперсным, монодисперсным или дискретным (т.е. имеющим дискретное количество этиленокси субъединиц). Полидисперсные ПЭГ представляют собой гетерогенную смесь размеров и молекулярных масс, тогда как монодисперсные ПЭГ типично очищены из гетерогенных смесей и поэтому имеют одну длину цепи и молекулярную массу. Предпочтительные ПЭГ фрагменты представляют собой дискретные ПЭГ, соединения, которые синтезируются поэтапно, а не посредством процесса полимеризации. Дискретные ПЭГ представляют собой одну молекулу с определенной и указанной длиной цепи.

[0049] ПЭГ фрагмент, представленный в настоящей заявке, включает одну или несколько полиэтиленгликольных цепей, каждая из которых состоит из одной или нескольких этиленокси субъединиц, ковалентно связанных друг с другом. Полиэтиленгликольные цепи могут быть связаны друг с другом, например, в линейной, разветвленной или звездообразной конфигурации. Как правило, по меньшей мере одну из полиэтиленгликольных цепей перед включением в Конъюгат Камптотецина дериватизируют на одном конце алкильной группой, замещенной электрофильной группой, для ковалентного присоединения к азоту карбамата метиленкарбаматного звена (т.е. представляет собой пример R). Обычно концевую этиленокси субъединицу в каждой полиэтиленгликольной цепи, не участвующую в ковалентном присоединении к остальной части Линкерного Компонента, модифицируют с использованием ПЭГ-кэппирующей группы, типично необязательно замещенного алкила, такого как $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$. Предпочтительный ПЭГ фрагмент имеет одну полиэтиленгликольную цепь с 4-24 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ субъединицами, ковалентно присоединенными последовательно, и заканчивающейся на одном конце ПЭГ-кэппирующей группой.

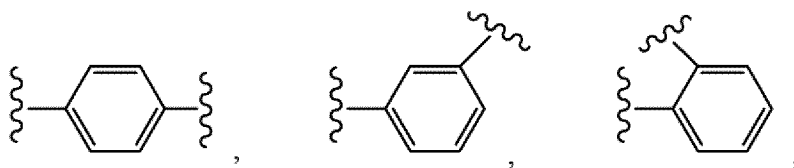
[0050] Если не указано иное, термин “алкил”, как таковой или как часть другого термина, относится к замещенному или незамещенному, линейному или разветвленному, насыщенному или ненасыщенному углеводороду, имеющему указанное количество атомов углерода (*например*, “ $-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкил” или “ $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ ” алкил относятся к алкильной группе, имеющей 1-8 или 1-10 атомов углерода, соответственно). Когда количество атомов углерода не указано, алкильная группа имеет от 1 до 8 атомов углерода. Репрезентативные линейный “ $-\text{C}_1-\text{C}_8$ алкильные” группы включают, но не ограничиваются этим, -метил, -этил, -н-пропил, -н-бутил, -н-пентил, -н-гексил, -н-гептил и -н-октил; при этом разветвленные $-\text{C}_3-\text{C}_8$ алкилы включают, но не ограничиваются этим, -изопропил, -*втор*-бутил, -изобутил, -*трет*-бутил, -изопентил, и -2-метилбутил; ненасыщенные $-\text{C}_2-\text{C}_8$ алкилы включают, но не ограничиваются этим, -винил, -аллил, -1-бутенил, -2-бутенил, -изобутиленил, -1-пентенил, -2 пентенил, -3-метил-1-бутенил, -2 метил-2-бутенил, -2,3 диметил-2-бутенил, -1-гексил, 2-гексил, -3-гексил, -ацетиленил, -пропинил, -1 бутинил, -2 бутинил, -1 пентинил, -2 пентинил

и -3-метил-1-бутирил. Иногда алкильная группа незамещена. Алкильная группа может быть замещена одной или несколькими группами. В других аспектах алкильная группа будет насыщенной.

[0051] Если не указано иное, "алкилен", как таковой или как часть другого термина, относится к замещенному или незамещенному насыщенному, разветвленному или линейному углеводородному радикалу или циклическому углеводородному радикалу с указанным числом атомов углерода, обычно 1-10 атомов углерода, и имеющему два одновалентных радикальных центра, образованных удалением двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходного алкана. Типичные алкиленовые радикалы включают, но не ограничиваются этим: метилен ($-\text{CH}_2-$), 1,2-этилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,3-пропилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-бутилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) и т.п. В предпочтительных аспектах алкилен представляет собой углеводород с разветвленной или прямой цепью (т.е. он не является циклическим углеводородом).

[0052] Если не указано иное, "арил", как таковой или как часть другого термина, означает замещенный или незамещенный одновалентный карбоциклический ароматический углеводородный радикал с указанным числом атомов углерода, обычно 6-20 атомов углерода, полученный удалением одного атома водорода от одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы. Некоторые арильные группы представлены в иллюстративных структурах как "Ar". Типичные арильные группы включают, но не ограничиваются этим, радикалы, полученные из бензола, замещенного бензола, нафталина, антрацена, бифенила и т.п. Примером арильной группы является фенильная группа.

[0053] Если не указано иное, "арилен", как таковой или как часть другого термина, представляет собой арильную группу, как определено выше, которая имеет две ковалентные связи (т.е. она двухвалентна) и может находиться в орто-, мета- или пара-ориентации, как показано в следующих структурах, с фенилом в качестве иллюстративной группы:



[0054] Если не указано иное, "C₃-C₈ гетероцикл", как таковой или как часть другого термина, относится к одновалентной замещенной или незамещенной ароматической или неароматической моноциклической или бициклической кольцевой системе, содержащей от 3 до 8 атомов углерода (также указанных как кольцевые члены) и один-четыре гетероатома в качестве кольцевых членов, независимо выбранных из N, O, P или S, и полученной путем удаления одного атома водорода от кольцевого атома исходной кольцевой системы. Один или несколько N, C или S атомов в гетероцикле могут быть окислены. Кольцо, которое включает гетероатом, может быть ароматическим или неароматическим. Гетероциклы, в

которых все кольцевые атомы вовлечены в ароматичность, указаны как гетероарилы и иначе называются гетерокарбоциклами.

[0055] Если не указано иное, гетероцикл присоединен к его боковой группе по любому гетероатому или атому углерода, что приводит к стабильной структуре. Таким образом, гетероарил может быть связан через ароматический углерод его ароматической кольцевой системы, называемый С-связанным гетероарилом, или через не связанный двойной связью атом азота (т.е. не =N-) в его ароматической кольцевой системе, который называют N-связанным гетероарилом. Таким образом, азот-содержащие гетероциклы могут быть С-связанными или N-связанными и включать пиррольные фрагменты, такие как пиррол-1-ил (N-связанный) и пиррол-3-ил (С-связанный), и имидазольные фрагменты, такие как имидазол-1-ил и имидазол-3-ил (оба N-связанные), а также имидазол-2-ил, имидазол-4-ил и имидазол-5-ил фрагменты (которые все являются С-связанными).

[0056] Если не указано иное, “С₃-С₈ гетероарил,” представляет собой ароматической С₃-С₈ гетероцикл, в котором нижний индекс обозначает общее количество атомов углерода в циклической кольцевой системе гетероцикла или общее количество ароматических атомов углерода ароматического кольцевой системы гетероарила и не подразумевает размер кольцевой системы или наличие или отсутствие конденсации колец. Типичные примеры гетероцикла С₃-С₈ включают, но не ограничиваются этим, пирролидинил, азетидинил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, бензофуранил, бензотиофен, индолил, бензопиразолил, пирролил, тиофенил (тиофенил), фуранил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, пиримидинил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил, изотиазолил и изоксазолил.

[0057] Если определенно указано, размер кольцевой системы гетероцикла или гетероарила указывается общим числом атомов в кольце. Например, обозначение как 5- или 6-членный гетероарил указывает общее количество ароматических атомов (т.е. 5 или 6) в гетероароматической кольцевой системе гетероарила, но не подразумевает количество ароматических гетероатомов или ароматических атомов углерода в этом кольце. система. Конденсированные гетероарилы явно указаны или подразумеваются контекстом как таковые и обычно обозначаются числом ароматических атомов в каждом ароматическом кольце, которые конденсируются вместе, образуя конденсированную гетероароматическую кольцевую систему. Например, 5,6-членный гетероарил представляет собой ароматическое 5-членное кольцо, конденсированное с ароматическим 6-членным кольцом, в котором одно или оба кольца имеют ароматический гетероатом(гетероатомы) или где гетероатом является общим между двумя кольцами.

[0058] Гетероцикл, конденсированный с арилом или гетероарилом таким образом, что гетероцикл остается неароматическим и является частью более крупной структуры через присоединение неароматической части конденсированной кольцевой системы, является примером необязательно замещенного гетероцикла, в котором гетероцикл замещен путем конденсации кольца с арилом или гетероарилом. Аналогичным образом, арил или гетероарил, конденсированный с гетероциклом или карбоциклом, который

является частью более крупной структуры посредством присоединения ароматической части конденсированной кольцевой системы, является примером необязательно замещенного арила или гетероцикла, в котором арил или гетероцикл замещен путем конденсации кольца с гетероциклом или карбоциклом.

[0059] Если не указано иное, “С₃-С₈ гетероцикло”, как таковой или как часть другого термина, относится к С₃-С₈ гетероциклическому фрагменту, определенному выше, где один из атомов водорода гетероцикла замещен связью (т.е. он является двухвалентным). Если не указано иное, “С₃-С₈ гетероарилен”, как таковой или как часть другого термина, относится к С₃-С₈ гетероарильной группе, определенной выше, где один из атомов водорода гетероарильной группы замещен связью (т.е. он является двухвалентным).

[0060] Если не указано иное, “С₃-С₈ карбоцикл”, как таковой или как часть другого термина, представляет собой 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное одновалентное замещенное или незамещенное, насыщенное или ненасыщенное неароматическое моноциклическое или бициклическое карбоциклическое кольцо, полученное путем удаления одного атома водорода от кольцевого атома исходной кольцевой системы. Репрезентативные -С₃-С₈ карбоциклы включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, цикlopентадиенил, циклогексил, циклогексенил, 1,3-циклогексадиенил, 1,4-циклогексадиенил, циклогептил, 1,3-циклогептадиенил, 1,3,5-циклогептатриенил, циклооктил и циклооктадиенил.

[0061] Если не указано иное, “С₃-С₈ карбоцикло”, как таковой или как часть другого термина, относится к С₃-С₈ карбоциклической группе, определенной выше, где еще один из атомов водорода карбоциклической группы замещен связью (т.е. он является двухвалентным).

[0062] Если не указано иное, термин "гетероалкил," как таковой или в комбинации с другим термином, означает, если не указано иное, стабильный углеводород с прямой или разветвленной цепью или их комбинации, полностью насыщенный или содержащий от 1 до 3 степеней ненасыщенности, состоящий из указанного количества атомов углерода и одного-десяти, предпочтительно одного-трех, гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N, Si и S, и где атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а гетероатом азота, необязательно, может быть кватернизованным. Гетероатом(гетероатомы) O, N и S могут быть размещены в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в положении, в котором алкильная группа присоединена к остальной части молекулы. Гетероатом Si может быть размещен в любом положении гетероалкильной группы, включая положение, в котором алкильная группа присоединена к остальной части молекулы.

[0063] Примеры включают -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-O-CH₃, и -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. До двух гетероатомов могут быть последовательно расположены, например, -CH₂-NH-OCH₃ и -CH₂-O-Si(CH₃)₃. Типично, С₁-С₄ гетероалкил или гетероалкилен содержит 1-4 атома углерода и 1 или 2 гетероатома, а С₁-С₃ гетероалкил или гетероалкилен содержит 1-3 атома углерода и

1 или 2 гетероатома. В некоторых аспектах гетероалкил или гетероалкилен является насыщенным.

[0064] Если не указано иное, термин "гетероалкилен", как таковой или в комбинации с другим термином, означает двухвалентную группу, образованную из гетероалкила (как обсуждается выше), такую как $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Что касается гетероалкиленовых групп, гетероатомы также могут занимать любой или оба конца цепи. Кроме того, что касается алкиленовых и гетероалкиленовых связывающих групп, ориентация связывающей группы не подразумевается.

[0065] Если не указано иное, "аминоалкил", как таковой или в комбинации с другим термином, означает гетероалкил, в котором алкильный фрагмент, как определено выше, замещен аминами, алкиламинами, диалкиламинами или циклоалкиламинами группой. Примеры неограничивающих аминоалкилов включают $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и, кроме того, включают разветвленные соединения, такие как $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}_2$ в (R) - или (S) - конфигурации. Альтернативно, аминоалкил представляет собой алкильный фрагмент, группу или заместитель, как определено выше, где sp^3 углерод, отличный от радикального углерода, замещен аминами или алкиламинами группой, где его sp^3 азот замещает sp^3 углерод алкила, при условии, что остается по меньшей мере один sp^3 углерод. Когда аминоалкильный фрагмент указан в качестве заместителя более крупной структуры или другого фрагмента, аминоалкил ковалентно присоединен к структуре или фрагменту через углеродный радикал алкильного фрагмента аминоалкила.

[0066] Если не указано иное "алкиламино" и "циклоалкиламино", как таковой или в комбинации с другим термином, означают алкильный или циклоалкильный радикал, как описано выше, где радикальный углерод алкильного или циклоалкильного радикала был заменен азотным радикалом, при условии, что остается по меньшей мере один sp^3 углерод. В тех случаях, когда алкиламино замещен по своему азоту другим алкильным фрагментом, полученный замещенный радикал иногда называют диалкиламино фрагментом, группой или заместителем, где алкильные фрагменты, замещающие азот, выбраны независимо.

[0067] Типичные и неограничивающие аминами, алкиламинами и диалкиламинами заместители включают заместители, имеющие структуру $-\text{N}(\text{R}')_2$, где R' в этих примерах независимо выбран из водорода или C_{1-6} алкила, обычно водорода или метила, тогда как в циклоалкиламинах, которые включены в гетероциклоалкилы, оба R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо. Когда оба R' представляют собой водород или алкил, фрагмент иногда описывается как первичная аминогруппа и третичная аминогруппа, соответственно. Когда один R' представляет собой водород, а другой представляет собой алкил, тогда этот фрагмент иногда описывают как вторичную аминогруппу. Первичные и вторичные алкиламино фрагменты более реакционноспособны как нуклеофилы по отношению к карбонил-содержащим электрофильным центрам, тогда как третичные амины являются более основными.

[0068] "Замещенный алкил" и "замещенный арил" означают алкил и арил,

соответственно, в котором один или несколько атомов водорода, типично один, каждый независимо замещен заместителем. Типичные заместители включают, но не ограничиваются этим, $-X$, $-R'$, $-OH$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-N(R')_3$, $=NR'$, $-CX_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR'C(=O)R'$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)N(R')_2$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NR'$, $-S(=O)R'$, $-OP(=O)(OR')_2$, $-P(=O)(OR')_2$, $-PO_3^-$, PO_3H_2 , $-C(=O)R'$, $-C(=S)R'$, $-CO_2R'$, $-CO_2^-$, $-C(=S)OR'$, $-C(=O)SR'$, $-C(=S)SR'$, $-C(=O)N(R')_2$, $-C(=S)N(R')_2$, и $-C(=NR)N(R')_2$, где каждый X независимо выбран из группы, состоящей из галогена: $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$; и где каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, $-C_1-C_{20}$ алкила, $-C_6-C_{20}$ арила, $-C_3-C_{14}$ гетероцикла, защитной группы и пролекарственного фрагмента.

[0069] Более типично, заместители выбраны из группы, состоящей из $-X$, $-R'$, $-OH$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-N(R')_3$, $=NR'$, $-NR'C(=O)R'$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)N(R')_2$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NR'$, $-S(=O)R'$, $-C(=O)R'$, $-C(=S)R'$, $-C(=O)N(R')_2$, $-C(=S)N(R')_2$ и $-C(=NR)N(R')_2$, где каждый X независимо выбран из группы, состоящей из $-F$ и $-Cl$, или выбран из группы, состоящей из $-X$, $-R'$, $-OH$, $-OR'$, $-N(R')_2$, $-N(R')_3$, $-NR'C(=O)R'$, $-C(=O)N(R')_2$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NR'$, $-S(=O)R'$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)N(R')_2$, $-C(=NR)N(R')_2$, защитной группы и пролекарственного фрагмента, где каждый X представляет собой $-F$; и где каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_1-C_{20}$ алкила, $-C_6-C_{20}$ арила, $-C_3-C_{14}$ гетероцикла, защитной группы и пролекарственного фрагмента.

[0070] В некоторых аспектах алкильный заместитель выбран из группы, состоящей из $-N(R')_2$, $-N(R')_3$ и $-C(=NR)N(R')_2$, где R' выбран из группы, состоящей из водорода и $-C_1-C_{20}$ алкила. В других аспектах, алкил замещен рядом этиленокси групп с образованием ПЭГ группы. Группы алкилен, карбоцикл, карбоцикло, арилен, гетероалкил, гетероалкилен, гетероцикл, гетероцикло, гетероарил и гетероарилен, описанные выше, также могут быть подобным образом замещенными.

[0071] “Защитная группа” в контексте настоящей заявки означает группу, которая предотвращает или снижает способность атома или функциональной группы, с которой она связана, участвовать в нежелательных реакциях. Типичные защитные группы для атомов или функциональных групп приведены в Greene (1999), «PROTECTIVE GROUP IN ORGANIC SYNTHESIS, 3RD ED.», Wiley Interscience. В некоторых случаях используются защитные группы для гетероатомов, таких как кислород, сера и азот, чтобы минимизировать или избежать их нежелательных реакций с электрофильными соединениями. В других случаях защитная группа используется для уменьшения или устранения нуклеофильности и/или основности незащищенного гетероатома. Неограничивающие примеры защищенного кислорода представлены как $-OR^{PR}$, где R^{PR} представляет собой защитную группу для гидроксила, где гидроксил обычно защищен в виде сложного эфира (например, ацетата, пропионата или бензоата). Другие защитные группы для гидроксила избегают влияния на нуклеофильность металлоорганических реагентов или других высокоосновных реагентов, где гидроксил обычно защищен как простой эфир, включая алкиловые или гетероциклоалкиловые эфиры (например, метил- или тетрагидропираниловые эфиры), алкоксиметилловые эфиры (например,

метоксиметилловый или этоксиметилловые эфиры), необязательно замещенные ариловые эфиры и силиловые эфиры (например, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), трет-бутилдиметилсилил (TBS/TBDMS), триизопропилсилил (TIPS) и [2-(триметилсилил)этокси]-метилсилил (SEM)). Азот-защитные группы включают группы для первичных или вторичных аминов, как в $-NHR^{PR}$ или $-N(R^{PR})_2$, где по меньшей мере один из R^{PR} представляет собой защитную группу для атома азота, или оба R^{PR} вместе составляют защитную группу.

[0072] Защитная группа является подходящей, когда она способна предотвратить или избежать нежелательных побочных реакций или преждевременной потери защитной группы в условиях реакции, необходимых для осуществления желаемого химического преобразования в другом месте молекулы и во время очистки вновь образованной молекулы, когда это необходимо, и может удаляться в условиях, которые не оказывают негативного влияния на структуру или стереохимическую целостность этой вновь образованной молекулы. В качестве примера, а не ограничения, подходящая защитная группа может включать группы, описанные ранее для защиты функциональных групп. Подходящей защитной группой иногда является защитная группа, используемая в реакциях сочетания пептидов.

[0073] “Ароматический спирт”, как таковой или как часть более крупной структуры, относится к ароматической кольцевой системе, замещенной гидроксильной функциональной группой -ОН. Таким образом, ароматический спирт относится к любому арильному, гетероарильному, ариленовому и гетероариленовому фрагменту, как описано выше, имеющему гидроксильную функциональную группу, связанную с ароматическим углеродом его ароматической кольцевой системы. Ароматический спирт может быть частью более крупного фрагмента, например, когда его ароматическая кольцевая система является заместителем этого фрагмента, или может быть встроен в более крупный фрагмент путем конденсации колец и, необязательно, может быть замещен группами, как описано выше, включая один или несколько других гидроксильных заместителей. Фенольный спирт представляет собой ароматический спирт, имеющий фенольную группу в качестве ароматического кольца.

[0074] “Алифатический спирт”, как таковой или как часть более крупной структуры, относится к фрагменту, имеющему неароматический углерод, связанный с гидроксильной функциональной группой -ОН. Углерод, несущий гидроксигруппу, может быть незамещенным (например, метиловый спирт) или может иметь один, два или три необязательно замещенных разветвленных или неразветвленных алкильных заместителя с образованием первичного спирта, или вторичного, или третичного алифатического спирта в линейной или циклической структуре. Когда он является частью более крупной структуры, спирт может быть заместителем этой структуры за счет связывания через углерод, несущий гидроксил, через углерод алкила или другого фрагмента, как описано выше, с этим несущим гидроксил углеродом, или через заместитель этого алкила или другого фрагмента. Алифатический спирт предполагает неароматическую циклическую

структуру (т.е. карбоциклы и гетерокарбоциклы, необязательно замещенные), в которой гидроксильная функциональная группа связана с неароматическим углеродом его циклической кольцевой системы.

[0075] “Арилалкил” или “гетероарилалкил” в контексте настоящей заявки означает заместитель, фрагмент или группу, где арильный фрагмент связан с алкильным фрагментом, т.е. арил-алкил-, где алкильная и арильная группы такие, как описано выше, например, $C_6H_5-CH_2-$ или $C_6H_5-CH(CH_3)CH_2-$. Арилалкил или гетероарилалкил связан с более крупной структурой или фрагментом через sp^3 углерод его алкильного фрагмента.

[0076] “Электроноакцепторная группа” в контексте настоящей заявки означает функциональную группу или электроотрицательный атом, который отводит электронную плотность от атома, с которым он связан, индуктивно и/или через резонанс, в зависимости от того, что является более доминирующим (т.е. функциональная группа или атом может быть электроноакцепторным индуктивно, но в целом может быть электронодонорным через резонанс) и имеет тенденцию к стабилизации анионов или богатых электронами фрагментов. Электроноакцепторный эффект обычно передается индуктивно, хотя и в ослабленной форме, другим атомам, присоединенным к связанному атому, который электроноакцепторная группа (EWG) сделала электроно-дефицитным, таким образом влияя на электрофильность более удаленного реактивного центра. Типичные электроноакцепторные группы включают, но не ограничиваются этим, $-C(=O)$, $-CN$, $-NO_2$, $-CX_3$, $-X$, $-C(=O)OR'$, $-C(=O)N(R')_2$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)X$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2OR'$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')_2$, $-P(=O)(OR')_2$, $-P(=O)(CH_3)NHR'$, $-NO$, $-N(R')_3^+$, где X представляет собой $-F$, $-Br$, $-Cl$ или $-I$, и R' в некоторых аспектах в каждом случае независимо выбран из группы, включающие водород и C_{1-6} алкил, и некоторые O -связанные фрагменты, как описано в настоящей заявке, такие как ацилокси.

[0077] Типичные EWG могут также включать арильные группы (например, фенил) в зависимости от замещения и некоторые гетероарильные группы (например, пиридин). Таким образом, термин “электроноакцепторные группы” также включает арилы или гетероарилы, которые дополнительно замещены электроноакцепторными группами. Обычно электроноакцепторные группы на арилах или гетероарилах представляют собой $-C(=O)$, $-CN$, $-NO_2$, $-CX_3$ и $-X$, где независимо выбранный X представляет собой галоген, обычно $-F$ или $-Cl$. В зависимости от их заместителей алкильный фрагмент также может быть электроноакцепторной группой.

[0078] “Способность группы к удалению” относится к способности соединения, содержащего спирт, тиол, амин или амид, соответствующего камптотецину в Конъюгате Камптотецина, высвободиться из конъюгата в виде свободного лекарственного средства после активации саморасщепляющего события в конъюгате. Это высвобождение может быть изменчивым без положительного эффекта метиленкарбаматного звена, к которому присоединен его камптотецин (т.е. когда камптотецин непосредственно присоединен к саморазрасщепляющемуся фрагменту и не имеет промежуточного метиленкарбаматного звена). Хорошими отщепляемыми группами обычно являются слабые основания, и чем

более кислая функциональная группа, которая удаляется из таких конъюгатов, тем слабее основание в конъюгате. Таким образом, способность отщепляемой группы свободного лекарственного средства, содержащего спирт, тиол, амин или амид, из камптотецина будет связана с pK_a функциональной группы лекарственного средства, которая удаляется из конъюгата в случаях, когда метиленкарбаматное звено (т.е. в котором камптотетин непосредственно присоединен к саморасщепляющемуся фрагменту) не используется. Таким образом, более низкое значение pK_a для этой функциональной группы повысит ее способность как отщепляемой группы. Хотя другие факторы могут способствовать высвобождению свободного лекарственного средства из конъюгатов, не обладая преимуществом метиленкарбаматного звена, обычно лекарственное средство, имеющее функциональную группу с более низким значением pK_a , как правило, будет лучшей отщепляемой группой, чем лекарственное средство, присоединенное через функциональную группу с более высоким значением pK_a . Другое соображение заключается в том, что функциональная группа, имеющая слишком низкое значение pK_a , может привести к неприемлемому профилю активности из-за преждевременной потери камптотецина в результате спонтанного гидролиза. Для конъюгатов, использующих метиленкарбаматное звено, при саморасщеплении образуется общая функциональная группа (т.е. карбаминовая кислота), имеющая значение pK_a , которое обеспечивает эффективное высвобождение свободного лекарственного средства без неприемлемой потери камптотецина.

[0079] “Сукцинимидный фрагмент” в контексте настоящей заявки относится к органическому фрагменту, состоящему из сукцинимидной кольцевой системы, которая присутствует в одном типе Удлиняющего Компонента (Z), который обычно дополнительно состоит из алкилен-содержащего фрагмента, связанного с азотом имида этой кольцевой системы. Сукцинимидный фрагмент обычно является результатом присоединения по Михаэлю сульфгидрильной группы Лигандного Компонента к малеимидной кольцевой системе предшественника Удлиняющего Компонента (Z'). Таким образом, сукцинимидный фрагмент состоит из тиио-замещенной сукцинимидной кольцевой системы, и, когда он присутствует в Конъюгате Камптотецина, азот его имида замещен остальной частью Линкерного Компонента Конъюгата Камптотецина и необязательно замещен заместителем (заместителями), который присутствовал на малеимидной кольцевой системе Z'.

[0080] “Группа амида кислоты” в контексте настоящей заявки относится к относится к янтарной кислоте, имеющей амидный заместитель, который образуется в тиио-замещенной сукцинимидной кольцевой системе сукцинимидного фрагмента, претерпевшего разрыв одной из своих связей карбонил-азот в результате гидролиза. Гидролиз, приводящий к образованию группы амида янтарной кислоты, обеспечивает меньшую вероятность того, что Линкерный Компонент может преждевременно потерять Лигандный Компонент, с которым он связан, из-за удаления антителио-тиозаместителя. Ожидается, что гидролиз сукцинимидной кольцевой системы тиио-замещенного сукцинимидного фрагмента приведет к получению региохимических изомеров амидов кислот, которые обусловлены различиями

в реакционной способности двух карбонильных углеродов сукцинимидной кольцевой системы, что связано, по меньшей мере частично, с любым заместителем, присутствующим в малеимидной кольцевой системе предшественника Удлиняющего Компонента, с тиозаместителем, введенным в таргетирующий лиганд.

[0081] Термин “Пролекарство” в контексте настоящей заявки относится к менее биологически активному или неактивному соединению, которое трансформируется в организме в более биологически активное соединение посредством химического или биологического процесса (т.е. химической реакции или ферментативной биотрансформации). Как правило, биологически активное соединение становится менее биологически активным (т.е. превращается в пролекарство) путем химической модификации соединения пролекарственной группой. В некоторых аспектах пролекарство представляет собой пролекарство типа II, которое биоактивируется вне клеток, например, в пищеварительных жидкостях или в системе кровообращения организма, например в крови. Типичными пролекарствами являются сложные эфиры и β -D-глюкопиранозиды.

[0082] Во многих случаях совокупность конъюгатов, линкеров и компонентов, описанных в настоящей заявке, будет относиться к реакционноспособным группам. “Реакционноспособная группа”, или RG, представляет собой группу, которая содержит реакционноспособный центр (RS), способный образовывать связь либо с составляющими Линкерного Компонента (т.е. A, W, Y), либо с камптотецином D. RS является реакционноспособным центром в реакционноспособной группе (RG). Реакционноспособные группы включают сульфгидрильные группы для образования дисульфидных связей или тиоэфирных связей, альдегидные, кетоновые или гидразиновые группы для образования гидразоновых связей, карбоксильные или аминогруппы для образования пептидных связей, карбоксильные или гидроксильные группы для образования сложноэфирных связей, сульфоновые кислоты для образования сульфонамидных связей, спирты для образования карбаматных связей и амины для образования сульфонамидных связей или карбаматных связей.

[0083] Следующая таблица иллюстрирует Реакционноспособные Группы, Реактивные Сайты и иллюстративные функциональные группы, которые могут образовываться после реакции реактивного сайта. Таблица не является ограничивающей. Специалистам в данной области должно быть понятно, что указанные R' и R" части в таблице по существу представляют собой любой органический фрагмент (например, алкильную группу, арильную группу, гетероарильную группу или замещенную алкильную, арильную или гетероарильную группу), который совместим с образованием связи, обеспечиваемым при преобразовании RG в одну из Иллюстративных Функциональных Групп. Также должно быть понятно, что, как применимо в вариантах осуществления настоящего изобретения, R' может представлять собой один или несколько компонентов of the самостабилизирующегося линкера или необязательного вторичного линкера, в соответствующих случаях, и R" может представлять собой один или несколько компонентов необязательного вторичного линкера, Камптотецин, стабилизирующий

компонент или детектирующий компонент, в соответствующих случаях.

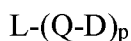
RG	RS	Иллюстративные функциональные группы
1) R'-SH	-S-	R'-S-R'', R'-S-S-R''
2) R'-C(=O)OH	-C(=O)-	R'-C(=O)NH-R''
3) R'-C(=O)ONHS	-C(=O)-	R'-C(=O)NH-R''
4) R'S(=O) ₂ -OH	-S(=O) ₂ -	R'S(=O) ₂ NH-R''
5) R'-CH ₂ -X (X is Br, I, Cl)	-CH ₂ -	R'-CH ₂ -S-R''
6) R'-NH ₂	-N-	R'-NHC(=O)R''

Варианты осуществления

[0084] Различные варианты осуществления изобретения описаны ниже, которые не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом, с последующим более подробным обсуждением компонентов, которые составляют конъюгаты. Специалистам в данной области должно быть понятно, что каждый из определяемых конъюгатов и любой из их выбранных вариантов осуществления предполагает включение полного объема каждого компонента и линкера.

Конъюгаты камптотецина

[0085] В одном основном варианте осуществления в настоящей заявке представлены конъюгаты камптотецина, имеющие формулу:



или их соли, где

L представляет собой Лигандный Компонент;

нижний индекс p представляет собой целое число от 1 до 16;

Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из:

-Z-A-, -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, Z-A-S^{*}-W-, -Z-A-S^{*}-RL-, -Z-A-B(S^{*})-RL-, -Z-A-S^{*}-W-RL-, -Z-A-S^{*}-RL-Y-, и -Z-A-B(S^{*})-RL-Y-;

где Z представляет собой Удлиняющий Компонент,

A представляет собой связь или Соединительный Компонент;

B представляет собой Параллельный Соединительный Компонент;

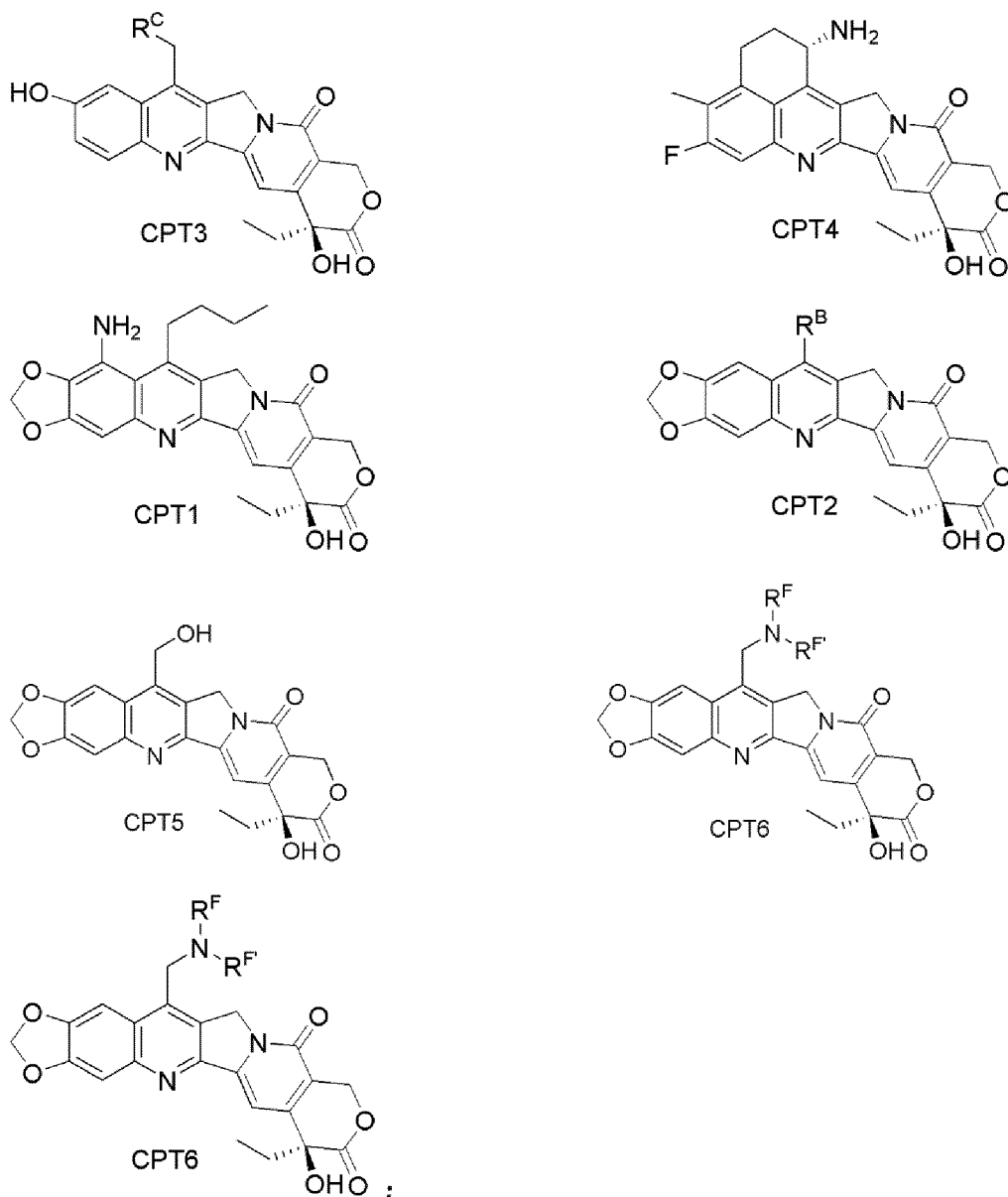
S^{*} представляет собой Разделяющий Агент;

W представляет собой пептидный компонент;

RL представляет собой отщепляемый компонент;

Y представляет собой Спейсерный Компонент; и

D представляет собой Лекарственный Компонент, выбранный из группы, состоящей из:



[0086] где R^B является членом, выбранным из группы, состоящей из H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, (C₃-C₈ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила и фенил-C₁-C₄ алкил-;

[0087] R^C является членом, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила и C₃-C₆ циклоалкила;

[0088] каждый R^F и R^{F'} является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из -H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксyalкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, *N*, *N*-(C₁-C₄ гидроксyalкил)(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*, *N*-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*-(C₁-C₄ гидроксyalкил)-C₁-C₈ аминоалкила, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈ гидроксyalкил-C(O)-, C₁-C₈ аминоалкил-C(O)-, C₃-C₁₀ циклоалкил, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил-C₁-C₄ алкил-, гетероарила и гетероарил-C₁-C₄ алкил-, или

[0089] R^F и R^{F'} объединены с атомом азота, с которым каждый связан, с

образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, содержащего 0-3 заместителя, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -ОН, -ОС₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂; и где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная части R^B, R^C, R^F и R^{F'} замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -ОН, -ОС₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂; и

[0090] где точкой присоединения D к Q является гетероатом любой из гидроксильных или первичных или вторичных аминовых функциональных групп, присутствующих на CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7, когда Q представляет собой -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-RL-Y- или -Z-A-B(S*)-RL-Y-, где RL представляет собой любой из отщепляемых линкеров, раскрытых в настоящей заявке, или

[0091] где точкой присоединения D к Q является атом кислорода гидроксильного заместителя в лактоновом кольце CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7, когда Q представляет собой -Z-A-, -Z-A-S*-W- или -Z-A-B(S*)-W-, или когда Q представляет собой -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-W-RL-, или -Z-A-B(S*)-W-RL-, где RL представляет собой отщепляемый компонент, отличный от Глюкуронидного Компонента; и

[0092] при условии, что по меньшей мере один из RF и RF' представляет собой -H, когда точкой присоединения является атом азота amino группы CPT6, и

[0093] при условии, что -Z-A- в -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-RL-Y- и -Z-A-B(S*)-RL-Y- является отличным от сукцинимидо-капроил-β-аланила, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, когда D представляет собой CPT1, имеющее присоединение через его amino группу.

[0094] В одной группе вариантов осуществления D имеет формулу CPT5.

[0095] В одной группе вариантов осуществления D имеет формулу CPT2.

[0096] В одной группе вариантов осуществления D имеет формулу CPT3.

[0097] В одной группе вариантов осуществления D имеет формулу CPT4.

[0098] В одной группе вариантов осуществления D имеет формулу CPT1.

[0099] В одной группе вариантов осуществления D имеет формулу CPT6.

[0098] В одной группе вариантов осуществления D имеет формулу CPT7.

[0100] В одной группе вариантов осуществления Q имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

-Z-A-RL- и -Z-A-RL-Y-,

[0101] где RL представляет собой Отщепляемый Линкер, который представляет собой Глюкуронидный Компонент, и группы Z, A и Y имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

[0102] В одной группе вариантов осуществления Q имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

-Z-A-S*-RL- и -Z-A-S*-RL-Y-,

[0103] где RL представляет собой Отщепляемый Линкер, который представляет

собой Глюкуронидный Компонент, и группы Z, A, S* и Y имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

[0104] В одной группе вариантов осуществления Q имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

-Z-A-B(S*)-RL- и -Z-A-B(S*)-RL-Y-,

[0105] где RL представляет собой Отщепляемый Линкер, который представляет собой Глюкуронидный Компонент, и группы Z, A, S*, B и Y имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

[0106] В другой группе вариантов осуществления Q имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

-Z-A- или -Z-A-RL-,

[0107] где RL представляет собой Отщепляемый Линкер, который является отличным от Глюкуронидного Компонента, и группы Z и A имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

[0108] В другой группе вариантов осуществления Q имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

-Z-A-S*-RL- и -Z-A-B(S*)-RL-,

[0109] где RL представляет собой Отщепляемый Линкер, который является отличным от Глюкуронидного Компонента, и группы Z, A, S* и B имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

[0110] В другой группе вариантов осуществления Q имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

-Z-A-S*-W- и -Z-A-B(S*)-W-,

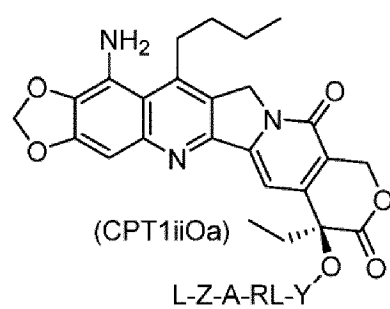
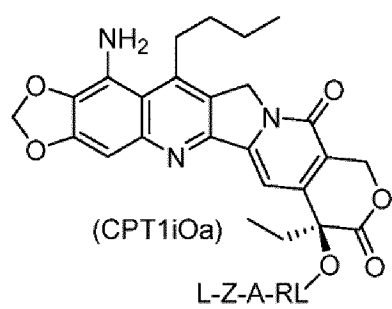
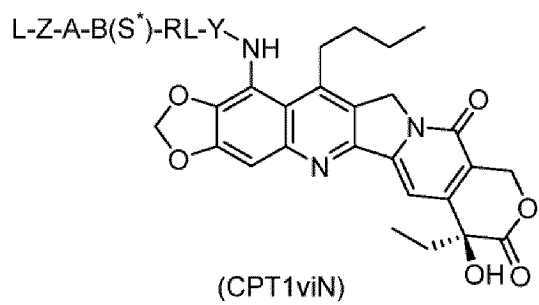
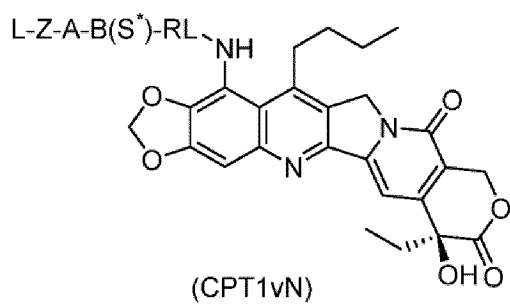
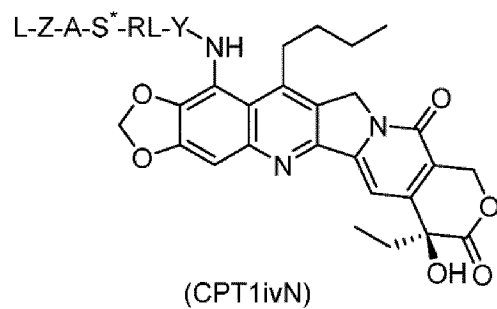
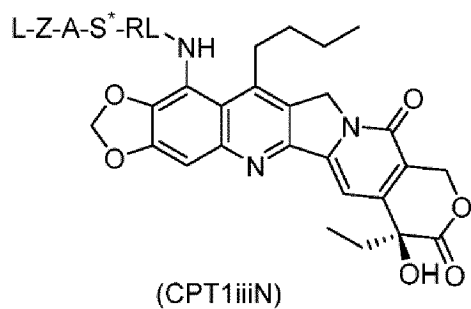
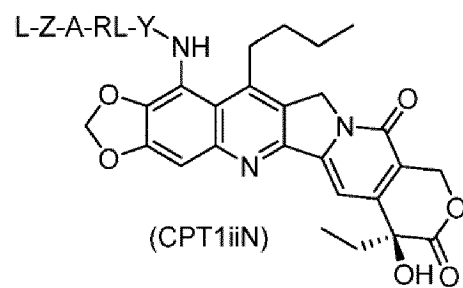
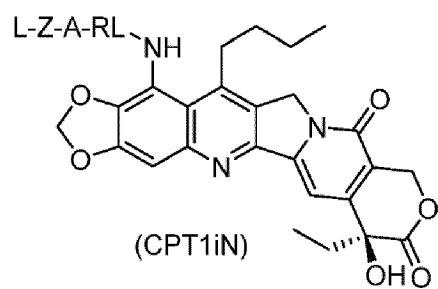
[0111] где группы Z, A, S*, B и W имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

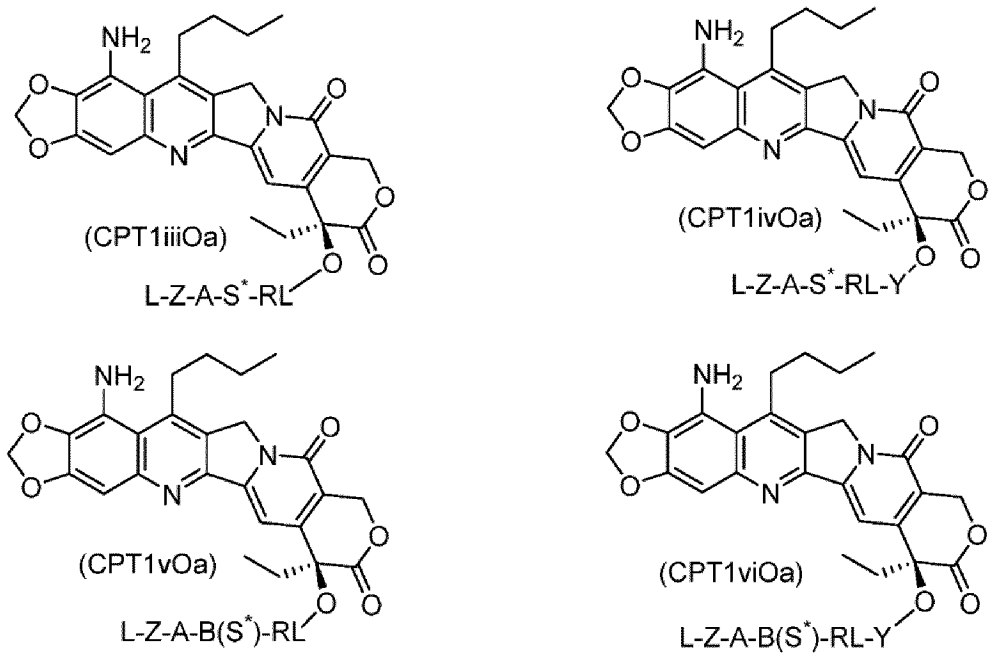
[0112] В другой группе вариантов осуществления Q имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

-Z-A-S*-W-RL- и -Z-A-B(S*)-W-RL-,

[0113] где RL представляет собой Отщепляемый Линкер, который является отличным от Глюкуронидного Компонента, и группы Z, A, S*, B и W имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

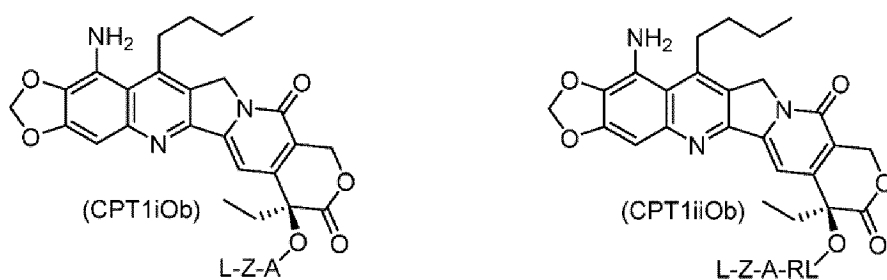
[0114] В одной группе вариантов осуществления Конъюгаты Камптотецина, в которых Q имеет формулу -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-S*-RL-Y-, -Z-A-B(S*)-RL- или -Z-A-B(S*)-RL-Y- и которые включают Лекарственный Компонент, имеющий формулу CPT1, представлены следующими формулами:

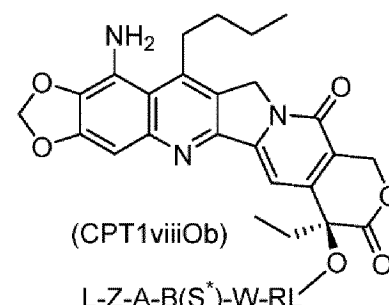
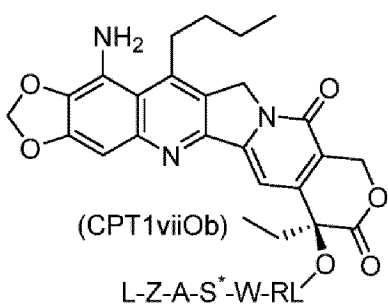
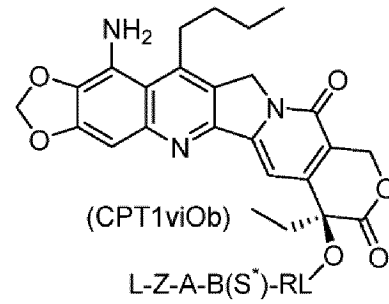
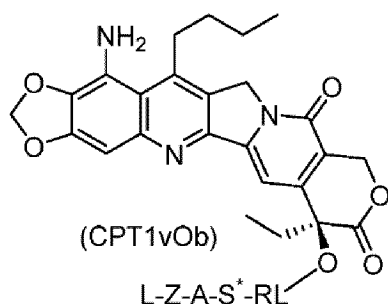
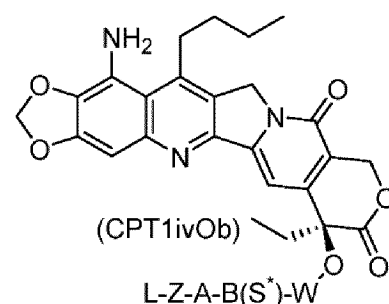
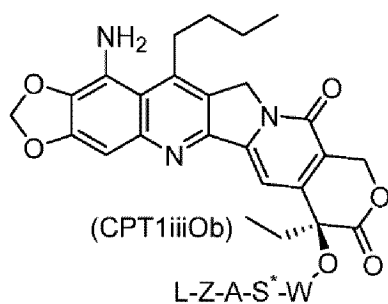




[0115] соответственно, где RL представляет собой любой из отщепляемых линкеров, раскрытых в настоящей заявке, предпочтительно RL представляет собой Глюкуронидный Компонент, и группы L, Z, A, S*, B и Y имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке, при условии, что -Z-A- формулы CPT1iN, CPT1iiN, CPT1iiiN, CPT1ivN, CPT1vN и CPT1viN является отличным от сукцинимидо-капроил-β-аланила, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме.

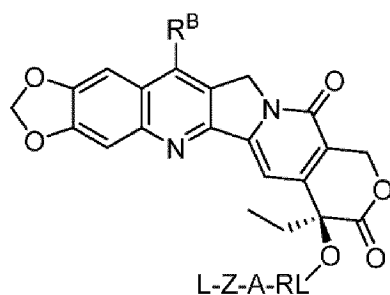
[0116] В других вариантах осуществления Конъюгаты Камптотецина, в которых Q имеет формулу -Z-A-, -Z-A-RL-, -Z-A-S*-W-, -Z-A-B(S*)-W-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-W-RL- и -Z-A-B(S*)-W-RL- и которые включают Лекарственный Компонент, имеющий формулу CPT1, представлены следующими формулами:



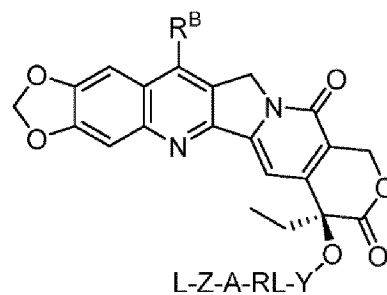


[0117] соответственно, где RL представляет собой Отщепляемый Линкер, который является отличным от Глюкуронидного Компонента, и группы L, Z, A, S*, B и W имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

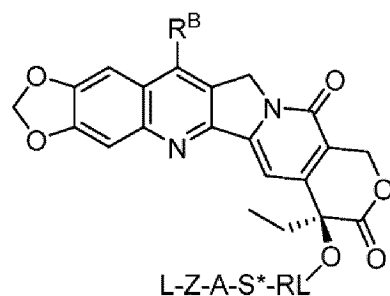
[0118] В другой группе вариантов осуществления Конъюгаты Камптотецина, в которых Q имеет формулу -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-S*-RL-Y-, -Z-A-B(S*)-RL- или -Z-A-B(S*)-RL-Y- и которые включают Лекарственный Компонент, имеющий формулу CPT2, представлены следующими формулами:



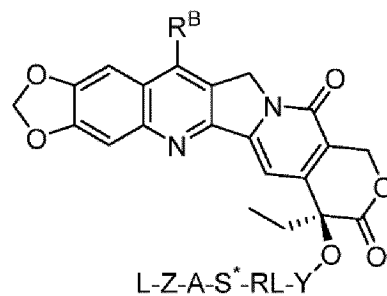
(CPT2iOa)



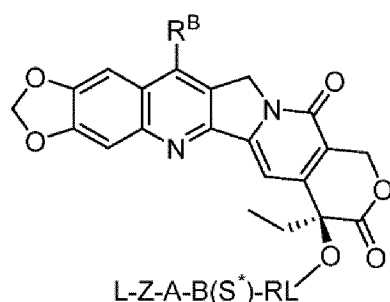
(CPT2iiOa)



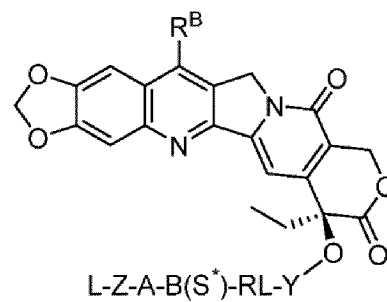
(CPT2iiiOa)



(CPT2ivOa)



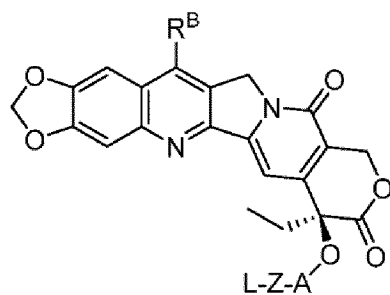
(CPT2vOa)



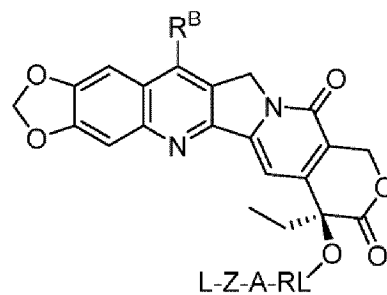
(CPT2viOa)

[0119] соответственно, где RL представляет собой любой из отщепляемых линкеров, раскрытых в настоящей заявке, предпочтительно RL представляет собой Глюкуронидный Компонент, и группы L, Z, A, S^* , B и Y имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

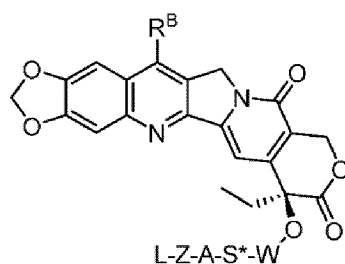
[0120] В других вариантах осуществления Конъюгаты Камптотецина, в которых Q имеет формулу $-Z-A-$, $-Z-A-RL-$, $-Z-A-S^*-W-$, $-Z-A-B(S^*)-W-$, $-Z-A-S^*-RL-$, $-Z-A-B(S^*)-RL-$, $-Z-A-S^*-W-RL-$ и $-Z-A-B(S^*)-W-RL-$ и которые включают Лекарственный Компонент, имеющий формулу CPT2, представлены следующими формулами:



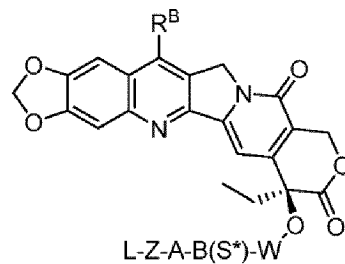
(CPT2iOb)



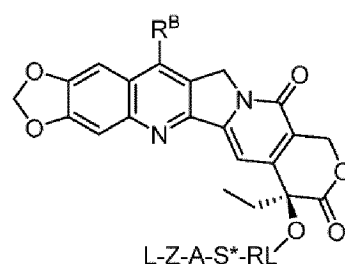
(CPT2iiOb)



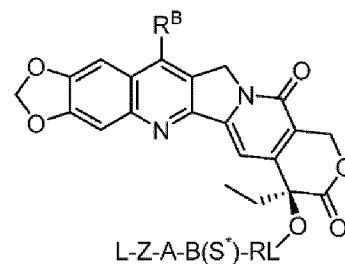
(CPT2iiiOb)



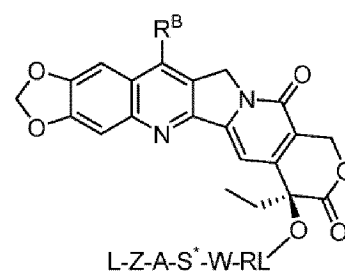
(CPT2ivOb)



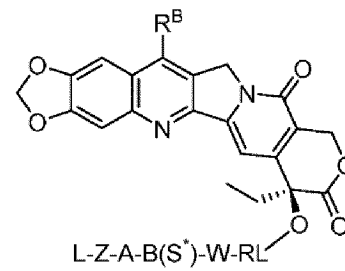
(CPT2vOb)



(CPT2viOb)



(CPT2viiOb)



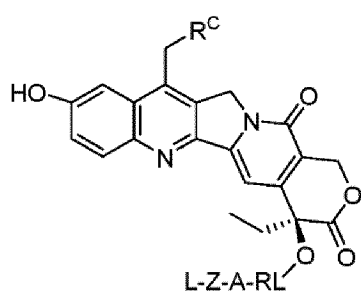
(CPT2viiiOb)

[0121] соответственно, где RL представляет собой Отщепляемый Линкер, который является отличным от Глюкуронидного Компонента, и группы L, Z, A, S^{*}, B и W имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

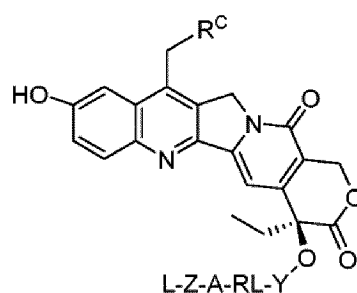
[0122] В одной группе вариантов осуществления R^B в формуле CPT2iOa, CPT2iiOa, CPT2iiiOa, CPT2ivOa, CPT2vOa, CPT2viOa, CPT2iOb, CPT2iiOb, CPT2iiiOb, CPT2ivOb, CPT2vOb, CPT2viOb, CPT2viiOb или CPT2viiiOb представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из -H, C₁-C₈ алкила и C₁-C₈ галогеналкила.

[0123] В одной группе вариантов осуществления R^B в формуле CPT2iOa, CPT2iiOa, CPT2iiiOa, CPT2ivOa, CPT2vOa, CPT2viOa, CPT2iOb, CPT2iiOb, CPT2iiiOb, CPT2ivOb, CPT2vOb, CPT2viOb, CPT2viiOb или CPT2viiiOb представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила, (C_3 - C_8 циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила и фенил- C_1 - C_4 алкил-, и где циклоалкильный и фенильный фрагменты R^B замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC $_1$ - C_4 алкила, -NH $_2$, -NHC $_1$ - C_4 алкила и -N(C_1 - C_4 алкил) $_2$.

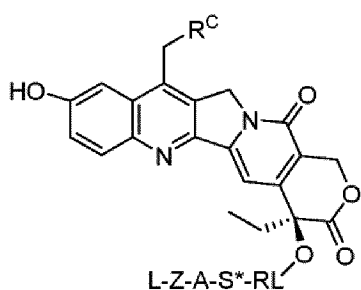
[0124] В другой группе вариантов осуществления Конъюгаты Камптотецина, в которых Q имеет формулу -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-S*-RL-Y-, -Z-A-B(S*)-RL- или -Z-A-B(S*)-RL-Y- и которые включают Лекарственный Компонент, имеющий формулу CPT3, представлены следующими формулами:



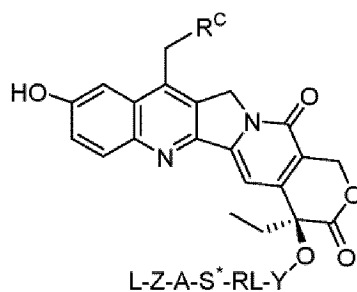
(CPT3iOa)



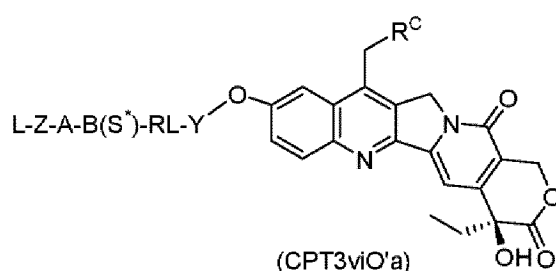
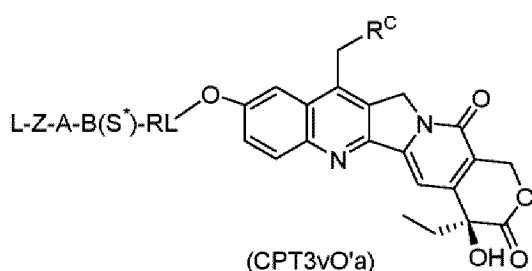
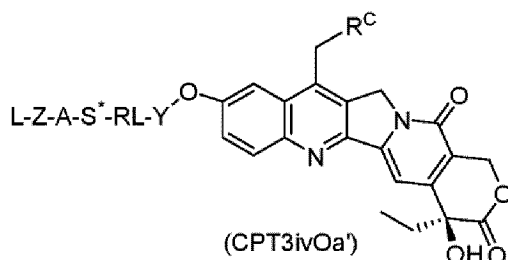
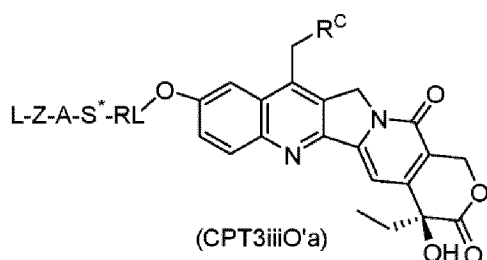
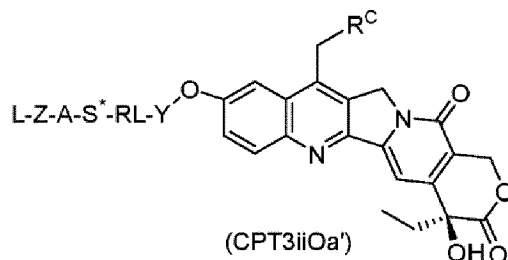
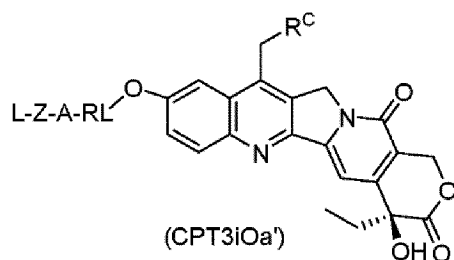
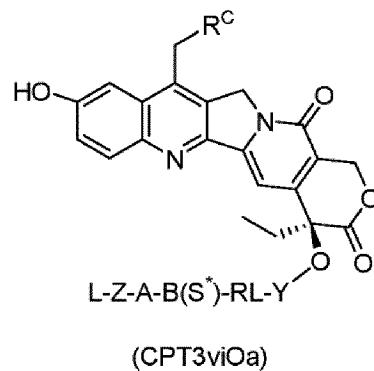
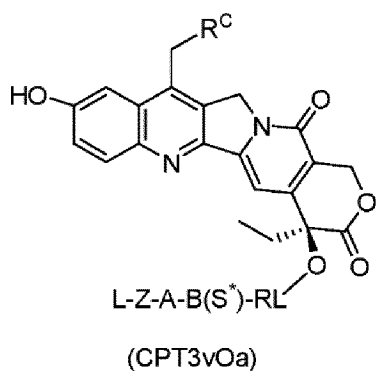
(CPT3iiOa)



(CPT3iiiOa)

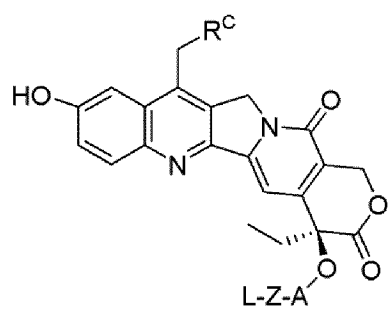


(CPT3ivOa)

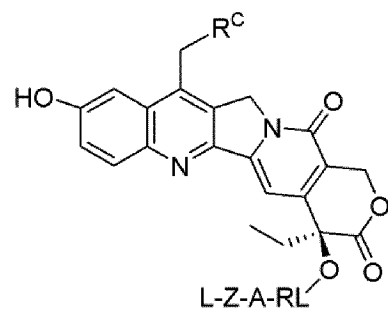


[0125] соответственно, где RL представляет собой любой из отщепляемых линкеров, раскрытых в настоящей заявке, предпочтительно RL представляет собой Глюкуронидный Компонент, и группы L, Z, A, S^{*}, B и Y имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

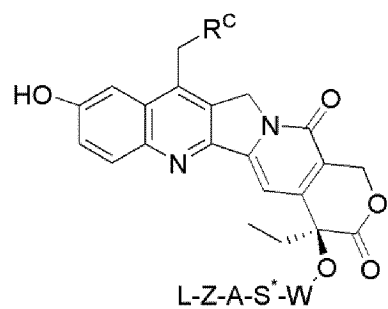
[0126] В других вариантах осуществления Конъюгаты Камптотецина, в которых Q имеет формулу -Z-A-, -Z-A-RL-, -Z-A-S^{*}-W-, -Z-A-B(S^{*})-W-, -Z-A-S^{*}-RL-, -Z-A-B(S^{*})-RL-, -Z-A-S^{*}-W-RL- и -Z-A-B(S^{*})-W-RL- и которые включают Лекарственный Компонент, имеющий формулу CPT3, представлены следующими формулами:



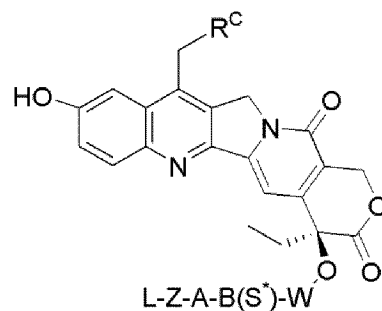
(CPT3iOb)



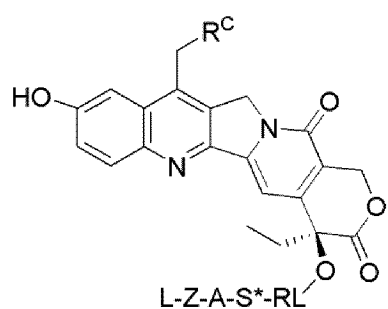
(CPT3iiOb)



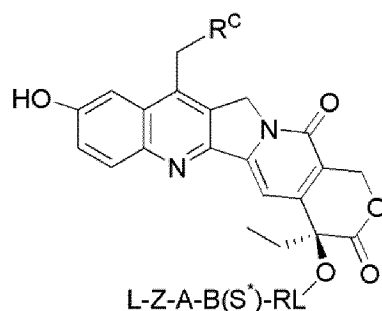
(CPT3iiiOb)



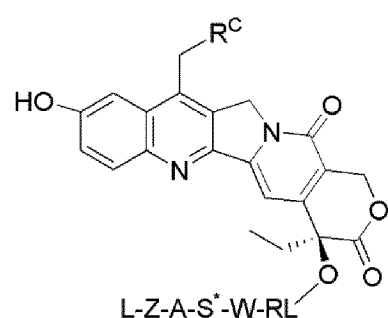
(CPT3ivOb)



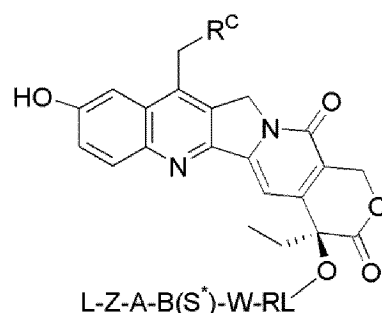
(CPT3vOb)



(CPT3viOb)



(CPT3viiOb)



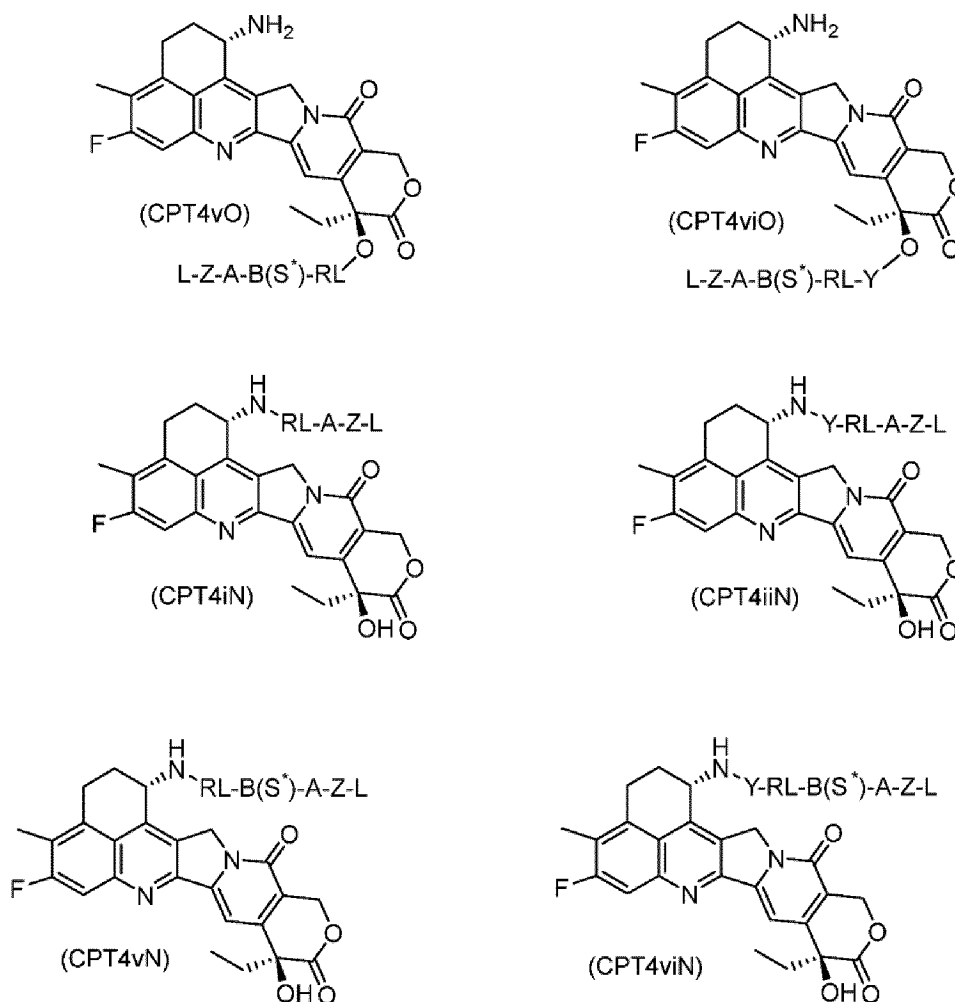
(CPT3viiiOb)

[0127] соответственно, где RL представляет собой Отщепляемый Линкер, который является отличным от Глюкуронидного Компонента, и группы L, Z, A, S^* , B и W имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

[0128] В одной группе вариантов осуществления R^C в формуле CPT3iOa, CPT3iiOa, CPT3iiiOa, CPT3ivOa, CPT3vOa, CPT3viOa, CPT3iO'a, CPT3iiO'a, CPT3iiiO'a, CPT3ivO'a, CPT3vO'a, CPT3viO'a, CPT3iOb, CPT3iiOb, CPT3iiiOb, CPT3ivOb, CPT3vOb, CPT3viOb, CPT3viiOb или CPT3viiiOb представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[0129] В одной группе вариантов осуществления R^C в формуле CPT3iOa, CPT3iiOa, CPT3iiiOa, CPT3ivOa, CPT3vOa, CPT3viOa, CPT3iO'a, CPT3iiO'a, CPT3iiiO'a, CPT3ivO'a, CPT3vO'a, CPT3viO'a, CPT3iOb, CPT3iiOb, CPT3iiiOb, CPT3ivOb, CPT3vOb, CPT3viOb, CPT3viiOb или CPT3viiiOb представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил.

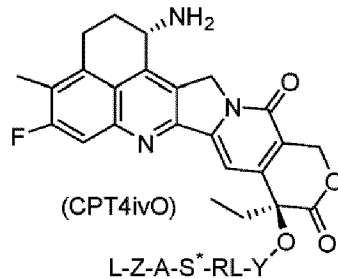
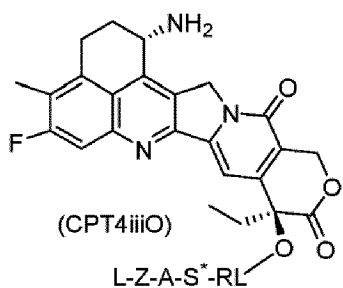
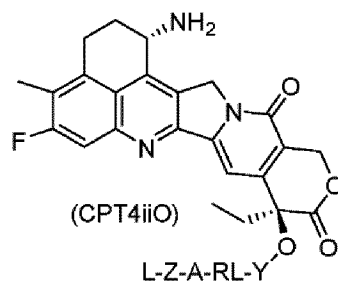
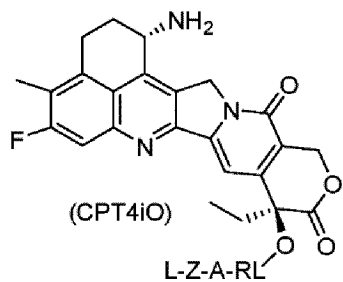
[0130] В другой группе вариантов осуществления Конъюгаты Камптотецина, в которых Q имеет формулу -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-S*-RL-Y-, -Z-A-B(S*)-RL- или -Z-A-B(S*)-RL-Y- и которые включают Лекарственный Компонент, имеющий формулу CPT4, представлены следующими формулами:

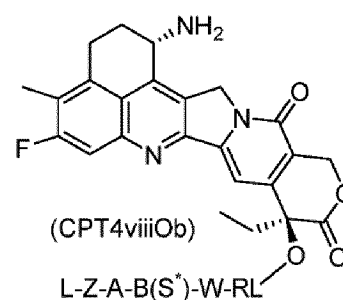
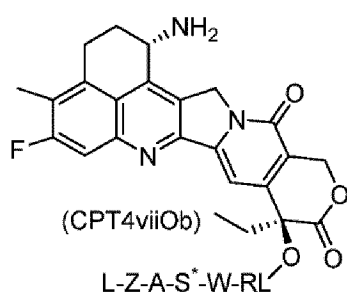
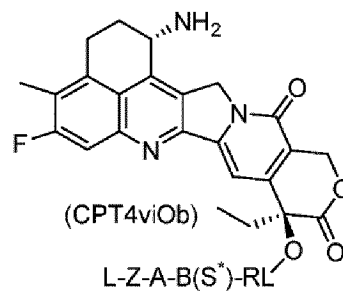
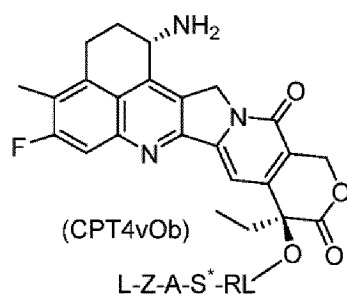
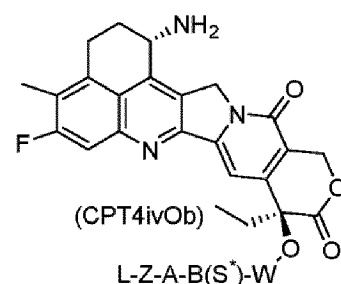
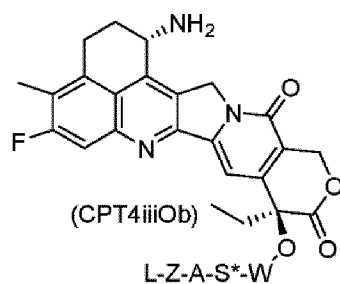
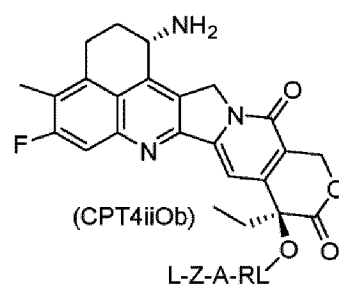
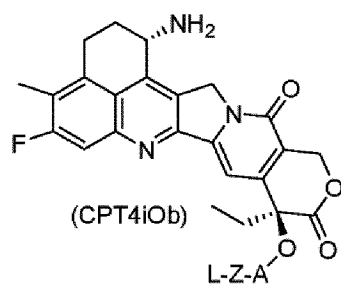


[0131] соответственно, где RL представляет собой любой из отщепляемых линкеров, раскрытых в настоящей заявке, предпочтительно RL представляет собой Глюкуронидный Компонент, и группы L, Z, A, S*, B и Y имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

[0132] В других вариантах осуществления Конъюгаты Камптотецина, в которых Q

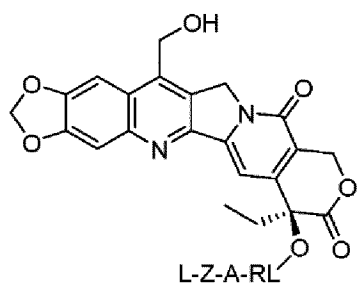
имеет формулу -Z-A-, -Z-A-RL-, -Z-A-S*-W-, -Z-A-B(S*)-W-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-W-RL- и -Z-A-B(S*)-W-RL- и которые включают Лекарственный Компонент, имеющий формулу CPT4, представлены следующими формулами:



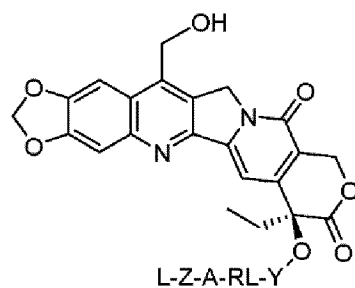


[0133] соответственно, где RL представляет собой Отщепляемый Линкер, который является отличным от Глюкуронидного Компонента, и группы L, Z, A, S*, B и W имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

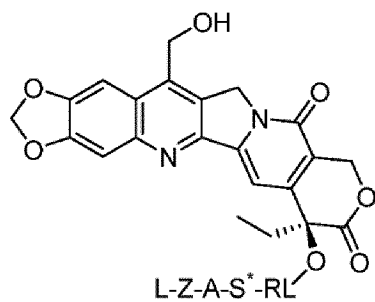
[0134] В другой группе вариантов осуществления Конъюгаты Камптотецина, в которых Q имеет формулу -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-S*-RL-Y-, -Z-A-B(S*)-RL- или -Z-A-B(S*)-RL-Y- и которые включают Лекарственный Компонент, имеющий формулу CPT5, представлены следующими формулами:



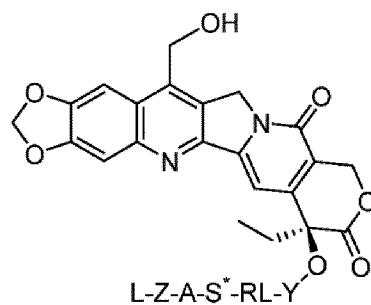
(CPT5iOa)



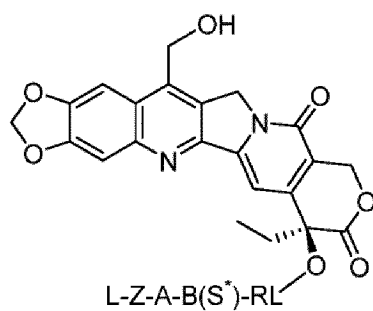
(CPT5iiOa)



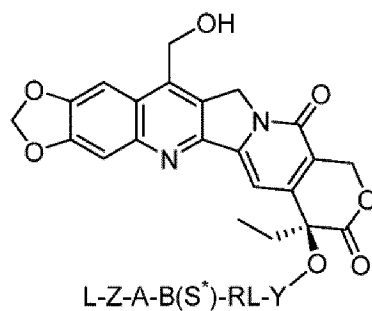
(CPT5iiiOa)



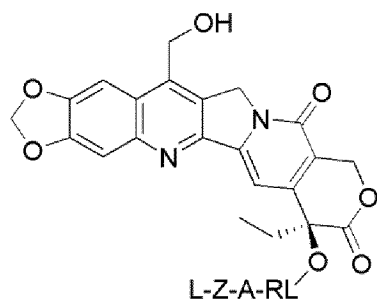
(CPT5ivOa)



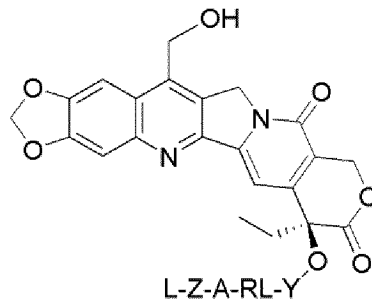
(CPT5vOa)



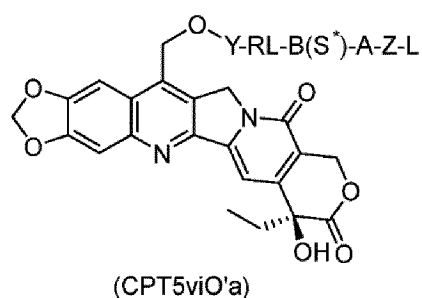
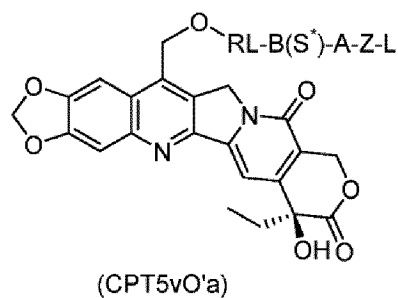
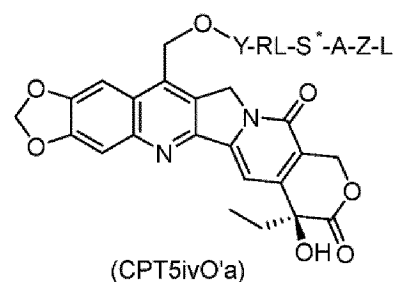
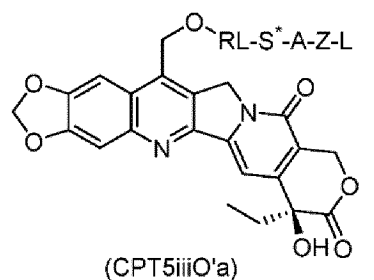
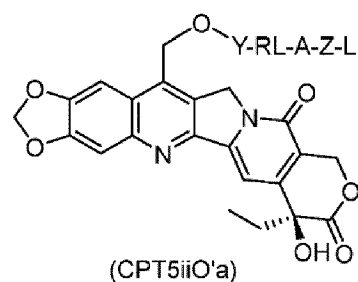
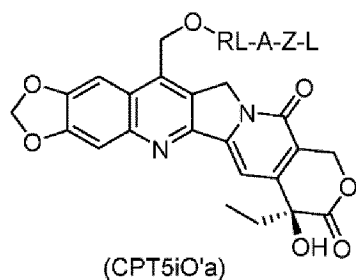
(CPT5viOa)



(CPT5iOa)

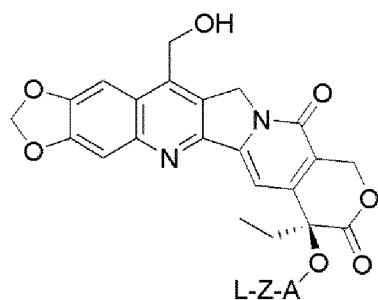


(CPT5iiOa)

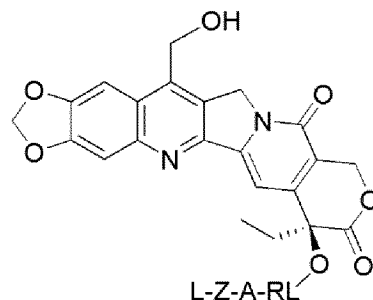


[0135] соответственно, где RL представляет собой любой из отщепляемых линкеров, раскрытых в настоящей заявке, предпочтительно RL представляет собой Глюкуронидный Компонент, и группы L, Z, A, S*, B и Y имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

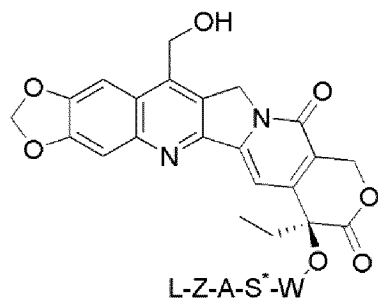
[0136] В других вариантах осуществления Конъюгаты Камптотецина, в которых Q имеет формулу -Z-A-, -Z-A-RL-, -Z-A-S*-W-, -Z-A-B(S*)-W-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-W-RL- и -Z-A-B(S*)-W-RL- и которые включают Лекарственный Компонент, имеющий формулу CPT5, представлены следующими формулами:



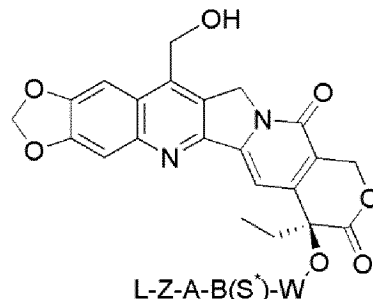
(CPT5iOb)



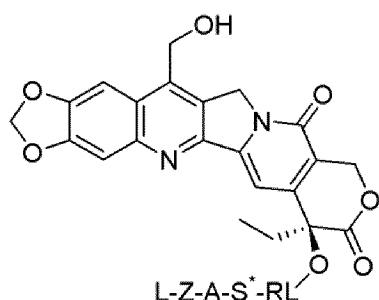
(CPT5iiOb)



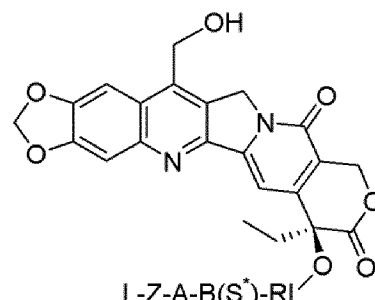
(CPT5iiiOb)



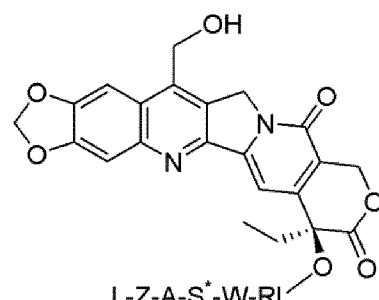
(CPT5ivOb)



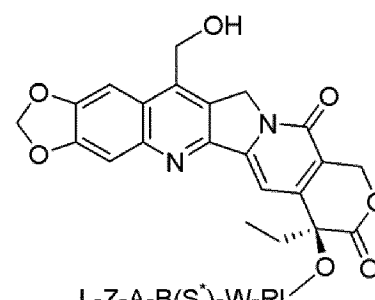
(CPT5vOb)



(CPT5viOb)



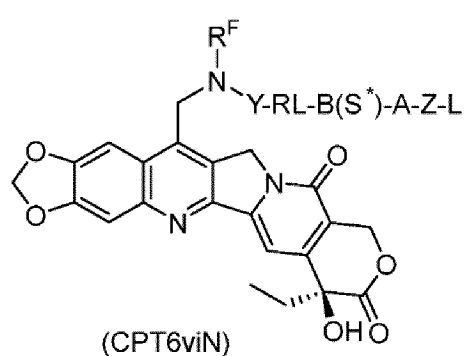
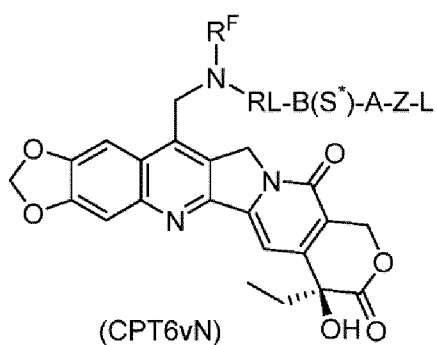
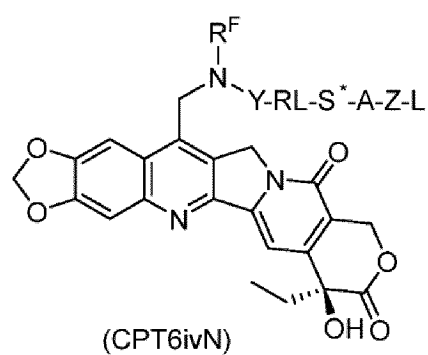
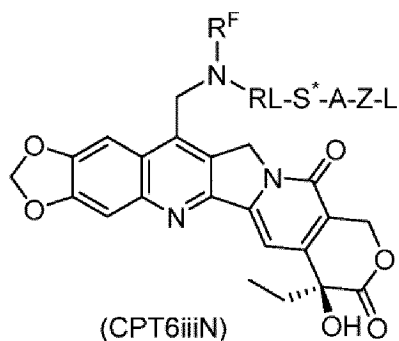
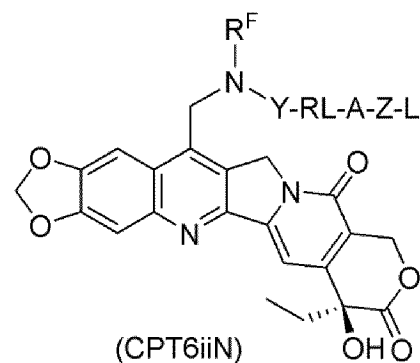
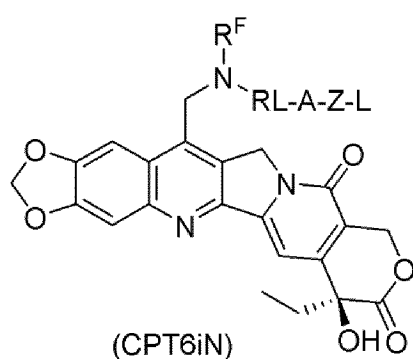
(CPT5viiOb)

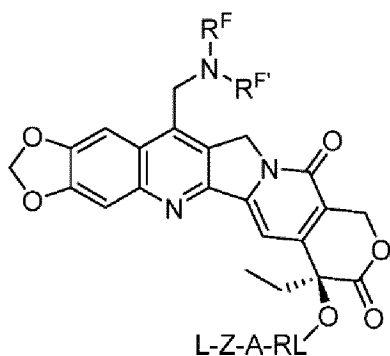


(CPT5viiiOb)

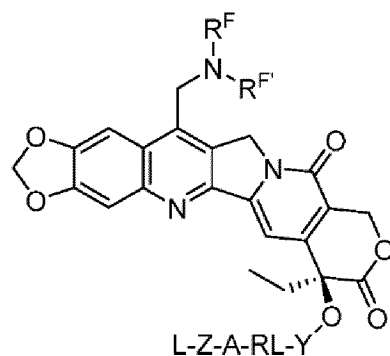
[0137] соответственно, где RL представляет собой Отщепляемый Линкер, который является отличным от Глюкуронидного Компонента, и группы L, Z, A, S*, B и W имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

[0138] В другой группе вариантов осуществления Конъюгаты Камптотецина, в которых Q имеет формулу -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-S*-RL-Y-, -Z-A-B(S*)-RL- или -Z-A-B(S*)-RL-Y- и которые включают Лекарственный Компонент, имеющий формулу CPT6, представлены следующими формулами:

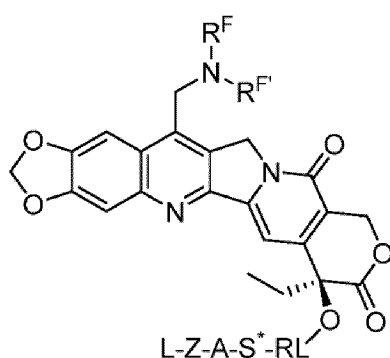




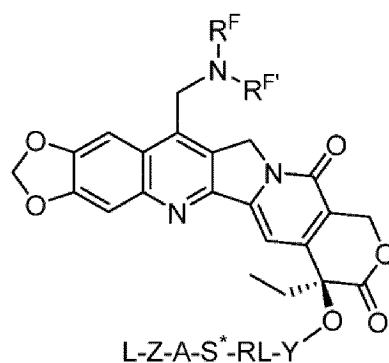
(CPT6iOa)



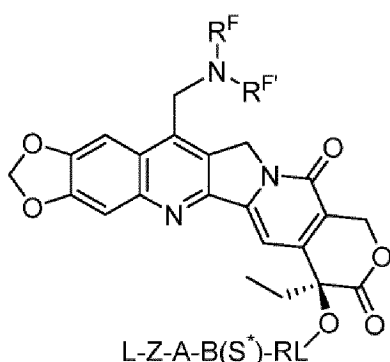
(CPT6iiOa)



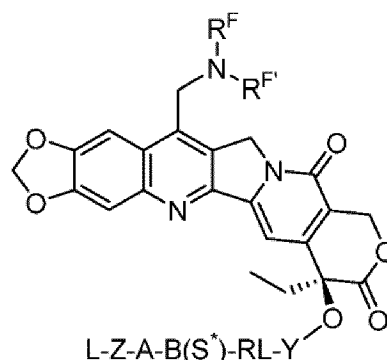
(CPT6iiiOa)



(CPT6ivOa)



(CPT6vOa)

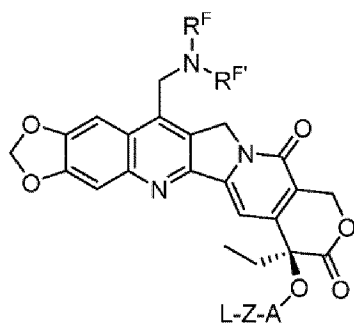


(CPT6viOa)

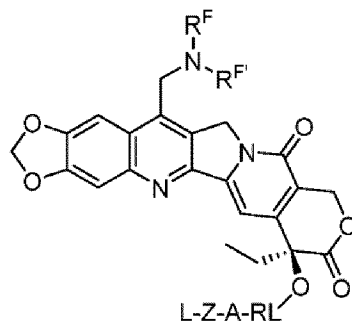
[0139] соответственно, где RL представляет собой любой из отщепляемых линкеров, раскрытых в настоящей заявке, предпочтительно RL представляет собой Глюкуронидный Компонент, и группы L, Z, A, S*, B и Y имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

[0140] В других вариантах осуществления Конъюгаты Камптотецина, в которых Q имеет формулу -Z-A-, -Z-A-RL-, -Z-A-S*-W-, -Z-A-B(S*)-W-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-

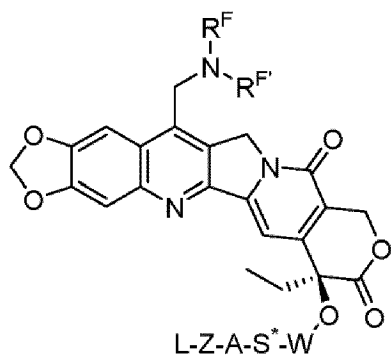
, -Z-A-S*-W-RL- и -Z-A-B(S*)-W-RL- и которые включают Лекарственный Компонент, имеющий формулу CPT6, представлены следующими формулами:



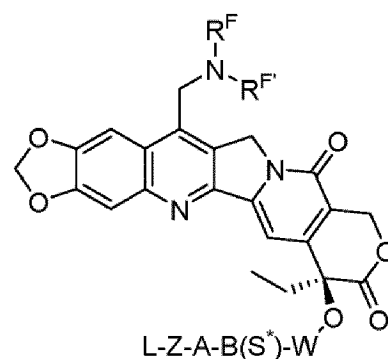
(CPT6iOb)



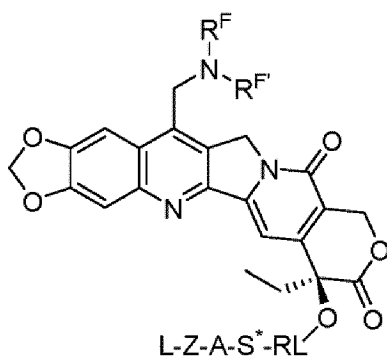
(CPT6iiOb)



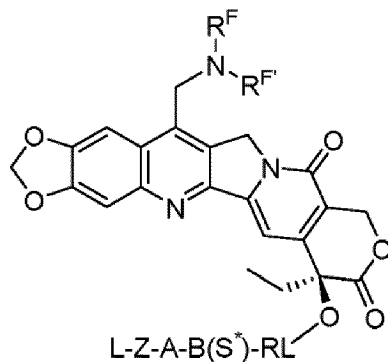
(CPT6iiiOb)



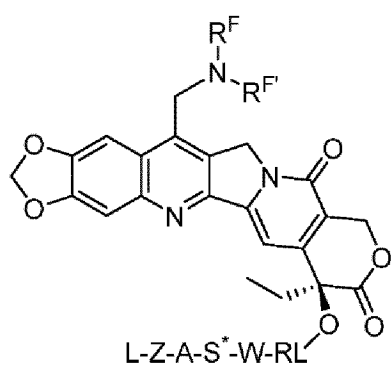
(CPT6ivOb)



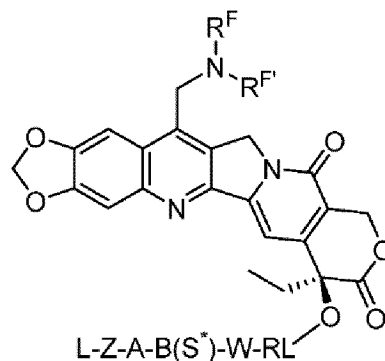
(CPT6vOb)



(CPT6viOb)



(CPT6viiOb)



(CPT6viiiOb)

[0141] соответственно, где RL представляет собой Отщепляемый Линкер, который является отличным от Глюкуронидного Компонента, и группы L, Z, A, S*, B и W имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

[0142] В одной группе вариантов осуществления R^F в формуле CPT6iN, CPT6iiN, CPT6iiiN, CPT6ivN, CPT6vN или CPT6viN представляет собой -H.

[0143] В одной группе вариантов осуществления оба R^F и $R^{F'}$ в формуле CPT6iOa, CPT6iiOa, CPT6iiiOa, CPT6ivOa, CPT6vOa, CPT6viOa, CPT6iOb, CPT6iiOb, CPT6iiiOb, CPT6ivOb, CPT6vOb, CPT6viOb, CPT6viiOb или CPT6viiiOb представляют собой -H.

[0144] В одной группе вариантов осуществления R^F в формуле CPT6iN, CPT6iiN, CPT6iiiN, CPT6ivN, CPT6vN или CPT6viN представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, N, N-(C₁-C₄ гидроксиалкил)(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, N, N-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, N-(C₁-C₄ гидроксиалкил)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈ гидроксиалкил-C(O)-, и C₁-C₈ аминоалкилC(O)-.

[0145] В одной группе вариантов осуществления R^F в формуле CPT6iN, CPT6iiN, CPT6iiiN, CPT6ivN, CPT6vN или CPT6viN представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из C₃-C₁₀ циклоалкила, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил C₁-C₄ алкил-, гетероарила и гетероарил-C₁-C₄ алкил-, и где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная группы в R^F замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂.

[0146] В одной группе вариантов осуществления R^F в формуле CPT6iN, CPT6iiN, CPT6iiiN, CPT6ivN, CPT6vN или CPT6viN представляет собой фрагмент, независимо выбранный из группы, состоящей из -H, C₃-C₁₀ циклоалкила, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкила, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил C₁-C₄ алкила, гетероарила и гетероарил-C₁-C₄ алкил-, и где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная группы в R^F

замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -ОН, -ОС₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂.

[0147] В одной группе вариантов осуществления R^F и R^{F'} в формуле CPT6iOa, CPT6iiOa, CPT6iiiOa, CPT6ivOa, CPT6vOa, CPT6viOa, CPT6iOb, CPT6iiOb, CPT6iiiOb, CPT6ivOb, CPT6vOb, CPT6viOb, CPT6viiOb или CPT6viiiOb объединены с атомом азота, с которым они оба связаны, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, содержащего 0-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -ОН, -ОС₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂.

[0148] В одной группе вариантов осуществления по меньшей мере один из R^F и R^{F'} в формуле CPT6iOa, CPT6iiOa, CPT6iiiOa, CPT6ivOa, CPT6vOa, CPT6viOa, CPT6iOb, CPT6iiOb, CPT6iiiOb, CPT6ivOb, CPT6vOb, CPT6viOb, CPT6viiOb или CPT6viiiOb представляет собой фрагмент, независимо выбранный из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкила, *N*, *N*-(C₁-C₄ гидроксиалкил)(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*, *N*-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*-(C₁-C₄ гидроксиалкил)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₈ алкилC(O)-, C₁-C₈ гидроксиалкил-C(O)- и C₁-C₈ аминоалкил-C(O)-, а другой представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из -H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, *N*, *N*-(C₁-C₄ гидроксиалкил)(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*, *N*-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*-(C₁-C₄ гидроксиалкил)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈ гидроксиалкил-C(O)-, и C₁-C₈ аминоалкилC(O)-.

[0149] В одной группе вариантов осуществления каждый R^F и R^{F'} в формуле CPT6iO, CPT6iiO, CPT6iiiO, CPT6ivO, CPT6vO или CPT6viO представляет собой фрагмент, независимо выбранный из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, *N*, *N*-(C₁-C₄ гидроксиалкил)(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*, *N*-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*-(C₁-C₄ гидроксиалкил)-C₁-C₈ аминоалкила, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈ гидроксиалкил-C(O)- и C₁-C₈ аминоалкил-C(O)-.

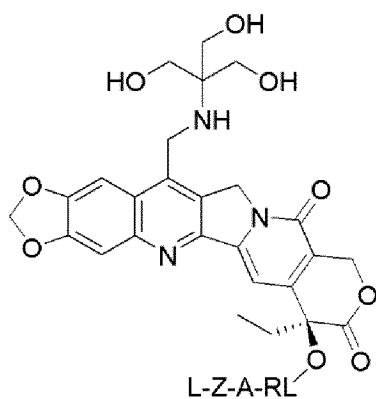
[0150] В одной группе вариантов осуществления по меньшей мере один из R^F и R^{F'} в формуле CPT6iO, CPT6iiO, CPT6iiiO, CPT6ivO, CPT6vO или CPT6viO представляет собой фрагмент, независимо выбранный из группы, состоящей из C₃-C₁₀ циклоалкила, C₃-C₁₀ циклоалкил-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкила, дифенил C₁-C₄ алкила, гетероарил и гетероарил-C₁-C₄ алкил-, и где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная группы в R^F или R^{F'} замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -ОН, -ОС₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂, а другой представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из -H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, *N*, *N*-(C₁-C₄ гидроксиалкил)(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*, *N*-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*-(C₁-C₄ гидроксиалкил)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈

гидроксиалкил-C(O)- и C₁-C₈ аминокислот-C(O)-)₂.

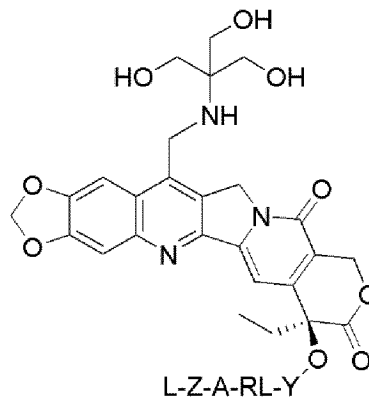
[0151] В одной группе вариантов осуществления по меньшей мере один из R^F и R^{F'} в формуле CPT6iO, CPT6iiO, CPT6iiiO, CPT6ivO, CPT6vO или CPT6viO представляет собой фрагмент, независимо выбранный из группы, состоящей из C₃-C₁₀ циклоалкила, C₃-C₁₀ циклоалкил-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкила, дифенил C₁-C₄ алкила, гетероарила и гетероарил-C₁-C₄ алкил-, а другой представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из -H, C₃-C₁₀ циклоалкила, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил C₁-C₄ алкил-, гетероарила и гетероарил-C₁-C₄ алкил-, где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная группы в R^F и R^{F'} независимо замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂,

[0152] В одной группе вариантов осуществления каждый R^F и R^{F'} в формуле CPT6iO, CPT6iiO, CPT6iiiO, CPT6ivO, CPT6vO или CPT6viO представляет собой фрагмент, независимо выбранный из группы, состоящей из -H, C₃-C₁₀ циклоалкила, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил C₁-C₄ алкил-, гетероарила и гетероарил-C₁-C₄ алкил-, и где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная группы в R^F и R^{F'} независимо замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкил-, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂.

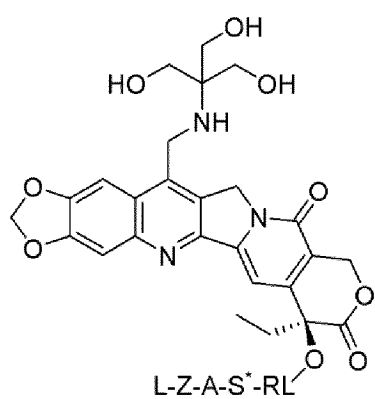
[0153] В другой группе вариантов осуществления Конъюгаты Камптотецина, в которых Q имеет формулу -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-S*-RL-Y-, -Z-A-B(S*)-RL- или -Z-A-B(S*)-RL-Y- и которые включают Лекарственный Компонент, имеющий формулу CPT7, представлены следующими формулами:



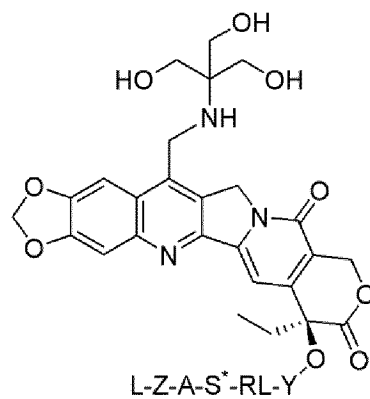
(CPT7iOa)



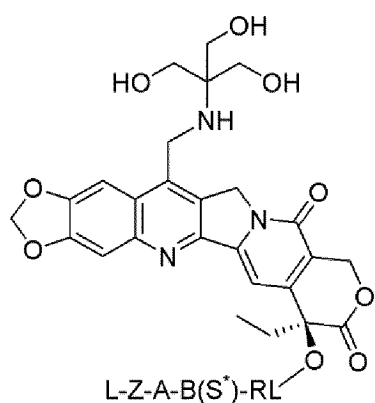
(CPT7iiOa)



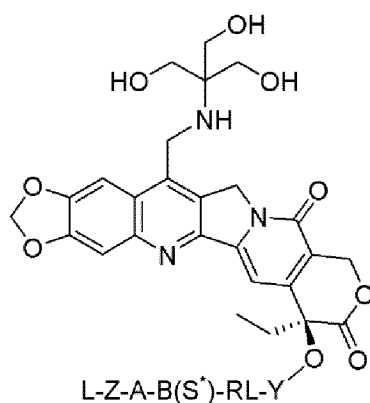
(CPT7iiiOa)



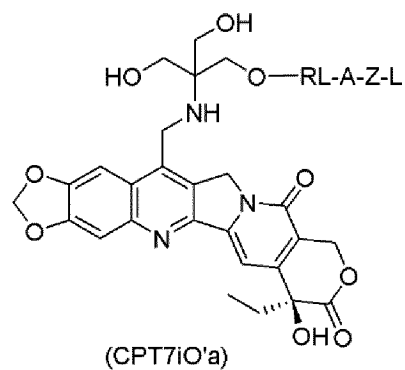
(CPT7ivOa)



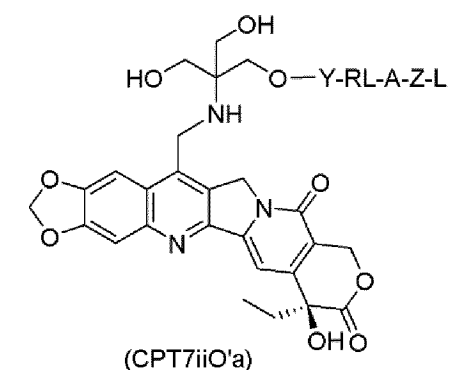
(CPT7vOa)



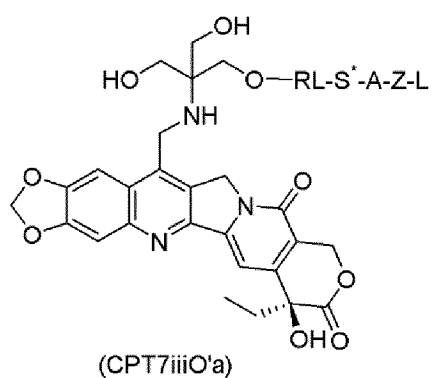
(CPT7viOa)



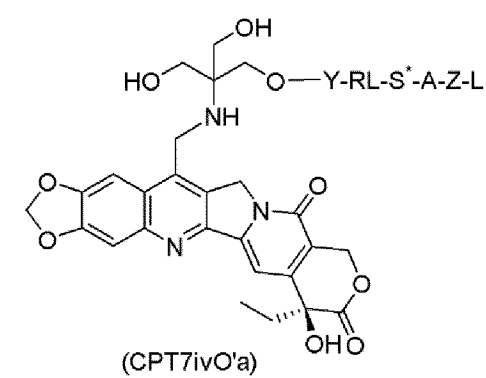
(CPT7iO'a)



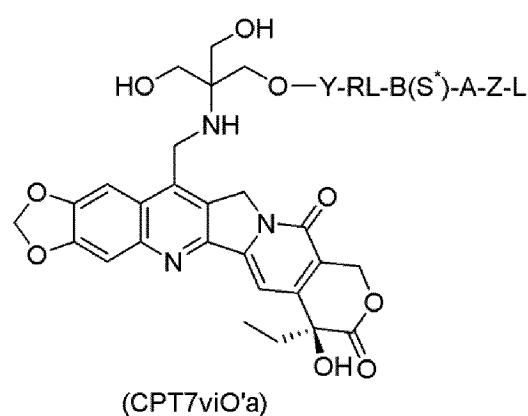
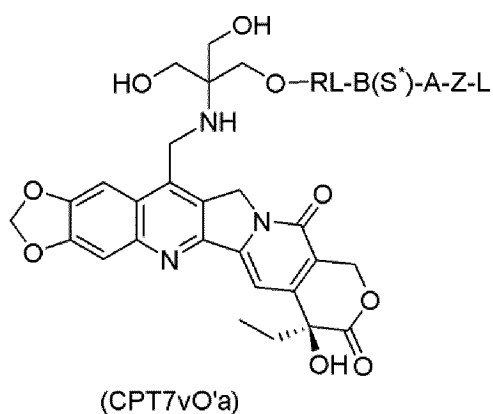
(CPT7iiO'a)



(CPT7iiiO'a)

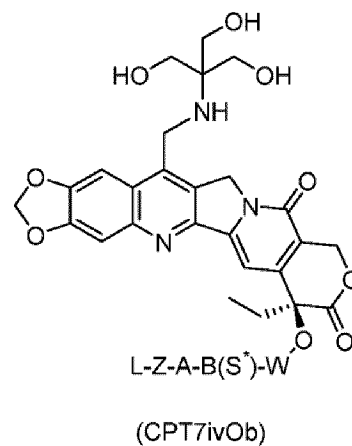
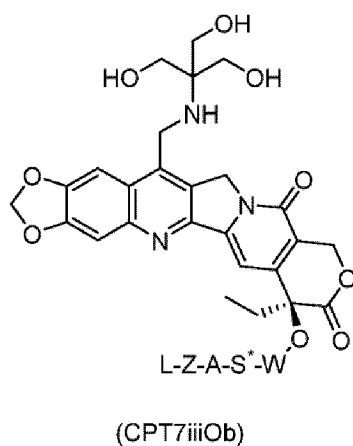
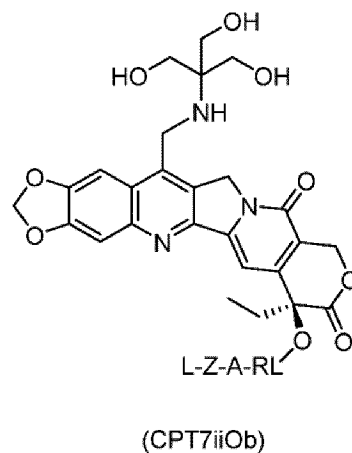
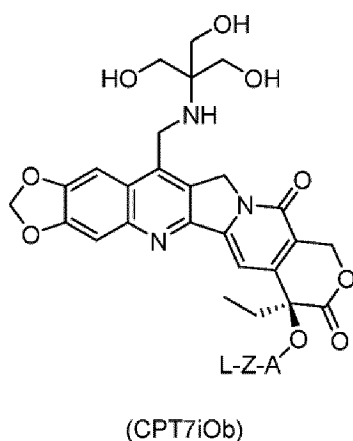


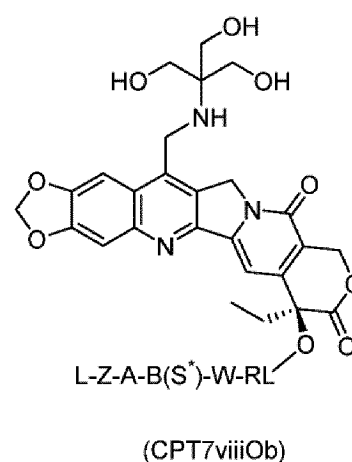
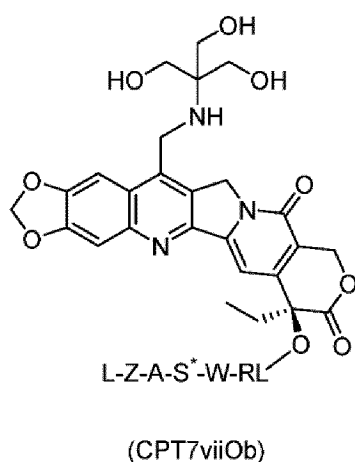
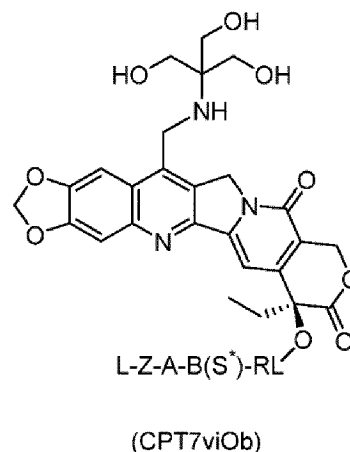
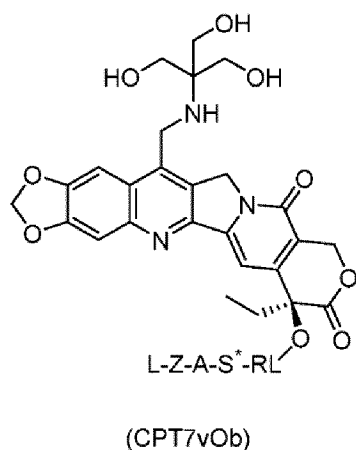
(CPT7ivO'a)



[0154] соответственно, где RL представляет собой любой из отщепляемых линкеров, раскрытых в настоящей заявке, предпочтительно RL представляет собой Глюкуронидный Компонент, и группы L, Z, A, S*, B и Y имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

[0155] В других вариантах осуществления Конъюгаты Камптотецина, в которых Q имеет формулу -Z-A-, -Z-A-RL-, -Z-A-S*-W-, -Z-A-B(S*)-W-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-W-RL- и -Z-A-B(S*)-W-RL- и которые включают Лекарственный Компонент, имеющий формулу CPT5, представлены следующими формулами:





[0156] соответственно, где RL представляет собой Отщепляемый Линкер, который является отличным от Глюкуронидного Компонента, и группы L, Z, A, S*, B и W имеют значения, представленные выше и в любом из вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке.

Соединения Камптотецин-Линкер

[0157] В некоторых вариантах осуществления, при получении конъюгатов камптотецина, будет желательно синтезировать всю комбинацию Лекарственное средство-Линкер до конъюгации с таргетирующим агентом. В таких вариантах осуществления соединения Камптотецин-Линкер, описанные в настоящей заявке, являются промежуточными соединениями. В этих вариантах осуществления Удлиняющий Компонент в соединении Камптотецин-Линкер еще не является ковалентно связанным с лигандным компонентом (т.е. представляет собой Предшественника Удлиняющего Компонента, Z'), и поэтому содержит функциональную группу для конъюгации с таргетирующим лигандом. В одном варианте осуществления, соединение Камптотецин-Линкер состоит из камптотецинового соединения (показанного в настоящей заявке формулами CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 и CPT7) и Линкерного Компонента (Q), включающего Глюкуронидный Компонент в качестве Отщепляемого Линкера (RL), через который Лигандный Компонент связан с камптотецином.

[0158] В другом варианте осуществления соединение Камптотецин-Линкер включает камптотециновое соединение формулы CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7 и Линкерный Компонент (Q), включающий Отщепляемый Линкер (RL), который является отличным от Глюкуронидного Компонента, через который Лигандный Компонент связан с конъюгированным камптотециновым соединением. Таким образом, в любом варианте осуществления Линкерный Компонент включает, в дополнение к RL, предшественник Удлиняющего Компонента (Z'), включающий функциональную группу для конъюгации с таргетирующим агентом, который является предшественником Лигандного Компонента и, таким образом, способен (непосредственно или опосредованно) связывать RL с лигандным компонентом. В некоторых из этих вариантов осуществления Параллельный Соединительный Компонент (B), когда желательно добавить Разделяющий Агент (S^*) в виде добавления боковой цепи. В любом из этих вариантов осуществления Соединительный Компонент (A) присутствует, когда желательно добавить больше расстояния между Удлиняющим Компонентом и RL.

[0159] В одной группе вариантов осуществления соединение Камптотецин-Линкер состоит из камптотецинового соединения, имеющего формулу CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7, и Линкерного Компонента (Q), где Q включает Отщепляемый Линкер (RL), который представляет собой Глюкуронидный Компонент, непосредственно присоединенный к предшественнику Удлиняющего Компонента (Z') или опосредованно к Z' через присоединение к промежуточному компоненту(компонентам) Линкерного Компонента соединения Камптотецин-Линкер (т.е. A, S^* и/или B(S^*)), где Z' включает функциональную группу, способную образовывать ковалентную связь с таргетирующим агентом.

[0160] В другой группе вариантов осуществления соединение Камптотецин-Линкер состоит из камптотецина, имеющего формулу CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7, и Линкерного Компонента (Q), где Q включает Отщепляемый Линкер (RL), который является отличным от Глюкуронидного Компонента (RL), непосредственно присоединенный к предшественнику Удлиняющего Компонента (Z') или опосредованно к Z' через присоединение к промежуточному компоненту(компонентам) Линкерного Компонента соединения Камптотецин-Линкер (т.е. A, S^* и/или B(S^*)), где Z' включает функциональную группу, способную образовывать ковалентную связь с таргетирующим агентом.

[0161] В контексте конъюгатов камптотецина и/или соединений Камптотецин-Линкер - сборная конструкция наилучшим образом представлена путем описания ее составляющих групп. Хотя некоторые процедуры также описаны в настоящей заявке, порядок сборки и общие условия для получения конъюгатов и соединений будут хорошо понятны специалистам в данной области.

Компоненты

Лигандные компоненты:

[0162] В некоторых вариантах осуществления изобретения присутствует Лигандный

Компонент. Лигандный Компонент (L-) представляет собой таргетирующий агент, который специфически связывается с молекулой-мишенью. В одной группе вариантов осуществления Лигандный Компонент специфически и селективно связывается с клеточным компонентом (связывающийся с клеткой агент) или с другой представляющей интерес молекулой-мишенью. Лигандный Компонент действует для нацеливания и представления камптотецина (CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7) конкретной популяции клеток-мишеней, с которой Лигандный Компонент взаимодействует из-за присутствия его целевого компонента или молекулы, и обеспечивает возможность последующего высвобождения свободного лекарственного средства в клетках-мишенях (т.е. внутриклеточно) или вблизи них (т.е. внеклеточно). Лигандные компоненты, L, включают, но не ограничиваются этим, белки, полипептиды и пептиды. Подходящие лигандные компоненты включают, например, антитела, например, полноразмерные антитела и их антиген-связывающие фрагменты, интерфероны, лимфокины, гормоны, факторы роста и колониестимулирующие факторы, витамины, молекулы, переносящие питательные вещества (такие как, но не ограничиваясь этим, трансферрин) или любую другую связывающуюся с клеткой молекулу или вещество. В некоторых вариантах осуществления Лигандный Компонент (L) происходит от антитела или не являющегося антителом белкового таргетирующего агента.

[0163] В одной группе вариантов осуществления Лигандный Компонент связан с Q (Линкерным Компонентом), который включает глюкуронидный Отщепляемый Линкер. Как отмечалось выше, в конъюгатах, описанных в настоящей заявке, могут присутствовать еще другие связывающие компоненты в целях обеспечения дополнительного пространства между камптотециновым лекарственным соединением и лигандным компонентом (например, Удлиняющим Компонентом и необязательным соединительным компонентом, A) или обеспечения свойства композиции для увеличения растворимости (например, Разделяющий Агент, S*). В некоторых из этих вариантов осуществления Лигандный Компонент связан с Z Линкерного Компонента через гетероатом Лигандного Компонента. Гетероатомы, которые могут присутствовать в лигандном компоненте для этого связывания, включают серу (в одном варианте осуществления из сульфгидрильной группы таргетирующего лиганда), кислород (в одном варианте осуществления из карбоксильной или гидроксильной группы таргетирующего лиганда) и азот, необязательно замещенный (в одном варианте осуществления из первичной или вторичной аминогруппы таргетирующего лиганда, или в другом варианте осуществления из необязательно замещенного азота амида). Эти гетероатомы могут присутствовать в таргетирующем лиганде в естественном состоянии лиганда, например, в природном антителе, или могут быть введены в таргетирующий лиганд методом химической модификации или биологической инженерии.

[0164] В одном варианте осуществления таргетирующий агент, который является предшественником Лигандного Компонента, содержит сульфгидрильную функциональную группу, таким образом, Лигандный Компонент связан с Линкерным Компонентом через атом серы сульфгидрильной функциональной группы.

[0165] В другом варианте осуществления таргетирующий агент, который является предшественником Лигандного Компонента, содержит один или несколько лизиновых остатков, которые способны взаимодействовать с активированными сложными эфирами (такие сложные эфиры включают, но не ограничиваются этим, *N*-гидроксисукцинимидные, пентафторфенильные и *p*-нитрофенильные сложные эфиры) предшественника Удлиняющего Компонента промежуточного соединения Камптотецин-Линкер, и, таким образом, обеспечивает амидную связь, состоящую из атома азота Лигандного Компонента и С=О группы Удлиняющего Компонента из Линкерного Компонента.

[0166] Еще в одном аспекте таргетирующий агент, который является предшественником Лигандного Компонента, содержит один или несколько лизиновых остатков, способных к химической модификации для введения одной или нескольких сульфгидрильных групп. В этих вариантах осуществления Лигандный Компонент ковалентно присоединен к Линкерному Компоненту через атом серы сульфгидрильной функциональной группы. Реагенты, которые можно использовать для модификации лизинов указанным образом, включают, но не ограничиваются этим, *N*-сукцинимидил *S*-ацетилтиоацетат (SATA) и 2-Иминотиолан гидрохлорид (реагент Траута).

[0167] В другом варианте осуществления таргетирующий агент, который является предшественником Лигандного Компонента, содержит одну или несколько углеводных групп, способных к модификации для обеспечения одной или нескольких сульфгидрильных функциональных групп. Химически модифицированный Лигандный Компонент в Конъюгате Камптотецина связан с компонентом Линкерного Компонента (например, Удлиняющим Компонентом) через атом серы сульфгидрильной функциональной группы.

[0168] Еще в одном варианте осуществления таргетирующий агент, который является предшественником Лигандного Компонента, содержит одну или несколько углеводных групп, которые могут быть окислены для обеспечения альдегидной (-CHO) функциональной группы (см., например, Laguzza, *et al.*, 1989, *J. Med. Chem.* 32(3):548-55). В этих вариантах осуществления соответствующий альдегид взаимодействует с реакционноспособным центром на предшественнике Удлиняющего Компонента с образованием связи между Удлиняющим Компонентом и Лигандным Компонентом. Реактивные сайты на предшественнике Удлиняющего Компонента, которые способны взаимодействовать с реакционноспособной карбонил-содержащей функциональной группой на таргетирующем Лигандном Компоненте, включают, но не ограничиваются этим, гидразин и гидроксилламин. Другие протоколы для модификации белков для присоединения Линкерных Компонентов (Q) или родственных видов описаны в Coligan *et al.*, *Current Protocols in Protein Science*, vol. 2, John Wiley & Sons (2002) (включенном в настоящую заявку посредством ссылки).

[0169] В некоторых аспектах таргетирующий агент, который является предшественником Лигандного Компонента, способен образовывать связь путем взаимодействия с реакционноспособной функциональной группой на предшественнике

Удлиняющего Компонента (Z') с образованием ковалентной связи между Удлиняющим Компонентом (Z) и Лигандным Компонентом, который по структуре соответствует таргетирующему агенту. Функциональная группа Z' , обладающая такой способностью для взаимодействия с таргетирующим агентом, будет зависеть от природы таргетирующего агента, который по структуре должен соответствовать Лигандному Компоненту. В некоторых вариантах осуществления реакционноспособная группа представляет собой малеимид, который присутствует на Удлиняющем Компоненте до его присоединения для образования Лигандного Компонента (т.е. малеимидная группа предшественника Удлиняющего Компонента). Ковалентное присоединение Лигандного Компонента к Удлиняющему Компоненту осуществляют через сульфгидрильную функциональную группу таргетирующего агента, который является предшественником Лигандного Компонента, взаимодействующего с малеимидной функциональной группой Z' с образованием тιο-замещенного сукцинимид. Сульфгидрильная функциональная группа может присутствовать на таргетирующем агенте в естественном состоянии таргетирующего агента, например, в природном остатке, или может быть введена в таргетирующий агент методом химической модификации или биологической инженерии.

[0170] Еще в одном варианте осуществления Лигандный Компонент происходит из антитела, и сульфгидрильн группа образуется при восстановлении межцепочечного дисульфида антитела. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления Линкерный Компонент конъюгируют с цистеиновым остатком из восстановленного межцепочечного дисульфида(дисульфидов).

[0171] Еще в одном варианте осуществления Лигандный Компонент происходит из антитела, и сульфгидрильную функциональную группу вводят в антитело химическим путем, например, путем введения цистеинового остатка. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления Линкерный Компонент (с присоединенным Камптотецином или без него) конъюгируют с Лигандным Компонентом через введенный цистеиновый остаток Лигандного Компонента.

[0172] Для биоконъюгатов наблюдалось, что место конъюгации лекарственного средства может влиять на ряд параметров, включая легкость конъюгации, стабильность лекарственного средства-линкера, влияние на биофизические свойства полученных биоконъюгатов и цитотоксичность *in vitro*. Что касается стабильности лекарственного средства-линкера, место конъюгации фрагмента Лекарственное средство-Линкер с Лигандным Компонентом может влиять на способность конъюгированного фрагмента Лекарственное средство-Линкер подвергаться реакции элиминирования, в некоторых случаях вызывая преждевременное высвобождение свободного лекарственного средства. Сайты для конъюгации с таргетирующим агентом включают, например, восстановленный межцепочечный дисульфид, а также выбранные цистеиновые остатки на сконструированных сайтах. В некоторых вариантах осуществления в способах конъюгации с образованием Конъюгатов Камптотецина, как описано в настоящей заявке, используются тиоловые остатки на сайтах, созданных методом генной инженерии, которые менее

восприимчивы к реакции элиминирования (например, положения 239 в соответствии с индексом ЕС, как описано в Kabat), по сравнению с методами конъюгации, в которых используются тиоловые остатки из восстановленной дисульфидной связи. В других вариантах осуществления в способах конъюгирования с образованием Конъюгатов Камптотецина, как описано в настоящей заявке, используются тиоловые остатки, полученные в результате восстановления межцепочечной дисульфидной связи.

[0173] В некоторых вариантах осуществления, Конъюгат Камптотецина включает неиммунореактивный белок, полипептид или пептид в качестве Лигандного Компонента. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, Лигандный Компонент происходит из неиммунореактивного белка, полипептида или пептида. Примеры включают, но не ограничиваются этим, трансферрин, эпидермальные факторы роста ("EGF"), бомбезин, гастрин, гастрин-высвобождающий пептид, фактор роста тромбоцитов, IL-2, IL-6, трансформирующие факторы роста ("TGF"), такие как TGF- α и TGF- β , фактор роста осповакцины (VGF), инсулин и инсулиноподобные факторы роста I и II, соматостатин, лектины и апопротеин из липопротеинов низкой плотности.

[0174] Особенно предпочтительные Лигандные Компоненты получают из антител. Соответственно, в любом из описанных вариантов осуществления Лигандный Компонент получен из антитела. Подходящие поликлональные антитела представляют собой гетерогенные популяции молекул антител, полученных из сывороток иммунизированных животных. Подходящие моноклональные антитела представляют собой гомогенные популяции антител к определенной антигенной детерминанте (например, антигену раковых клеток, вирусному антигену, микробному антигену, белку, пептиду, углеводу, химическому веществу, нуклеиновой кислоте или их фрагментам). Моноклональное антитело (mAb) к представляющему интерес антигену в некоторых вариантах осуществления получают с использованием любого метода, известного в данной области, который обеспечивает продукцию молекул антител непрерывными клеточными линиями в культуре.

[0175] Полезные моноклональные антитела включают, но не ограничиваются этим, человеческие моноклональные антитела, гуманизированные моноклональные антитела или химерные человеческие-мышинные (или другого вида) моноклональные антитела. Антитела включают полноразмерные антитела и их антиген-связывающие фрагменты. Человеческие моноклональные антитела можно получить любым из многочисленных способов, известных в данной области техники (*например*, Teng *et al.*, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 80:7308-7312; Kozbor *et al.*, 1983, *Immunology Today* 4:72-79; и Olsson *et al.*, 1982, *Meth. Enzymol.* 92:3-16).

[0176] Антитело, полезное для практического применения изобретения, представляет собой интактное антитело или функционально активный фрагмент, производное или аналог антитела, где антитело или его фрагмент способны к иммуноспецифическому связыванию с клетками-мишенями (например, антигенами раковых клеток, вирусными антигенами или микробными антигенами) или другими антителами, которые связаны с опухолевыми клетками или матриксом. В этом отношении

“функционально активный” означает, что фрагмент, производное или аналог способен иммуноспецифически связываться с клетками-мишенями. Чтобы определить, какие последовательности CDR связывают антиген, синтетические пептиды, содержащие последовательности CDR, в некоторых вариантах осуществления используются в анализах связывания с антигеном с использованием анализа связывания, известного в данной области (например, BIA core анализ) (см., например, Kabat et al. al., 1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD; Kabat E et al., 1980, *J. Immunology* 125 (3): 961-969).

[0177] Другие полезные антитела включают фрагменты антител, такие как, но не ограничиваясь этим, F(ab')₂ фрагменты, Fab фрагменты, Fvs, одноцепочечные антитела, диатела, триатела, тетратела, scFv, scFv-FV или любую другую молекулу с той же специфичностью, что и антитело.

[0178] Кроме того, рекомбинантные антитела, такие как химерные и гуманизированные моноклональные антитела, включающие части как человеческого, так и нечеловеческого происхождения, которые в некоторых вариантах осуществления получают с использованием стандартных методов рекомбинантной ДНК, являются полезными антителами. Химерное антитело представляет собой молекулу, в которой разные части происходят от разных видов животных, например, как те, которые содержат варибельную область, происходящую из мышинового моноклонального антитела и константные области человеческого иммуноглобулина. (см., например, Патент США № 4816567; и Патент США № 4816397, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте). Гуманизированные антитела представляют собой молекулы антител из видов, отличных от человека, имеющие одну или несколько определяющих комплементарность областей (CDR) из вида, отличного от человека, и каркасную область из молекулы человеческого иммуноглобулина. (См., например, Патент США № 5585089, который включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей его полноте). Такие химерные и гуманизированные моноклональные антитела в некоторых вариантах осуществления получают методами рекомбинантной ДНК, известными в данной области техники, например с использованием методов, описанных в Международной публикации № WO 87/02671; Европейской патентной публикации № 0 184 187; Европейской патентной публикации № 0 171 496; Европейской патентной публикации № 0 173 494; Международной публикации № WO 86/01533; Патенте США № 4816567; Berter *et al.*, *Science* (1988) 240: 1041-1043; Liu *et al.*, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* (1987) 84: 3439-3443; Liu *et al.*, *J. Immunol.* (1987) 139: 3521-3526; Sun *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1987) 84: 214-218; Nishimura *et al.*, *Cancer. Res.* (1987) 47: 999-1005; Wood *et al.*, *Nature* (1985) 314: 446-449; Shaw *et al.*, *J. Natl. Pak Inst.* (1988) 80: 1553-1559; Morrison, *Science* (1985) 229: 1202-1207; Oi *et al.*, *BioTechniques* (1986) 4: 214-221; Патенте США № 5225539; Jones *et al.*, *Nature* (1986) 321: 552-525; Verhoeyan *et al.*, *Science* (1988) 239: 1534-1536; и Beidler *et al.*, *J. Immunol.* (1988) 141: 4053-4060; каждый из указанных документов включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей его полноте.

[0179] В некоторых случаях полностью человеческие антитела (например, когда может проявляться иммуногенность к нечеловеческому или химерному антителу) более желательны, и в некоторых вариантах осуществления их получают с использованием трансгенных мышей, которые неспособны экспрессировать эндогенные гены тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, но которые способны экспрессировать гены тяжелых и легких цепей человека.

[0180] Антитела включают аналоги и производные, которые либо модифицированы, т.е. путем ковалентного присоединения любого типа молекулы, при условии, что такое ковалентное присоединение позволяет антителу сохранять его антиген-связывающую иммуноспецифичность. Например, но не в качестве ограничения, производные и аналоги антител включают такие, которые были дополнительно модифицированы, например, гликозилированием, ацетилированием, ПЭГилированием, фосфорилированием, амидированием, дериватизацией известными защитными/блокирующими группами, протеолитическим расщеплением, связыванием с единицей клеточного антитела или другим белком и т.д. В некоторых вариантах осуществления одну или несколько из этих многочисленных химических модификаций осуществляют известными методами, включая, но не ограничиваясь этим, специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез в присутствии туникамицина и т.д. В других вариантах осуществления аналог или производное антитела содержит одну или несколько неприродных аминокислот, которые иногда находятся в комбинации с одной или несколькими из описанных выше химических модификаций.

[0181] В некоторых вариантах осуществления антитело имеет одну или несколько модификаций (*например*, замены, делеции или добавления) в аминокислотных остатках, которые взаимодействуют с Fc рецепторами. Они включают модификации в аминокислотных остатках, идентифицированных как вовлеченные во взаимодействие между анти-Fc доменом и FcRn рецептором (см., *например*, Международную публикацию № WO 97/34631, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте).

[0182] В некоторых вариантах осуществления антитела, иммуноспецифические в отношении антигена раковых клеток, получают коммерчески или производят способом, известным специалистам в данной области, таким как методы рекомбинантной экспрессии. Нуклеотидную последовательность, кодирующую антитела, иммуноспецифические в отношении антигена раковых клеток, иногда получают, например, из базы данных GenBank или подобной базы данных, руководствуясь литературными публикациями или путем рутинного клонирования и секвенирования.

[0183] В конкретном варианте используют известное антитело для лечения рака.

[0184] В другом конкретном варианте осуществления используют антитело для лечения аутоиммунного заболевания в соответствии с композициями и способами по настоящему изобретению.

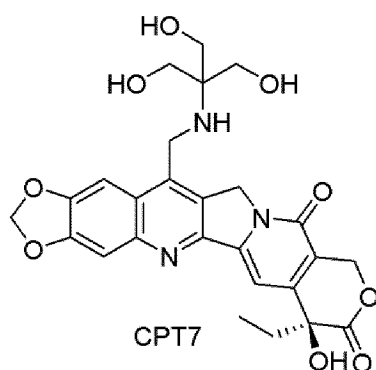
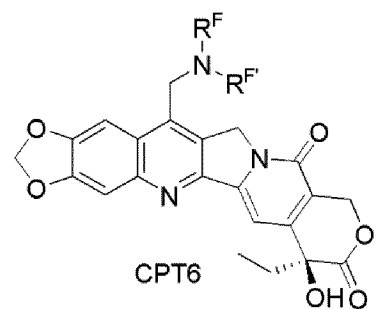
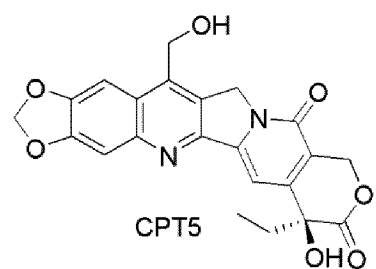
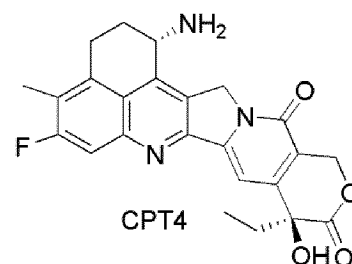
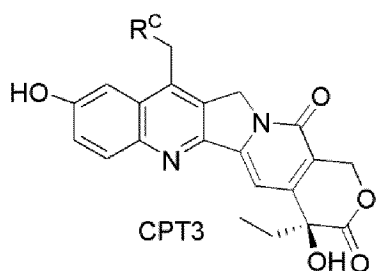
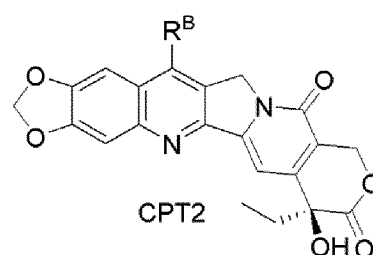
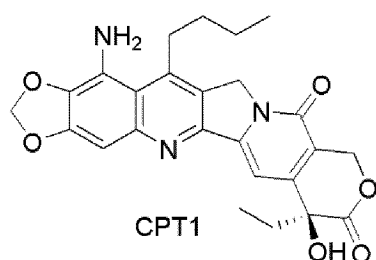
[0185] В некоторых вариантах осуществления полезные антитела связываются с

рецептором или рецепторным комплексом, экспрессируемым на активированном лимфоците. Этот рецептор или рецепторный комплекс, в некоторых вариантах осуществления, является членом суперсемейства генов иммуноглобулинов, членом суперсемейства рецепторов TNF, интегрином, цитокиновым рецептором, хемокиновым рецептором, белком главного комплекса гистосовместимости, лектином или белком контроля комплемента.

[0186] В некоторых вариантах осуществления антитело, которое включено в Конъюгат Камптотецина, будет специфически связываться с CD19, CD30, CD33, CD70 или LIV-1.

Соединения Камптотецина:

[0187] Камптотециновые соединения, используемые в различных вариантах осуществления, описанных в настоящей заявке, представлены формулами:



[0188] где R^B представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, (C_3 - C_8 циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила и фенил- C_1 - C_4 алкил-;

[0189] R^C представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

[0190] каждый R^F и $R^{F'}$ представляет собой фрагмент, независимо выбранный из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, *N, N*-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, *N, N*-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкила, *N*-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 алкилC(O)-, C_1 - C_8 гидроксиалкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил C_1 - C_4 алкила, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкила, или

[0191] R^F и $R^{F'}$ объединены с атомом азота, с которым они оба связаны, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, содержащего 0-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC $_1$ - C_4 алкила, -NH $_2$, -NHC $_1$ - C_4 алкила и N(C_1 - C_4 алкил) $_2$,

[0192] где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная группы в R^B , R^C , R^F и $R^{F'}$ замещены 0-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC $_1$ - C_4 алкила, -NH $_2$, -NHC $_1$ - C_4 алкила и -N(C_1 - C_4 алкил) $_2$.

[0193] Другие Камптотециновые соединения, полезные в контексте Конъюгатов Камптотецина и Камптотецин-Линкер соединений, описанных в настоящей заявке, представляют собой Камптотециновые соединения 14a-14z Таблицы I и соединение 18a-18g Таблицы J, и Камптотециновые соединения, которые имеют каркас из пяти или шести конденсированных колец, аналогичный структурам, представленным как формулы CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6, CPT7, 14a-14z и 18a-18g, которые в некоторых вариантах осуществления содержат дополнительную группу, включающую, но не ограничиваясь этим, гидроксильную, тиольную, аминую или амидную функциональную группу, кислород, сера или необязательно замещенный атом азота, которой способен к включению в линкер, и способны высвобождаться из Конъюгата Камптотецина в виде свободного лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления эта функциональная группа обеспечивает единственный сайт на камптотециновом соединении, доступный для присоединения к Линкерному Компоненту (Q). Полученный фрагмент Лекарственное средство-Линкер Конъюгата Камптотецина является таким, который способен к высвобождению активного свободного лекарственного средства на участке, на который нацеливается его Лигандный Компонент, для проявления цитотоксического, цитостатического или иммуносупрессорного эффекта.

[0194] “Свободное лекарственное средство” относится к лекарственному средству, как оно существует после высвобождения из соединения Лекарственное средство-Линкер.

В некоторых вариантах осуществления свободное лекарственное средство включает фрагмент Отщепляемого Линкера или Спейсерного Компонента (Y). Свободное лекарственное средство, которое включает фрагмент Отщепляемого Линкера или Спейсерного Компонента (Y), высвобождается из остальной части фрагмента Лекарственное средство-Линкер посредством расщепления Отщепляемого Линкера или высвобождается посредством расщепления связи в Спейсерном Компоненте (Y) и является биологически активным после высвобождения. В некоторых вариантах осуществления свободное лекарственное средство отличается от конъюгированного лекарственного средства тем, что функциональная группа свободного лекарственного средства для присоединения к саморасщепляющейся сборочной единице больше не связана с компонентами Конъюгата Камптотецина (кроме ранее общего гетероатома). Например, свободная гидроксильная функциональная группа спирт-содержащего лекарственного средства может быть представлена как D-O*H, тогда как в конъюгированной форме гетероатом кислорода, обозначенный как O*, включен в метиленкарбаматную единицу саморасщепляющегося компонента. После активации саморасщепляющегося фрагмента и высвобождения свободного лекарственного средства ковалентная связь с O* заменяется атомом водорода, так что гетероатом кислорода, обозначенный как O*, присутствует на свободном лекарственном средстве как -O-H.

Линкерный Компонент (Q)

[0195] Как отмечается выше, в некоторых вариантах осуществления Линкерный Компонент Q имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

-Z-A-RL- ; -Z-A-RL-Y-; -Z-A-S*-RL-; -Z-A-B(S*)-RL-; -Z-A-S*-RL-Y-; и -Z-A-B(S*)-RL-Y-;

[0196] где Z представляет собой Удлиняющий Компонент; A представляет собой связь или Соединительный Компонент; B представляет собой Ответвляющийся Компонент; S* представляет собой Разделяющий Агент; RL представляет собой Отщепляемый Линкер, который представляет собой Глюкуронидный Компонент; и Y представляет собой Спейсерный Компонент; и

[0197] где точкой присоединения D к Q является любой из гетероатомов гидроксила и первичных и вторичных аминов, присутствующих на CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7 или любом из соединений 14a-14z Таблицы I и соединений 18a-18g Таблицы J.

[0198] В других вариантах осуществления Линкерный Компонент Q имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

-Z-A-; -Z-A-RL-; -Z-A-S*-W-; -Z-A-B(S*)-W-; -Z-A-S*-RL-; -Z-A-B(S*)-RL-; -Z-A-S*-W-RL-; и -Z-A-B(S*)-W-RL-;

[0199] где Z представляет собой Удлиняющий Компонент, A представляет собой связь или Соединительный Компонент; B представляет собой Параллельный Соединительный Компонент; S* представляет собой Разделяющий Агент; RL представляет собой Отщепляемый Линкер, отличный от Глюкуронидного Компонента; и W представляет

собой Аминокислотный Компонент; и

[0200] где точкой присоединения к Q является гидроксильный заместитель лактонового кольца соединения CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7 или любого из соединений 14a-14z Таблицы I и соединений 18a-18r Таблицы J.

[0201] В одной группе вариантов осуществления Q имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из: $-Z-A-S^*-RL-$ и $-Z-A-S^*-RL-Y-$.

[0202] В другой группе вариантов осуществления Q имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из $-Z-A-B(S^*)-RL-$ и $-Z-A-B(S^*)-RL-Y-$.

[0203] Еще в одной группе вариантов осуществления Q имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из $-Z-A-RL-$ и $-Z-A-RL-Y-$.

Удлиняющий Компонент (Z) или (Z'):

[0204] Удлиняющий Компонент (Z) представляет собой компонент Конъюгата Камптотецина или соединения Камптотецин-Линкер или другого Промежуточного соединения, который действует для соединения Лигандного Компонента с остальной частью конъюгата. В этой связи Удлиняющий Компонент, до присоединения к Лигандному Компоненту (т.е. предшественник Удлиняющего Компонента, Z'), содержит функциональную группу, которая может образовывать связь с функциональной группой таргетирующего лиганда.

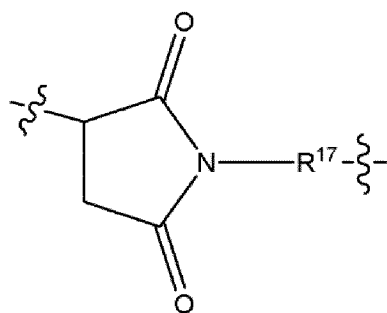
[0205] В некоторых вариантах осуществления предшественник Удлиняющего Компонента (Z') содержит электрофильную группу, которая способна взаимодействовать с реакционноспособной нуклеофильной группой, присутствующей на Лигандном Компоненте (например, антители), для обеспечения ковалентной связи между Лигандным Компонентом и Удлиняющим Компонентом Линкерного Компонента. Нуклеофильные группы на антители, обладающие такой способностью, включают, но не ограничиваются этим, сульфгидрильные, гидроксильные и amino функциональные группы. Гетероатом нуклеофильной группы антителя реагирует с электрофильной группой на предшественнике Удлиняющего Компонента и обеспечивает ковалентную связь между Лигандным Компонентом и Удлиняющим Компонентом Линкерного Компонента или фрагмента Лекарственное средство-Линкер. Полезные электрофильные группы для этой цели включают, но не ограничиваются этим, малеимидные, галогенацетамидные группы и NHS сложные эфиры. Электрофильная группа обеспечивает удобный сайт для присоединения антителя с образованием Конъюгата Камптотецина или промежуточного соединения Лигандный Компонент-Линкер.

[0206] В других вариантах осуществления предшественник Удлиняющего Компонента имеет реакционноспособный центр, который содержит нуклеофильную группу, которая реагирует с электрофильной группой, присутствующей в Лигандном Компоненте (например, антители). Подходящие для этой цели электрофильные группы на антители включают, но не ограничиваются этим, карбонильные группы альдегида и кетона. Гетероатом нуклеофильной группы предшественника Удлиняющего Компонента может реагировать с электрофильной группой на антители и образовывать ковалентную связь с

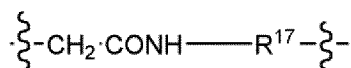
антителом. Подходящие нуклеофильные группы в предшественнике Удлиняющего Компонента для этой цели включают, но не ограничиваются этим, гидразид, гидроксилмин, amino, гидразин, тиосемикарбазон, гидразинкарбоксилат и арилгидразид. Электрофильная группа на антителе обеспечивает удобный сайт для присоединения антитела с образованием Конъюгата Камптотецина или промежуточного соединения Лигандный компонент-Линкер.

[0207] В некоторых вариантах осуществления, атом серы Лигандного Компонента связан с сукцинимидной кольцевой системой Удлиняющего Компонента, образованной реакцией тиольной функциональной группы таргетирующего лиганда с малеимидным фрагментом соответствующего предшественника Удлиняющего Компонента. В других вариантах осуществления тиольная функциональная группа Лигандного Компонента взаимодействует с альфа-галогенацетамидным фрагментом с образованием сера-связанного Удлиняющего Компонента путем нуклеофильного замещения его галогенового заместителя.

[0208] Репрезентативные Удлиняющие Компоненты таких вариантов осуществления включают компоненты, имеющие следующие структуры:



и



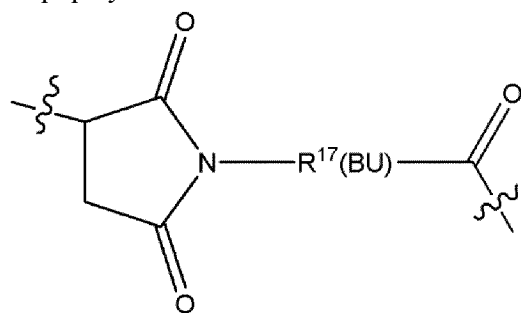
[0209] где волнистая линия рядом с R^{17} указывает на присоединение к Параллельному Соединительному Компоненту (В), или к Соединительному Компоненту (А), если В отсутствует, или к Разделяющему Агенту (S^*), если В отсутствует, другая волнистая линия указывает ковалентное присоединение к атому серы Лигандного Компонента, и R^{17} представляет собой $-C_1-C_{10}$ алкилен-, C_1-C_{10} гетероалкилен-, $-C_3-C_8$ карбоцикло-, $-O-(C_1-C_8)$ алкилен-, -арилен-, $-C_1-C_{10}$ алкилен-арилен-, -арилен- C_1-C_{10} алкилен-, $-C_1-C_{10}$ алкилен- (C_3-C_8) карбоцикло-, $-(C_3-C_8)$ карбоцикло- C_1-C_{10} алкилен-, $-C_3-C_8$ гетероцикло-, $-C_1-C_{10}$ алкилен- (C_3-C_8) гетероцикло-, $-(C_3-C_8)$ гетероцикло- C_1-C_{10} алкилен-, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $C(=O)-$, C_1-C_{10} гетероалкилен- $C(=O)-$, $-C_3-C_8$ карбоцикло- $C(=O)-$, $-O-(C_1-C_8)$ алкилен- $C(=O)-$, -арилен- $C(=O)-$, $-C_1-C_{10}$ алкилен-арилен- $C(=O)-$, -арилен- C_1-C_{10} алкилен- $C(=O)-$, $-C_1-C_{10}$ алкилен- (C_3-C_8) карбоцикло- $C(=O)-$, $-(C_3-C_8)$ карбоцикло- C_1-C_{10} алкилен- $C(=O)-$, $-C_3-C_8$ гетероцикло- $C(=O)-$, $-C_1-C_{10}$ алкилен- (C_3-C_8) гетероцикло- $C(=O)-$, $-(C_3-C_8)$ гетероцикло- C_1-C_{10} алкилен- $C(=O)-$, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $NH-$, $-C_1-C_{10}$ гетероалкилен- $NH-$, $-C_3-C_8$ карбоцикло- $NH-$, $-O-(C_1-C_8)$ алкилен- $NH-$, -арилен- $NH-$, $-C_1-C_{10}$ алкилен-арилен- $NH-$, -

арил- C_1-C_{10} алкилен-NH-, $-C_1-C_{10}$ алкилен-(C_3-C_8 карбоцикло)-NH-, (C_3-C_8 карбоцикло)- C_1-C_{10} алкилен-NH-, $-C_3-C_8$ гетероцикло-NH-, $-C_1-C_{10}$ алкилен-(C_3-C_8 гетероцикло)-NH-, (C_3-C_8 гетероцикло)- C_1-C_{10} алкилен-NH-, $-C_1-C_{10}$ алкилен-S-, C_1-C_{10} гетероалкилен-S-, $-C_3-C_8$ карбоцикло-S-, $-O-(C_1-C_8$ алкилен)-S-, -арил- C_1-C_{10} алкилен-арил- C_1-C_{10} алкилен-S-, $-C_1-C_{10}$ алкилен-(C_3-C_8 карбоцикло)-S-, (C_3-C_8 карбоцикло)- C_1-C_{10} алкилен-S-, $-C_3-C_8$ гетероцикло-S-, $-C_1-C_{10}$ алкилен-(C_3-C_8 гетероцикло)-S- или (C_3-C_8 гетероцикло)- C_1-C_{10} алкилен-S-.

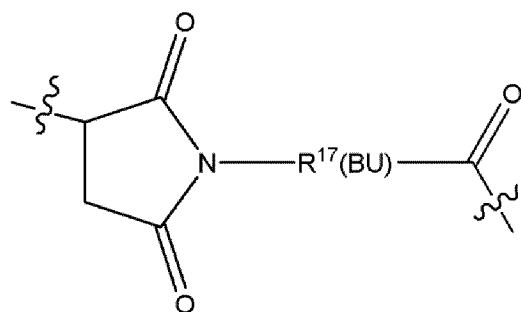
[0210] В некоторых вариантах осуществления R^{17} группа необязательно замещена Основным Компонентом (BU), таким как аминоалкильный фрагмент, например $-(CH_2)_xNH_2$, $-(CH_2)_xNHR^a$ и $-(CH_2)_xNR^a_2$, где нижний индекс x представляет собой целое число от 1 до 4 и каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, или две R^a группы объединены с азотом, с которым они связаны, с образованием азетидинильной, пирролидинильной или пиперидинильной группы.

[0211] Иллюстративным Удлиняющим Компонентом является компонент формулы Za или Za-BU, в которой R^{17} представляет собой $-C_1-C_{10}$ алкилен- $C(=O)-$, $-C_1-C_{10}$ гетероалкилен- $C(=O)-$, $-C_3-C_8$ карбоцикло- $C(=O)-$, $-O-(C_1-C_8$ алкилен)- $C(=O)-$, -арил- $C(=O)-$, $-C_1-C_{10}$ алкилен-арил- $C(=O)-$, -арил- C_1-C_{10} алкилен- $C(=O)-$, $-C_1-C_{10}$ алкилен-(C_3-C_8 карбоцикло)- $C(=O)-$, (C_3-C_8 карбоцикло)- C_1-C_{10} алкилен- $C(=O)-$, $-C_3-C_8$ гетероцикло- $C(=O)-$, $-C_1-C_{10}$ алкилен-(C_3-C_8 гетероцикло)- $C(=O)-$ или (C_3-C_8 гетероцикло)- C_1-C_{10} алкилен- $C(=O)-$.

[0212] Соответственно, некоторые предпочтительные варианты осуществления представлены формулами Za и Za-BU:



(Za)

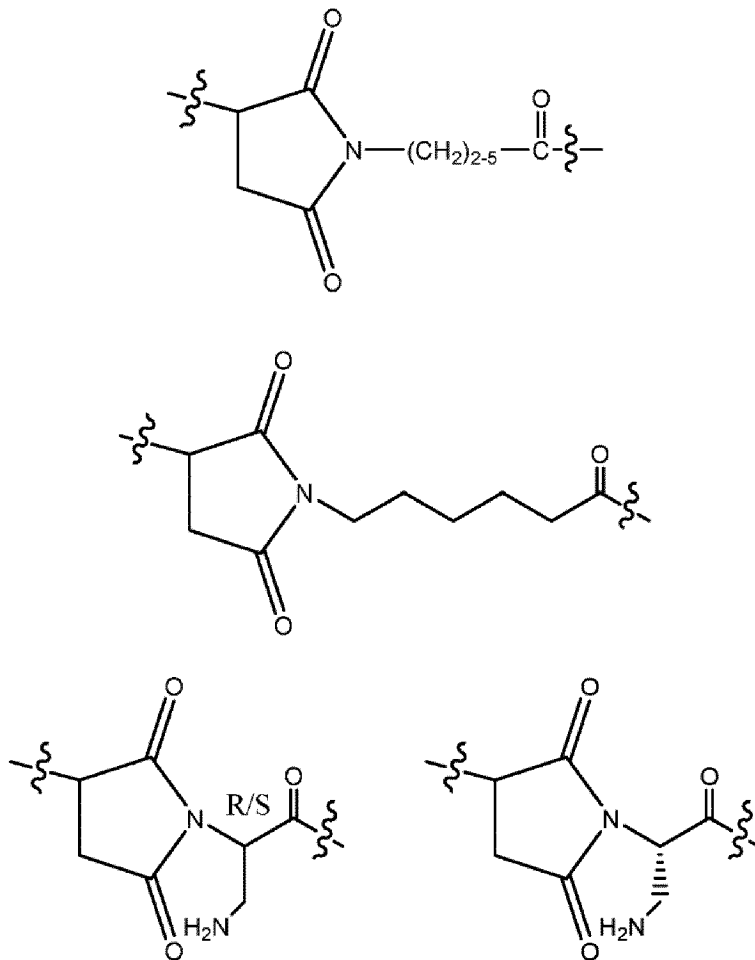


(Za-BU)

[0213] где волнистая линия вблизи атома углерода карбонила указывает присоединение к В, А или S^* , в представленных выше формулах, в зависимости от присутствия или отсутствия А и/или В, а другая волнистая линия указывает ковалентное

связывание атома углерода сукцинимидного кольца с атомом серы Лигандного Компонента. Во время синтеза основную амино функциональную группу Основного Компонента (BU) можно защитить защитной группой.

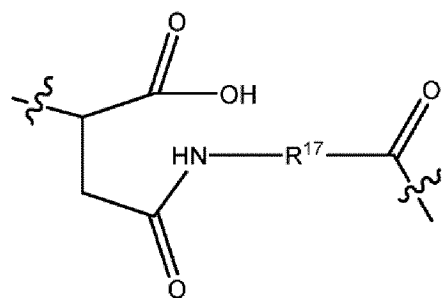
[0214] Более предпочтительные варианты осуществления Удлиняющих Компонентов формулы Za и Za-BU являются следующими:



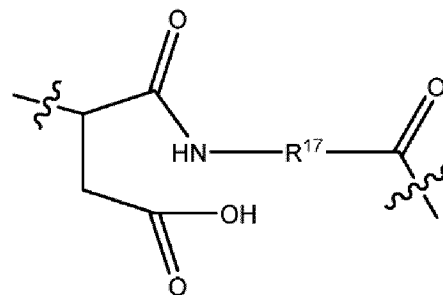
[0215] где волнистая линия вблизи атома углерода карбонила указывает на присоединение к B, A или S*, в представленных выше формулах, в зависимости от присутствия или отсутствия A и/или B, а другая волнистая линия указывает ковалентное связывание атома углерода сукцинимидного кольца с атомом серы Лигандного Компонента.

[0216] Должно быть понятно, что Лигандный Компонент-замещенный сукцинимид может существовать в гидролизованной форме(формах). Примеры этих форм представлены ниже для гидролиза Za или Za-BU, где структуры, представляющие региоизомеры из этого гидролиза, имеют формулу Zb и Zc, или Zb-BU и Zc-BU.

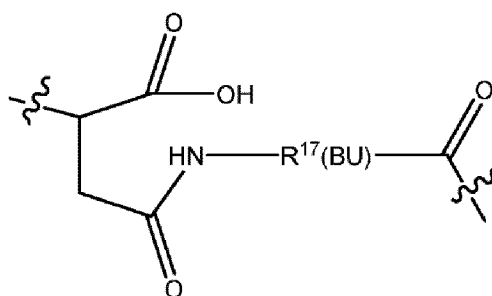
[0217] Соответственно, в других предпочтительных вариантах осуществления Удлиняющий Компонент (Z) состоит из группы амида янтарной кислоты, представленной следующей формулой:



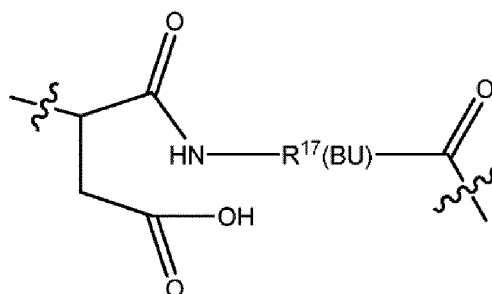
(Zb)



(Zc)



(Zb-BU)



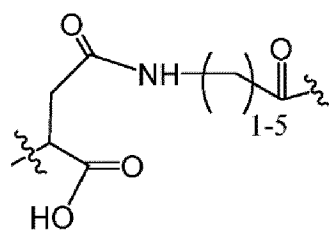
(Zc-BU)

[0218] где волнистая линия рядом с атомом углерода карбонила, связанным с R^{17} , и волнистая линия рядом с атомом углерода группы амида кислоты определена для Za или Za-BU, в зависимости от присутствия или отсутствия A и/или B; и R^{17} представляет собой - C_1-C_5 алкилен-, где в Zb-BU и Zc-BU алкилен замещен Основным Компонентом (BU), где BU представляет собой $-(CH_2)_xNH_2$, $-(CH_2)_xNHR^a$, или $-(CH_2)_xN(R^a)_2$, где нижний индекс x представляет собой целое число от 1 до 4, и каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, или оба R^a вместе с азотом, с которым они связаны, образуют азетидинильную, пирролидинильную или пиперидинильную группу.

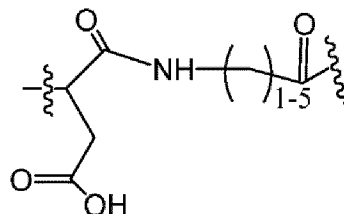
[0219] В более предпочтительном варианте осуществления -Z-A- включает фрагмент, образованный из фрагмента малеимида-алкановой кислоты или mDPR фрагмента. См., например, WO 2013/173337. В одной группе вариантов осуществления Z-

A- образован из малеимида-пропионильного фрагмента.

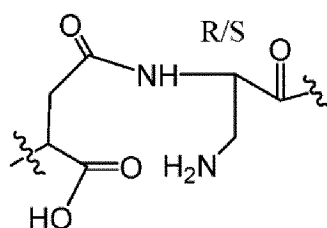
[0220] Соответственно в некоторых из этих более предпочтительных вариантах осуществления Удлиняющий Компонент (Z) состоит из группы амида янтарной кислоты, представленной структурой формулы Zb', Zc', (R/S)-Zb'-BU, (S)-Zb'-BU, (R/S)-Zc'-BU или (S)-Zc'-BU ниже:



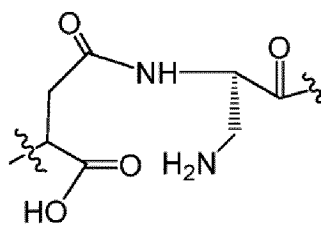
Zb'



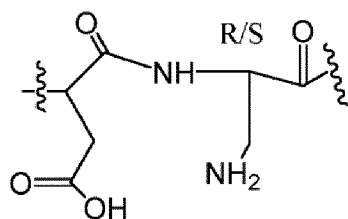
Zc'



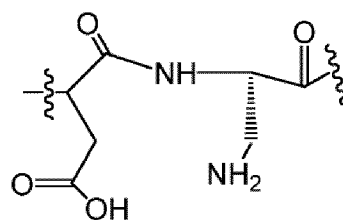
(R/S)-Zb'-BU



(S)-Zb'-BU



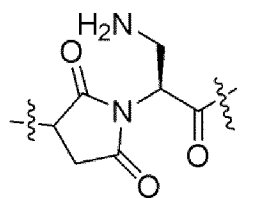
(R/S)-Zc'-BU



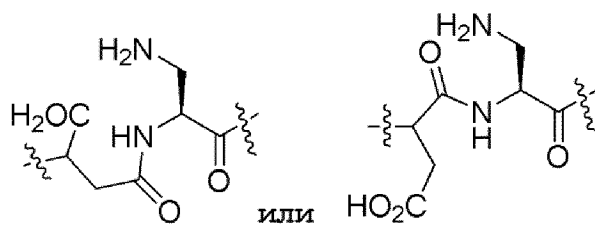
(S)-Zc'-BU

[0221] где волнистые линии такие, как определено для Za или Za-BU.

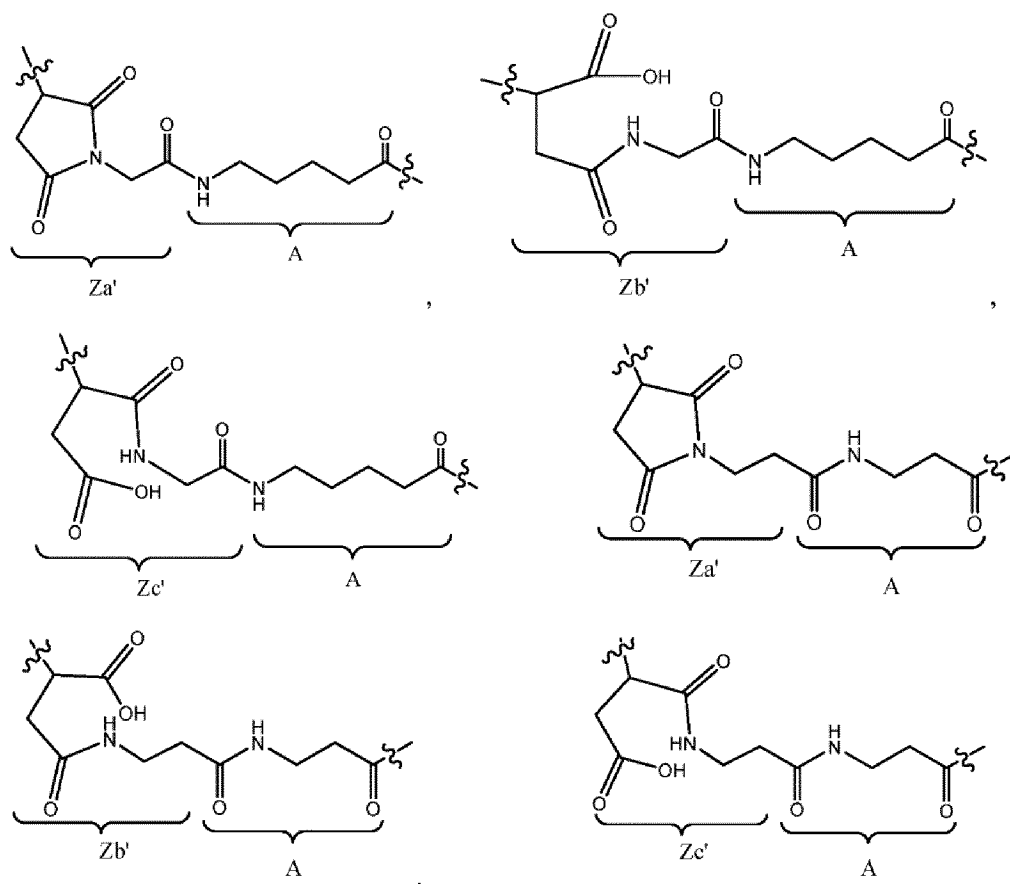
[0222] В особенно предпочтительных вариантах осуществления Удлиняющий Компонент (Z) состоит из сукцинимидного фрагмента, представленного структурой

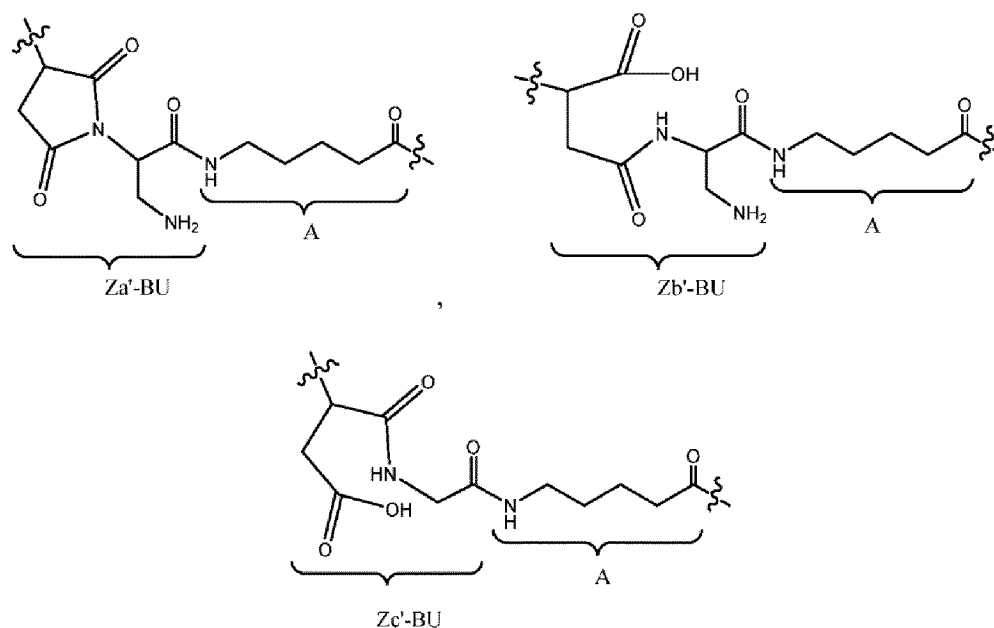


[0223] или состоит из группы амида янтарной кислоты, представленной следующей структурой:



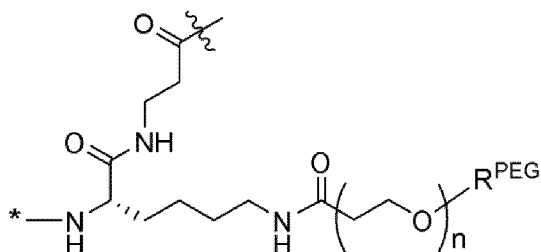
[0224] Иллюстративные Удлиняющие Компоненты, связанные с Соединительным Компонентом (A), которые состоят из Za', Zb' или Zc', в которых -R¹⁷- в Za, Zb или Zc представляет собой -CH₂- или -CH₂CH₂-, или состоят из Za'-BU, Zb'-BU или Zc'-BU, в которых -R¹⁷(BU)- в Za-BU, Zb-BU или Zc-BU представляет собой -CH(CH₂NH₂)-, имеют следующие структуры:





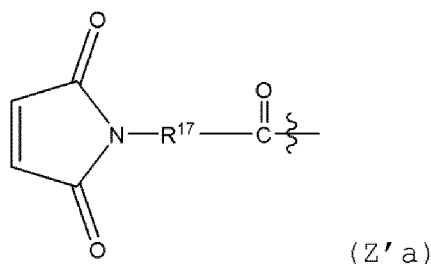
[0225] где волнистые линии такие, как определено для Za или Za-BU.

[0226] Другие Удлиняющие Компоненты, связанные с Лигандным Компонентом (L) и Соединительным Компонентом (A), имеют структуры, показанные выше, где A в любой из представленных выше -Za-A-, -Za(BU)-A-, -Za'-A-, -Za'(BU)-A-, -Zb-A-, -Zb(BU)-A-, -Zb'-A-, -Zb'(BU)-, -Zc'-A- и Zc'(BU)-A- структур заменен Параллельным Соединительным Компонентом, имеющим структуру:



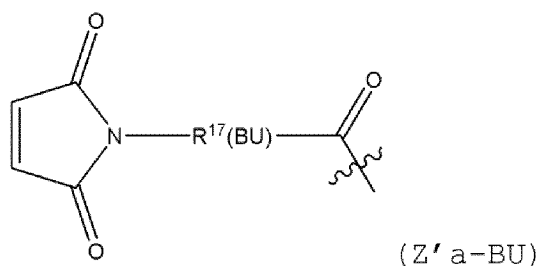
[0227] где нижний индекс n имеет значение от 8 до 24; R^{PEG} представляет собой группу, кэпирующую ПЭГ группу, предпочтительно -CH₃ или -CH₂CH₂CO₂H, звездочка (*) указывает ковалентное присоединение к Удлиняющему Компоненту, соответствующему по структуре формуле Za, Za', Zb' или Zc', и волнистая линия указывает ковалентное присоединение к Отщепляемому Линкеру (RL).

[0228] Иллюстративные Удлиняющие Компоненты до конъюгации с Лигандным Компонентом (т.е. предшественники Удлиняющего Компонента) состоят из малеимидного фрагмента и представлены структурами, включая структуры формулы Z'a



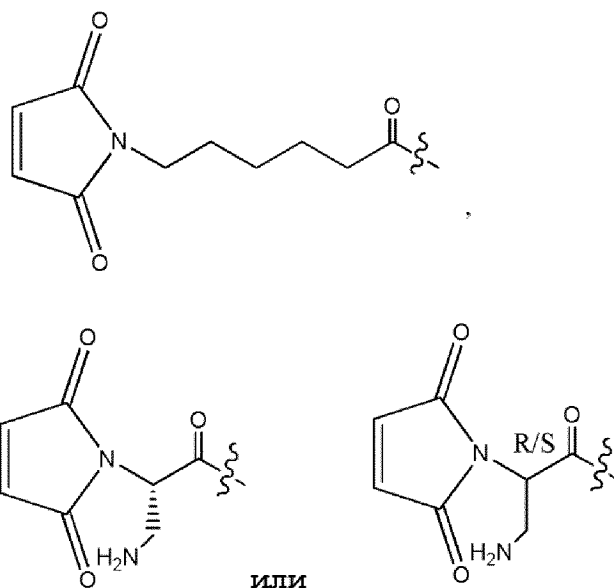
[0229] где волнистая линия вблизи атома углерода карбонила указывает присоединение к В, А или S^* , в представленных выше формулах, в зависимости от присутствия или отсутствия А и/или В, R^{17} представляет собой $-(CH_2)_{1-5}-$, необязательно замещенный Основным Компонентом, таким как необязательно замещенный аминоалкил, например $-(CH_2)_xNH_2$, $-(CH_2)_xNHR^a$ и $-(CH_2)_xN(R^a)_2$, где нижний индекс x представляет собой целое число от 1 до 4, и каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, или две R^a группы объединены с азотом, с которым они связаны, с образованием азетидинильной, пирролидинильной или пиперидинильной группы.

[0230] Другие иллюстративные Удлиняющие Компоненты до конъюгации с Лигандным Компонентом (т.е. предшественники Удлиняющего Компонента) состоят из малеимидного фрагмента и представлены структурами, включая структуры формулы $Z'a-BU$.



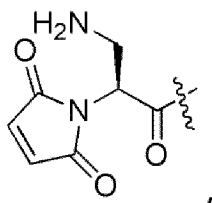
[0231] где волнистая линия вблизи атома углерода карбонила указывает на присоединение к В, А или S^* , в представленных выше формулах, в зависимости от присутствия или отсутствия А и/или В, R^{17} представляет собой $-(CH_2)_{1-5}-$, замещенный Основным Компонентом, таким как необязательно замещенный аминоалкил, например $-(CH_2)_xNH_2$, $-(CH_2)_xNHR^a$ и $-(CH_2)_xN(R^a)_2$, где нижний индекс x представляет собой целое число от 1 до 4, предпочтительно R^{17} представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$, и нижний индекс x имеет значение 1 или 2, и каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, или две R^a группы объединены с азотом, с которым они связаны, с образованием азетидинильной, пирролидинильной или пиперидинильной группы.

[0232] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления формулы $Z'a$, предшественник Удлиняющего Компонента представлен одной из следующих структур:



[0233] где волнистая линия рядом с карбонилом определена для Z'а или Z'a-BU.

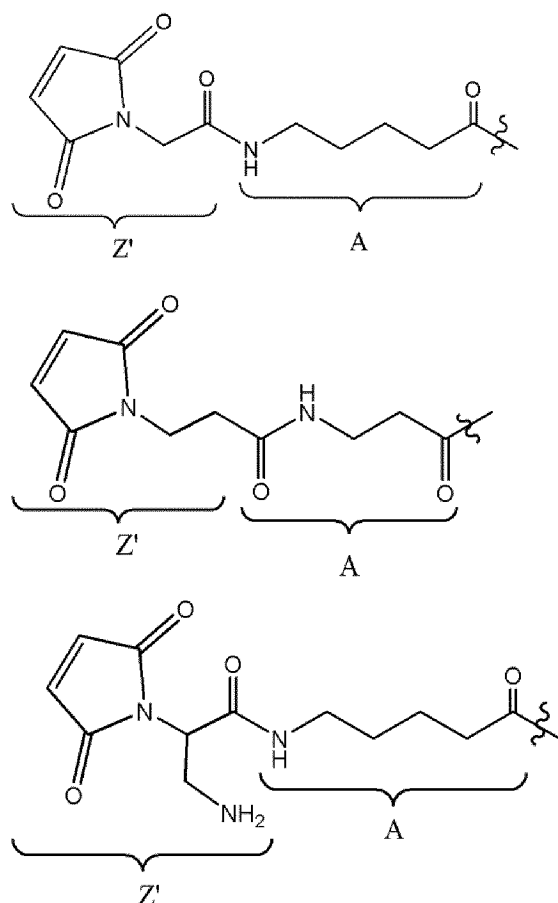
[0234] В более предпочтительных вариантах осуществления предшественник Удлиняющего Компонента (Z') состоит из малеимидного фрагмента и представлен следующей структурой:



[0235] где волнистая линия рядом с карбонилом такая, как определено для Za', и амино группа необязательно протонирована или защищена амино-защитной группой.

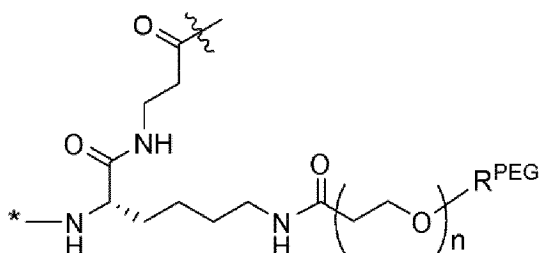
[0236] Должно быть понятно, что в Удлиняющих Компонентах, имеющих BU фрагмент, функциональную амино группу этого фрагмента обычно защищают амино-защитной группой во время синтеза, например, кислотно-лабильной защитной группой (например, BOC).

[0237] Иллюстративные предшественники Удлиняющего Компонента, ковалентно присоединенные к Соединительному Компоненту, которые состоят из структуры Z'а или Z'a-BU, где -R¹⁷- или -R¹⁷(BU)- представляет собой -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH(CH₂NH₂)-, имеют следующие структуры:



[0238] где волнистая линия рядом с карбонилем такая, как определено для Z'a или Z'a-BU.

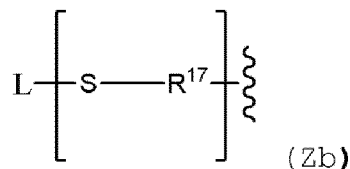
[0239] Другие предшественники Удлиняющего Компонента, связанные с Соединительным Компонентом (A), имеют структуры, показанные выше, где A в любой из показанных выше Z'-A- и Z'(BU)-A- структур заменен Параллельным Соединительным Компонентом и Разделяющим Агентом (-B(S*)-), имеющим структуру



[0240] где нижний индекс n имеет значение от 8 до 24; R^{PEG} представляет собой группу, копирующую ПЭГ группу, предпочтительно-CH₃ или -CH₂CH₂CO₂H, звездочка (*) указывает ковалентное присоединение к предшественнику Удлиняющего Компонента, соответствующего по структуре формуле Za или Za', и волнистая линия указывает ковалентное присоединение к RL. В случаях, таких как показанные в настоящей заявке, показанная ПЭГ группа представлена в качестве примера различных Разделяющих Агентов, включая ПЭГ группы разной длины и другие Разделяющие Агенты, которые могут быть непосредственно присоединены или модифицированы для присоединения к

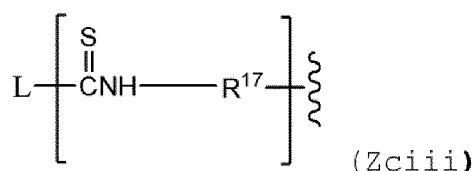
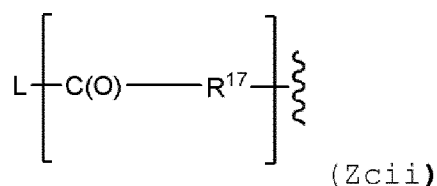
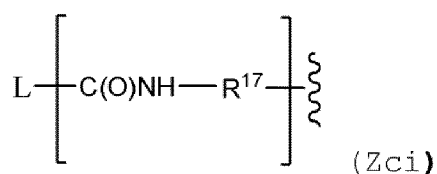
Параллельному Соединительному Компоненту.

[0241] В другом варианте осуществления Удлиняющий Компонент присоединен к Лигандному Компоненту через дисульфидную связь между атомом серы Лигандного Компонента и атомом серы Удлиняющего Компонента. Репрезентативный Удлиняющий Компонент этого варианта осуществления показан в квадратных скобках формулы Zb:



[0242] где волнистая линия указывает присоединение к Параллельному Соединительному Компоненту (В), или к Соединительному Компоненту (А), если В отсутствует, или к Разделяющему Агенту (S^*), если А и В отсутствуют и R^{17} представляет собой $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ гетероалкилен-, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоцикло-, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ алкилен})-$, $-\text{арилен}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-арилен-, $-\text{арилен}-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ гетероцикло-, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{C}(=\text{O})-$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ гетероалкилен- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоцикло- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ алкилен})-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{арилен}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-арилен- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{арилен}-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ гетероцикло- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{NH}-$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ гетероалкилен- $\text{NH}-$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоцикло- $\text{NH}-$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ алкилен})-\text{NH}-$, $-\text{арилен}-\text{NH}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-арилен- $\text{NH}-$, $-\text{арилен}-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{NH}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-\text{NH}-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{NH}-$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ гетероцикло- $\text{NH}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-\text{NH}-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{NH}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{S}-$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ гетероалкилен- $\text{S}-$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоцикло- $\text{S}-$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ алкилен})-\text{S}-$, $-\text{арилен}-\text{S}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-арилен- $\text{S}-$, $-\text{арилен}-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{S}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-\text{S}-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{S}-$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ гетероцикло- $\text{S}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-\text{S}-$ или $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{S}-$.

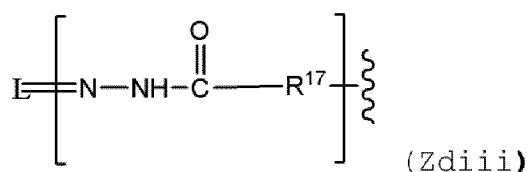
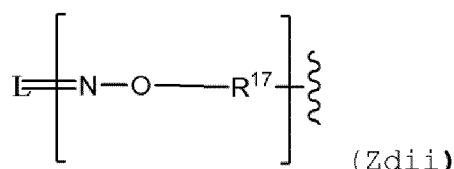
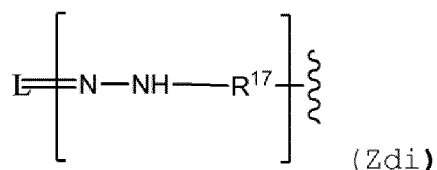
[0243] Еще в одном варианте осуществления реакционноспособная группа Предшественника Удлиняющего Компонента содержит реакционноспособный центр, который может образовывать связь с первичной или вторичной амино группой Лигандного Компонента. Примеры этих реактивных сайтов включают, но не ограничиваются этим, активированные сложные эфиры, такие как сукцинимидные сложные эфиры, 4-нитрофениловые сложные эфиры, пентафторфениловые сложные эфиры, тетрафторфениловые сложные эфиры, ангидриды, хлорангидриды кислот, сульфонилхлориды, изоцианаты и изотиоцианаты. Репрезентативные Удлиняющие Компоненты этого варианта осуществления показаны в квадратных скобках формул Zci, Zcii и Zciii:



[0244] где волнистая линия указывает присоединение к Параллельному Соединительному Компоненту (В), или к Соединительному Компоненту (А), если В отсутствует, или к Разделяющему Агенту (S^*), если А и В отсутствуют и R^{17} представляет собой $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ гетероалкилен-, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоцикло-, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ алкилен})-$, $-\text{арилен}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-арилен-, $-\text{арилен}-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ гетероцикло-, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{C}(=\text{O})-$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ гетероалкилен- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоцикло- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ алкилен})-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{арилен}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-арилен- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{арилен}-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ гетероцикло- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{NH}-$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ гетероалкилен- $\text{NH}-$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоцикло- $\text{NH}-$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ алкилен})-\text{NH}-$, $-\text{арилен}-\text{NH}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-арилен- $\text{NH}-$, $-\text{арилен}-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{NH}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-\text{NH}-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{NH}-$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ гетероцикло- $\text{NH}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-\text{NH}-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{NH}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{S}-$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ гетероалкилен- $\text{S}-$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоцикло- $\text{S}-$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_8 \text{ алкилен})-\text{S}-$, $-\text{арилен}-\text{S}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-арилен- $\text{S}-$, $-\text{арилен}-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{S}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-\text{S}-$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ карбоцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{S}-$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ гетероцикло- $\text{S}-$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-\text{S}-$ или $-(\text{C}_3\text{-C}_8 \text{ гетероцикло})-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $\text{S}-$.

[0245] В других вариантах осуществления реакционноспособная группа Предшественника Удлиняющего Компонента содержит реакционноспособный нуклеофил, который способен к взаимодействию с электрофилом, присутствующим на Лигандном Компоненте или введенным в него. Например, углеводный фрагмент на таргетирующем лиганде может быть слабо окислен с использованием реагента, такого как периодат натрия, и полученную электрофильную функциональную группу ($-\text{CHO}$) окисленного углевода можно конденсировать с Предшественником Удлиняющего Компонента, который содержит реакционноспособный нуклеофил, такой как гидразид, оксим, первичный или

вторичный амин, гидразин, тиосемикарбазон, гидразин карбоксилат или арилгидразид, например, которые описаны в Kaneko, T. *et al.* (1991) *Bioconjugate Chem.* 2:133-41. Репрезентативные Удлиняющие Компоненты этого варианта осуществления показаны в квадратных скобках формул Zdi, Zdii, и Zdiii:



[0246] где волнистая линия указывает присоединение к Параллельному Соединительному Компоненту (B), или Соединительному Компоненту (A), или Разделяющему Агенту (S^*), если A и B отсутствуют и R^{17} представляет собой $-C_1-C_{10}$ алкилен-, C_1-C_{10} гетероалкилен-, $-C_3-C_8$ карбоцикло-, $-O-(C_1-C_8 \text{ алкилен})$ -, $-арил$ ен-, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $-арил$ ен-, $-арил$ ен- $-C_1-C_{10}$ алкилен-, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $(C_3-C_8 \text{ карбоцикло})$ -, $-(C_3-C_8 \text{ карбоцикло})-C_1-C_{10}$ алкилен-, $-C_3-C_8$ гетероцикло-, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $(C_3-C_8 \text{ гетероцикло})$ -, $-(C_3-C_8 \text{ гетероцикло})-C_1-C_{10}$ алкилен-, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $C(=O)$ -, C_1-C_{10} гетероалкилен- $C(=O)$ -, $-C_3-C_8$ карбоцикло- $C(=O)$ -, $-O-(C_1-C_8 \text{ алкилен})-C(=O)$ -, $-арил$ ен- $C(=O)$ -, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $-арил$ ен- $C(=O)$ -, $-арил$ ен- $-C_1-C_{10}$ алкилен- $C(=O)$ -, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $(C_3-C_8 \text{ карбоцикло})-C(=O)$ -, $-(C_3-C_8 \text{ карбоцикло})-C_1-C_{10}$ алкилен- $C(=O)$ -, $-C_3-C_8$ гетероцикло- $C(=O)$ -, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $(C_3-C_8 \text{ гетероцикло})-C(=O)$ -, $-(C_3-C_8 \text{ гетероцикло})-C_1-C_{10}$ алкилен- $C(=O)$ -, $-C_1-C_{10}$ алкилен- NH -, C_1-C_{10} гетероалкилен- NH -, $-C_3-C_8$ карбоцикло- NH -, $-O-(C_1-C_8 \text{ алкилен})-NH$ -, $-арил$ ен- NH -, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $-арил$ ен- NH -, $-арил$ ен- $-C_1-C_{10}$ алкилен- NH -, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $(C_3-C_8 \text{ карбоцикло})-NH$ -, $-(C_3-C_8 \text{ карбоцикло})-C_1-C_{10}$ алкилен- NH -, $-C_3-C_8$ гетероцикло- NH -, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $(C_3-C_8 \text{ гетероцикло})-NH$ -, $-(C_3-C_8 \text{ гетероцикло})-C_1-C_{10}$ алкилен- NH -, $-C_1-C_{10}$ алкилен- S -, C_1-C_{10} гетероалкилен- S -, $-C_3-C_8$ карбоцикло- S -, $-O-(C_1-C_8 \text{ алкилен})-S$ -, $-арил$ ен- S -, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $-арил$ ен- S -, $-арил$ ен- $-C_1-C_{10}$ алкилен- S -, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $(C_3-C_8 \text{ карбоцикло})-S$ -, $-(C_3-C_8 \text{ карбоцикло})-C_1-C_{10}$ алкилен- S -, $-C_3-C_8$ гетероцикло- S -, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $(C_3-C_8 \text{ гетероцикло})-S$ - или $-(C_3-C_8 \text{ гетероцикло})-C_1-C_{10}$ алкилен- S -.

[0247] В некоторых аспектах настоящего изобретения Удлиняющий Компонент имеет массу не больше чем около 1000 дальтон, не больше чем около 500 дальтон, не больше чем около 200 дальтон, от около 30, 50 или 100 дальтон до около 1000 дальтон, от около 30, 50 или 100 дальтон до около 500 дальтон, или от около 30, 50 или 100 дальтон до

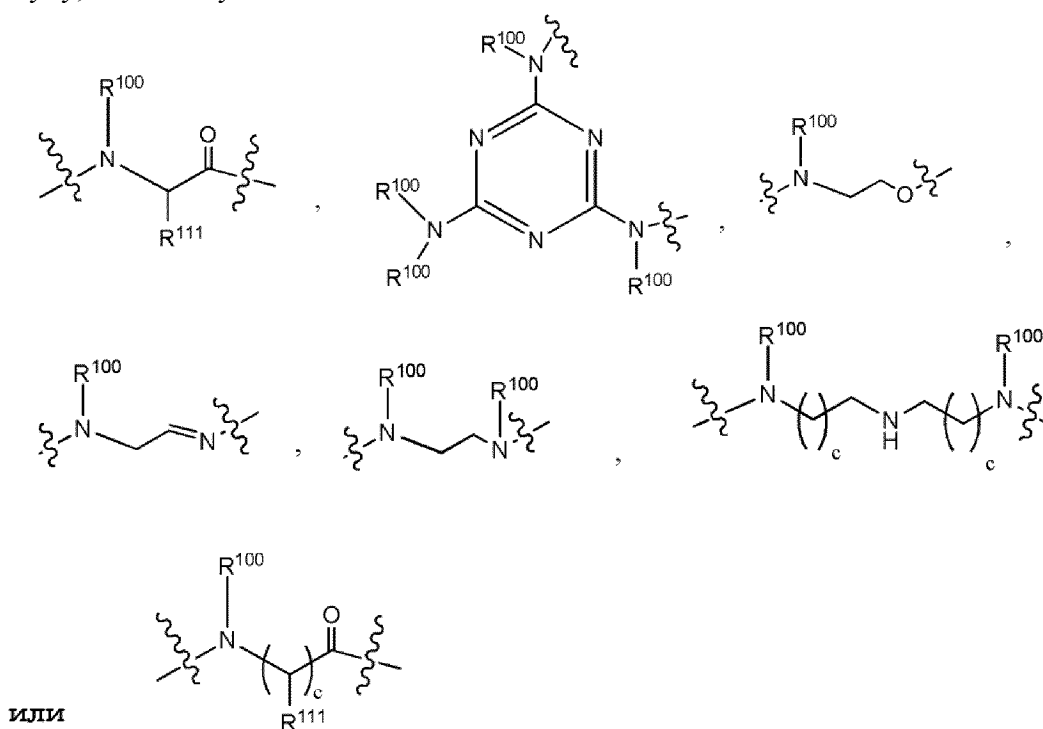
около 200 дальтон.

Соединительный Компонент (А)

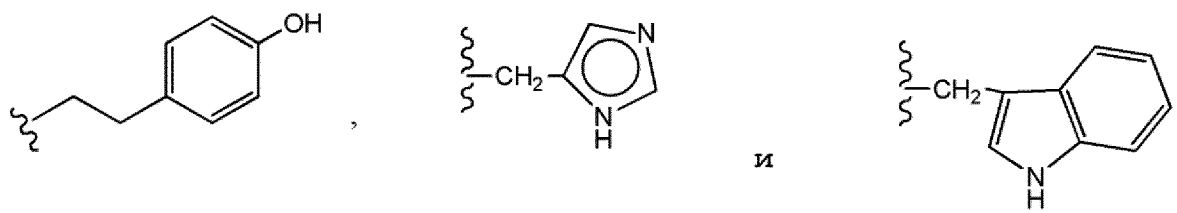
[0248] В некоторых вариантах осуществления Соединительный Компонент (А) включают в Конъюгат Камптотецина или соединение Камптотецин-Линкер в случаях, когда желательно добавить дополнительное расстояние между Удлиняющим Компонентом (Z) или его предшественником (Z') и Отщепляемым Линкером. В некоторых вариантах осуществления дополнительное расстояние будет способствовать активации в RL. Соответственно, Соединительный Компонент (А), если присутствует, удлиняет каркас Линкерного Компонента. В этой связи, Соединительный Компонент (А) ковалентно связан с Удлиняющим Компонентом (или его предшественником) на одном конце и ковалентно связан с необязательным Параллельным Соединительным Компонентом или Разделяющим Агентом (S*) на другом своем конце.

[0249] Специалистам должно быть понятно, что Соединительный Компонент может представлять собой любую группу, которая служит для обеспечения присоединения Отщепляемого Линкера к остальной части Линкерного Компонента (Q). Соединительный Компонент, например, может состоять из одной или нескольких (например, 1-10, предпочтительно, 1, 2, 3, или 4) природных или не встречающихся в природе аминокислот, аминокспиртов, аминоальдегидом, диамино остатков. В некоторых вариантах осуществления Соединительный Компонент представляет собой одну природную или не встречающуюся в природе аминокислоту, аминокспирт, аминоальдегид или диамино остаток. Иллюстративная аминокислота, способная действовать как Соединительный Компонент, представляет собой β-аланин.

[0250] В некоторых из этих вариантов осуществления Соединительный Компонент имеет формулу, показанную ниже:

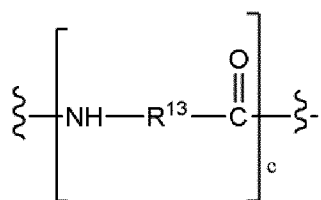


[0251] где волнистые линии показывают присоединение Соединительного Компонента в Конъюгате Камптотецина или Камптотecin-Линкер соединении; и где R^{111} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, *n*-гидроксibenзила, метила, изопропила, изобутила, *втор*-бутила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCHO}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCHO}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$, 2-пиридилметил-, 3-пиридилметил-, 4-пиридилметил-,



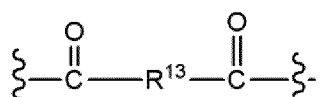
[0252] и каждый R^{100} независимо выбран из водорода или $-\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, предпочтительно водорода или CH_3 ; и нижний индекс с представляет собой независимо выбранное целое число от 1 до 10, предпочтительно от 1 до 3.

[0253] Репрезентативный Соединительный Компонент, содержащий карбонильную группу для присоединения к Разделяющему Агенту (S^*) или к $-\text{B}(S^*)$ -, показан ниже:



[0254] где в каждом случае R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен-, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоцикло-, -арилен-, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ гетероалкилен-, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ гетероцикло-, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-арилен-, -арилен- $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоцикло)-, $-(\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоцикло)- $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8$ гетероцикло)-, и $-(\text{C}_3\text{-C}_8$ гетероцикло)- $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-, и нижний индекс с представляет собой целое число от 1 до 4. В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен, и с равен 1.

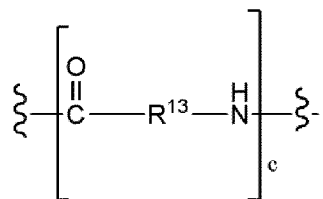
[0255] Еще один репрезентативный Соединительный Компонент, содержащий карбонильную группу для присоединения к Разделяющему Агенту (S^*) или у $-\text{B}(S^*)$ -, показан ниже:



где R^{13} представляет собой $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен-, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоцикло-, -арилен-, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ гетероалкилен-, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ гетероцикло-, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-арилен-, -арилен- $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоцикло)-, $-(\text{C}_3\text{-C}_8$ карбоцикло)- $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен-, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкилен- $(\text{C}_3\text{-C}_8$

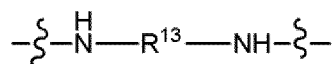
гетероцикло)-, или -(C₃-C₈ гетероцикло)-C₁-C₁₀ алкилен-. В некоторых вариантах осуществления R¹³ представляет собой -C₁-C₆ алкилен.

[0256] Репрезентативный Соединительный Компонент, содержащий NH фрагмент, который присоединяется к Разделяющему Агенту (S*) или к -B(S*)-, показан ниже:



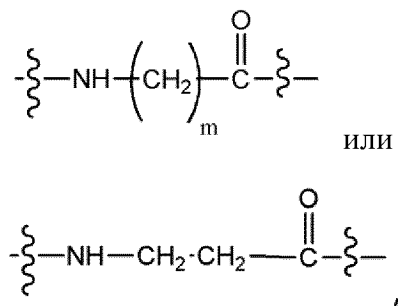
[0257] где в каждом случае R¹³ независимо выбран из группы, состоящей из -C₁-C₆ алкилен-, -C₃-C₈карбоцикло-, -арилен-, -C₁-C₁₀ гетероалкилен-, -C₃-C₈гетероцикло-, -C₁-C₁₀алкилен-арилен-, -арилен-C₁-C₁₀алкилен-, -C₁-C₁₀алкилен-(C₃-C₈карбоцикло)-, -(C₃-C₈карбоцикло)-C₁-C₁₀алкилен-, -C₁-C₁₀алкилен-(C₃-C₈ гетероцикло)-, и -(C₃-C₈ гетероцикло)-C₁-C₁₀ алкилен-, и нижний индекс c имеет значение от 1 до 14. В некоторых вариантах осуществления R¹³ представляет собой -C₁-C₆ алкилен, и нижний индекс c равен 1.

[0258] Еще один репрезентативный Соединительный Компонент, содержащий NH фрагмент, который присоединяется Разделяющему Агенту (S*) или к -B(S*)-, показан ниже:



[0259] где R¹³ представляет собой -C₁-C₆ алкилен-, -C₃-C₈карбоцикло-, -арилен-, -C₁-C₁₀ гетероалкилен-, -C₃-C₈гетероцикло-, -C₁-C₁₀алкилен-арилен-, -арилен-C₁-C₁₀алкилен-, -C₁-C₁₀алкилен-(C₃-C₈карбоцикло)-, -(C₃-C₈карбоцикло)-C₁-C₁₀алкилен-, -C₁-C₁₀алкилен-(C₃-C₈ гетероцикло)-, -(C₃-C₈ гетероцикло)-C₁-C₁₀ алкилен-, -C(=O)C₁-C₆ алкилен- или -C₁-C₆ алкилен-C(=O)-C₁-C₆ алкилен.

[0260] Выбранные варианты осуществления Соединительных Компонентов включают такие, которые имеют следующую структуру:



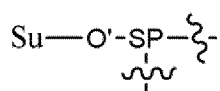
[0261] где волнистая линия рядом с азотом указывает на ковалентное присоединение Удлиняющего Компонента (Z) (или его предшественника Z'), и волнистая линия рядом с карбонилем указывает ковалентное присоединение к Разделяющему Агенту (S*) или к -B(S*)-; и m представляет собой целое число от 1 до 6, предпочтительно от 2 до 6, более предпочтительно от 2 до 4.

Отщепляемый Линкер (RL)

[0262] Глюкуронидный Компонент представляет собой один из типов Отщепляемого Линкера, который обеспечивает механизм отделения Камптотецина от Лигандного Компонента и других компонентов Линкерного Компонента посредством активации каскада саморасщепления в Линкерном Компоненте. В таких вариантах осуществления каскад саморасщепления активируется действием гликозидазы на углеводный фрагмент Глюкуронидного Компонента. В вариантах осуществления, описанных в настоящей заявке, можно использовать ряд сахаров. Конкретные углеводные фрагменты включают галактозу, глюкозу, маннозу, ксилозу, арабинозу, маннозо-6-фосфат, фукозу, рамнозу, гулозу, аллозу, 6-дезоксиглюкозу, лактозу, мальтозу, целлобиозу, гентиобиозу, мальтотриозу, GlcNAc, GalNAc и мальтогексаозу.

[0263] Гликозидный компонент обычно включает сахарный фрагмент (Su), связанный кислородной гликозидной связью с саморасщепляющимся спейсером. Разрыв кислородной гликозидной связи инициирует последовательность реакции саморасщепления, которая приводит к высвобождению свободного лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления последовательность саморасщепления активируется в результате расщепления β -глюкуронидазой Глюкуронидного Компонента, который является типичной гликозидной единицей. Глюкуронидный Компонент включает активирующий компонент и саморасщепляющегося Спейсерного Компонента. Глюкуронидный Компонент включает сахарный фрагмент (Su), связанный кислородной гликозидной связью с саморасщепляющимся Спейсерным Компонентом.

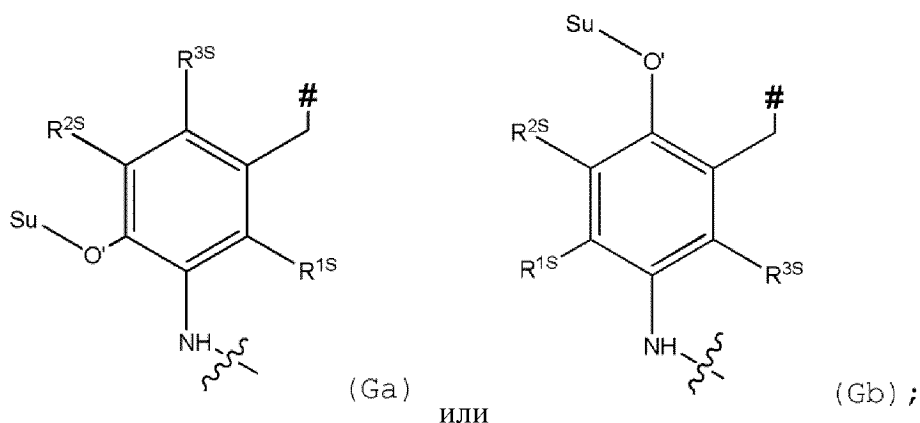
[0264] В некоторых вариантах осуществления Глюкуронидный Компонент включает сахарный фрагмент (Su), связанный посредством кислородной гликозидной связи ($-O'-$) с Саморасщепляющимся Компонентом (SP) формулы:



[0265] где волнистые линии показывают ковалентное присоединение к Лекарственному Компоненту любой из формул CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5 CPT6 и CPT7, или к Спейсерному Компоненту, который присоединен к Лекарственному Компоненту (Камптотециновому Соединению), и к Удлиняющему Компоненту (Z) или его предшественнику (Z'), либо непосредственно, либо опосредованно через Соединительный Компонент (A) или Параллельный Соединительный Компонент (B), Разделяющий Агент (S*) или комбинации Соединительного Компонента и Параллельного Соединительного Компонента, в соответствующих случаях.

[0266] Кислородная гликозидная связь ($-O'-$) типично представляет собой сайт β -глюкуронидазного расщепления (т.е. Su происходит из глюкуронида), такой как гликозидная связь, расщепляемая человеческой лизосомальной β -глюкуронидазой.

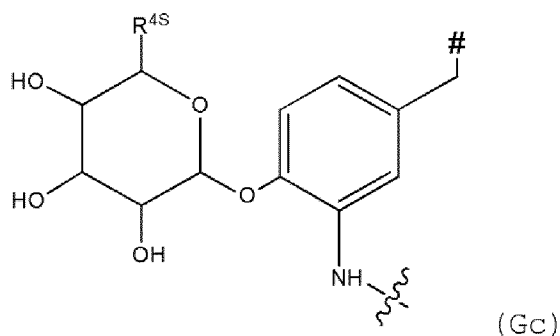
[0267] В некоторых вариантах осуществления Глюкуронидный Компонент может быть представлен формулой Ga или Gb:



[0268] где Su представляет собой Сахарный фрагмент, -O'- представляет собой кислородную гликозидную связь; R^{1S} , R^{2S} и R^{3S} независимо представляют собой водород, галоген, -CN, -NO₂ или другую электроноакцепторную группу, или электронодонорную группу; и где волнистая линия указывает присоединение к Удлиняющему Компоненту (Z) (или его предшественнику (Z')), либо непосредственно, либо опосредованно через Соединительный Компонент или Параллельный Соединительный Компонент, или Соединительный Компонент и Параллельный Соединительный Компонент); и # указывает присоединение к Камптотецину или к Спейсеру (либо непосредственно, либо опосредованно через промежуточную функциональную группу или другой фрагмент).

[0269] В предпочтительных вариантах осуществления R^{1S} , R^{2S} и R^{3S} независимо выбраны из водорода, галогена, -CN или -NO₂. В других предпочтительных вариантах осуществления R^{1S} , R^{2S} и R^{3S} каждый представляет собой водород. В других предпочтительных вариантах осуществления R^{2S} представляет собой электроноакцепторную группу, предпочтительно NO₂, и R^{1S} и R^{3S} каждый представляет собой водород.

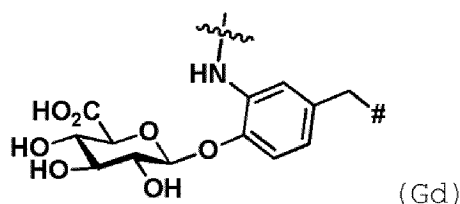
[0270] В некоторых таких аспектах активируемая саморасщепляющаяся группа, способная к расщеплению гликозидазой для инициирования последовательности реакции саморасщепления, представлена формулой Gc:



[0271] где R^{4S} представляет собой CH₂OH или -CO₂H, волнистая линия указывает ковалентное присоединение к Удлиняющему Компоненту (Z) (или его предшественнику Z'), либо непосредственно, либо опосредованно через Соединительный Компонент или Параллельный Соединительный Компонент, или Соединительный Компонент и Параллельный Соединительный Компонент, и знак номера (#) указывает ковалентное

присоединение к метиленкарбаматной группе.

[0272] В некоторых вариантах осуществления, где активируемый саморасщепляющийся фрагмент состоит из Глюкуронидного Компонента, он представлен следующей формулой Gd:

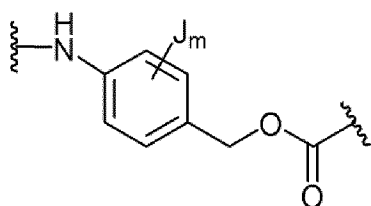


[0273] где волнистая линия указывает ковалентное присоединение к Удлиняющему Компоненту (Z) (или его предшественнику Z'), либо непосредственно, либо опосредованно через Соединительный Компонент или Параллельный Соединительный Компонент, или Соединительный Компонент и Параллельный Соединительный Компонент, и знак номера (#) указывает ковалентное присоединение углерода бензила Спейсера или функциональной группы, присоединенной к Камптотецину.

[0274] Еще один тип Отщепляемого Линкера, который обеспечивает механизм для отделения Камптотецина от Лигандного Компонента и других компонентов Линкерного Компонента через активацию каскада саморасщепления в Линкерном Компоненте состоит из п-аминобензилоксикарбонильного (PAB) фрагмента, фениленовый компонент которого замещен J_m, где нижний индекс m, указывающий количество заместителей, представляет собой целое число от 0 до 4, и каждый J независимо представляет собой -C₁-C₈ алкил, -O-(C₁-C₈ алкил), -галоген, -нитро или -циано.

[0275] В некоторых вариантах осуществления RL представляет собой саморасщепляющуюся группу, способн высвобождать -D без необходимости отдельной стадии гидролиза или последующего события саморасщепления. В некоторых вариантах осуществления -RL- представляет собой PAB фрагмент, который связан с карбонилем -W- через атом азота amino PAB группы, и связан непосредственно с -D через карбонатную группу. В соответствующих вариантах осуществления -RL- состоит из PAB фрагмента, который связан с карбонилем -A-, -S* - или -B- через атом азота amino PAB группы и связан непосредственно с -D через карбонатную группу. Не связывая это с какой-либо конкретной теорией или механизмом, возможный механизм высвобождения Лекарственного средства из RL, включающего PAB фрагмент, в котором RL присоединен непосредственно к -D через карбонатную группу, показан в Toki *et al.* (2002) J Org. Chem. 67:1866-1872.

[0276] В некоторых вариантах осуществления RL компоненты, содержащие PAB фрагмент, представлены формулой:

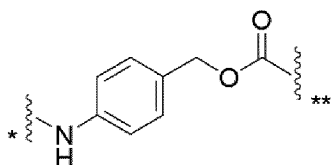


[0277] где нижний индекс *m* представляет собой целое число от 0 до 4, и каждый *J* независимо представляет собой -C₁-C₈ алкил, -O-(C₁-C₈ алкил), -галоген, -нитро или -циано.

[0278] Другие примеры саморасщепляющихся групп включают, но не ограничиваются этим, ароматические соединения, которые аге электронно подобны PAB фрагменту, такие как производное 2-аминоимидазол-5-метанола (Hay *et al.* (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237) и орто или пара-аминобензилацетали. Другие RL претерпевают циклизацию в результате гидролиза амидной связи, такие как замещенные и незамещенные амиды 4-аминомасляной кислоты (Rodrigues *et al.*, Chemistry Biology, 1995, 2, 223), соответствующе замещенный бицикло[2.2.1] и бицикло[2.2.2] кольцевые системы (Storm, *et al.*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 5815) и амиды 2-аминофенилпропионовой кислоты (Amsberry, *et al.*, J. Org. Chem., 1990, 55, 5867).

[0279] В одном варианте осуществления RL представляет собой разветвленный бис(гидроксиметил)стирольный (BHMS) компонент.

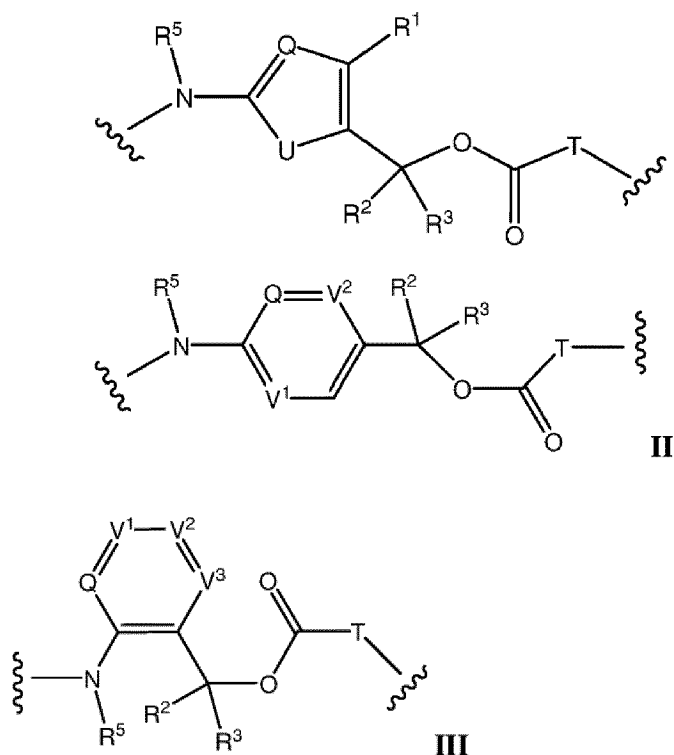
[0280] В некоторых вариантах осуществления RL имеет формулу:



где волнистая линия, помеченная **, показывает место присоединения к D; и волнистая линия, помеченная *, показывает точку присоединения к дополнительным линкерным компонентам Q.

[0281] В некоторых вариантах осуществления RL включает гетероциклический “саморасщепляющийся фрагмент” формулы I, II или III, связанный с лекарственным средством, и включает амидную группу, которая при гидролизе внутриклеточной протеазой, инициирует реакцию, которая в конечном счете отщепляет саморасщепляющийся фрагмент от лекарственного средства, таким образом, лекарственное средство высвобождается из конъюгата в активной форме. Линкерный фрагмент также включает пептидную последовательность, смежную с саморасщепляющимся фрагментом, которая представляет собой субстрат для внутриклеточного фермента, например внутриклеточной протеазы, такой как катепсин (например, катепсин В), которая расщепляет пептид по амидной связи, общей с саморасщепляющимся фрагментом. Для вариантов осуществления, раскрытых в настоящей заявке, PAB-содержащий RL непосредственно присоединен к третичному гидроксилу лактонового кольца, присутствующему в каждом из CPT1-CPT7, в каждом из соединений 14-14z Таблицы I или в каждом из соединений 18a-18g Таблицы J.

[0282] В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая саморасщепляющаяся группа (RL) выбрана из Формул I, II и III:



[0283] где волнистые линии показывают участки ковалентного присоединения к клеточно-специфическому лиганду и лекарственному фрагменту, и где U представляет собой O, S или NR^6 ; Q представляет собой CR^4 или N; V^1 , V^2 и V^3 независимо представляют собой CR^4 или N, при условии, что для формулы II и III по меньшей мере один из Q, V^1 и V^2 представляет собой N; T представляет собой O, продолжающийся от CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7;

[0284] R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, I, OH, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)_3^+$, C_1-C_8 алкилгалогенида, карбоксилата, сульфата, сульфамата, сульфоната, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, C_1-C_8 алкокси, C_1-C_8 галогензамещенного алкила, полиэтиленокси, фосфоната, фосфата, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 замещенного алкила, C_2-C_8 алкенила, C_2-C_8 замещенного алкенила, C_2-C_8 алкинила, C_2-C_8 замещенного алкинила, C_6-C_{20} арила, C_6-C_{20} замещенного арила, C_1-C_{20} гетероцикла и C_1-C_{20} замещенного гетероцикла; или, взятые вместе, R^2 и R^3 образуют карбонил ($=\text{O}$) или спиро карбоциклическое кольцо из 3-7 атомов углерода; и

[0285] R^5 и R^6 независимо выбраны из H, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 замещенного алкила, C_2-C_8 алкенила, C_2-C_8 замещенного алкенила, C_2-C_8 алкинила, C_2-C_8 замещенного алкинила, C_6-C_{20} арила, C_6-C_{20} замещенного арила, C_1-C_{20} гетероцикла и C_1-C_{20} замещенного гетероцикла;

[0286] где C_1-C_8 замещенный алкил, C_2-C_8 замещенный алкенил, C_2-C_8 замещенный алкинил, C_6-C_{20} замещенный арил, и C_2-C_{20} замещенный гетероцикл независимо замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, OH, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)_3^+$, C_1-C_8 алкилгалогенида, карбоксилата,

сульфата, сульфамата, сульфоната, C_1-C_8 алкилсульфоната, C_1-C_8 алкиламино, 4-диалкиламинопиридиния, C_1-C_8 алкилгидроксила, C_1-C_8 алкилтиола, $-SO_2R^5$, $-S(=O)R^5$, $-SR^5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-C(=O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)N(R^5)_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, C_1-C_8 алкокси, C_1-C_8 трифторалкила, C_1-C_8 алкила, C_3-C_{12} карбоцикла, C_6-C_{20} арила, C_2-C_{20} гетероцикла, полиэтиленокси, фосфоната и фосфата.

[0287] Конъюгат стабилен внеклеточно или в отсутствие фермента, способного расщеплять амидную связь саморасщепляющегося фрагмента. Однако при проникновении в клетку или при воздействии подходящего фермента амидная связь расщепляется, инициируя спонтанную реакцию саморасщепления, приводящую к разрыву связи, ковалентно связывающей саморасщепляющийся фрагмент с лекарственным средством, для осуществления, таким образом, высвобождения лекарственного средства в его недериватизированной или фармакологически активной форме.

[0288] Саморасщепляющийся фрагмент в конъюгатах по изобретению либо включает один, либо несколько гетероатомов, что обеспечивает улучшенную растворимость, повышает скорость расщепления и/или снижает склонность к агрегации конъюгата. Эти усовершенствования гетероциклических саморасщепляющихся линкерных конструкций по настоящему изобретению по сравнению с негетероциклическими линкерами РАВ-типа в некоторых случаях приводят к удивительным и неожиданным биологическим свойствам, таким как повышенная эффективность, пониженная токсичность и/или улучшения одного или нескольких желаемых фармакокинетических и/или фармакодинамических свойств.

[0289] Должно быть понятно, что Т в формуле I-III представляет собой О, поскольку он образован из третичного гидроксила ($-OH$) на лактоновой кольцевой части любого из CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6, CPT7, соединений 14a-14z Таблицы I и соединений 18a-18g Таблицы J.

[0290] Не ограничиваясь теорией или каким-либо конкретным механизмом, присутствие электроноакцепторных групп на гетероциклическом кольце линкеров формулы I, II или III иногда сдерживает скорость расщепления.

[0291] В одном варианте осуществления саморасщепляющийся фрагмент представляет собой группу формулы I, в которой Q представляет собой N, и U представляет собой О или S. Такая группа имеет такую структурную особенность, как нелинейность, которая улучшает растворимость конъюгатов. В этом контексте R иногда представляет собой H, метил, нитро или CF_3 . В одном варианте осуществления Q представляет собой N, и U представляет собой О, образуя таким образом оксазольное кольцо, и R представляет собой H. В другом варианте осуществления Q представляет собой N, и U представляет собой S, образуя таким образом тиазольное кольцо, необязательно замещенное по R группой или CF_3 .

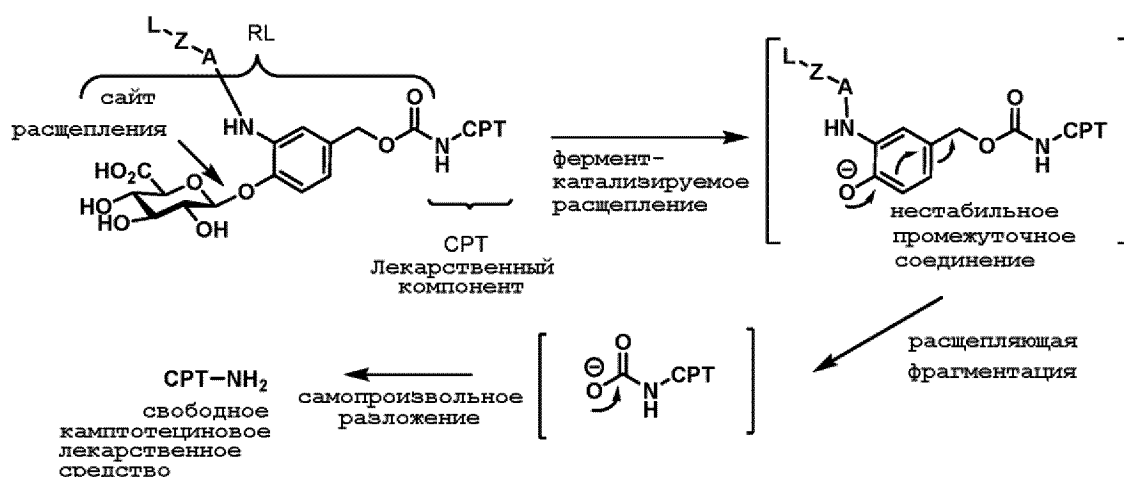
[0292] В другом иллюстративном варианте осуществления, саморасщепляющийся фрагмент представляет собой группу формулы II, в которой Q представляет собой N, и V^1 и V^2 независимо представляют собой N или CH. В другом варианте осуществления Q, V^1 и

V^2 каждый представляет собой N. В другом варианте осуществления Q и V^1 представляют собой N, при этом V^2 представляет собой СН. В другом варианте осуществления Q и V^2 представляют собой N, при этом V^1 представляет собой СН. В другом варианте осуществления Q и V^1 оба представляют собой СН, и V^2 представляет собой N. В другом варианте осуществления Q представляет собой N, при этом V^1 и V^2 оба представляют собой СН.

[0293] В другом варианте осуществления саморасщепляющийся фрагмент представляет собой группу формулы III, в которой Q, V^1 , V^2 и V^3 каждый представляет собой независимо N или СН. В другом варианте осуществления Q представляет собой N, при этом V^1 , V^2 и V^3 каждый представляет собой N. В другом варианте осуществления Q, V^1 и V^2 каждый представляет собой СН, при этом V^3 представляет собой N. В другом варианте осуществления Q, V^2 и V^3 каждый представляет собой СН, при этом V^1 представляет собой N. В другом варианте осуществления Q, V^1 и V^3 каждый представляет собой СН, при этом V^2 представляет собой N. В другом варианте осуществления Q и V^2 оба представляют собой N, при этом V^1 и V^3 оба представляют собой СН. В другом варианте осуществления Q и V^2 оба представляют собой СН, при этом V^1 и V^3 оба представляют собой N. В другом варианте осуществления Q и V^3 оба представляют собой N, при этом V^1 и V^2 оба представляют собой СН.

[0294] Не связывая это с теорией, Схема 1a показывает механизм of высвобождения свободного лекарственного средства из Камптотецинового Лекарственного Компонента, присоединенного через атом азота аминокислотного заместителя из свободного лекарственного средства к Отщепляемому Линкеру, который представляет собой Глюкуронидный Компонент.

Схема 1a:



Разделяющий агент (S^*):

[0295] Конъюгаты Камптотецина, описанные в настоящей заявке, также могут включать Разделяющий Агент (S^*). Разделяющие Агенты полезны, например, для маскирования гидрофобности конкретных Камптотециновых Лекарственных Компонентов или составляющих групп Линкерного Компонента.

[0296] Репрезентативные Разделяющие Агенты включают полиэтиленгликолевые (ПЭГ) компоненты, циклодекстриновые компоненты, полиамиды, гидрофильные пептиды, полисахариды и дендримеры.

[0297] Когда полиэтиленгликолевые (ПЭГ) компоненты, циклодекстриновые компоненты, полиамиды, гидрофильные пептиды, полисахариды и дендримеры включают в Q, группы могут присутствовать в виде 'встроенного в линию' компонента или в виде боковой цепи или разветвленного компонента. Для тех вариантов осуществления, в которых присутствует разветвленный вариант, Линкерные Компоненты типично включают лизиновый остаток (или Параллельный Соединительный Компонент, В), который обеспечивает простую функциональную конъюгацию, например ПЭГ группы, с остальной частью Линкерного Компонента.

Полиэтиленгликолевый компонент (ПЭГ)

[0298] Полидисперсный ПЭГ, монодисперсный ПЭГ и дискретный ПЭГ можно использовать для получения Соединений по настоящему изобретению. Полидисперсные ПЭГ представляют собой гетерогенную смесь размеров и молекулярных масс, тогда как монодисперсные ПЭГ обычно очищают из гетерогенных смесей, и поэтому они имеют одну длину цепи и молекулярную массу. Предпочтительные ПЭГ Компоненты представляют собой дискретные ПЭГ, соединения, которые синтезируются поэтапно, а не посредством процесса полимеризации. Дискретные ПЭГ представляют собой одну молекулу с определенной длиной цепи.

[0299] ПЭГ Компонент, представленный в настоящей заявке, включает одну или несколько цепей полиэтиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления цепи полиэтиленгликоля связаны вместе, например, в линейной, разветвленной или звездообразной конфигурации. Как правило, по меньшей мере одна из цепей ПЭГ дериватизирована на одном конце для ковалентного присоединения к соответствующему сайту на составляющей части Линкерного Компонента (например, В) или может использоваться в виде линейной (например, бифункциональной) связывающей группы для ковалентного связывания двух составляющих Линкерного Компонента (например, Z-A-S*-RL-, Z-A-S*-RL-Y-). Иллюстративные присоединения в Линкерном Компоненте осуществляют посредством необязательно расщепляемых связей или посредством условно расщепляемых связей. Типичные присоединения осуществляются через амидную связь, эфирные связи, сложноэфирные связи, гидразоновые связи, оксимные связи, дисульфидные связи, пептидные связи или триазольные связи. В некоторых вариантах осуществления присоединение в Линкерном Компоненте осуществляется посредством необязательно расщепляемой связи. В некоторых вариантах осуществления присоединение в Линкерном Компоненте происходит не через сложноэфирную связь, гидразоновую связь, оксимную связь или дисульфидную связь. В некоторых вариантах осуществления присоединение в Линкерном Компоненте происходит не через гидразоновую связь.

[0300] Условно расщепляемая связь относится к связи, которая по существу не чувствительна к расщеплению при циркуляции в плазме, но чувствительна к расщеплению

во внутриклеточной или внутриопухоловой среде. Не-условно расщепляемая связь представляет собой связь, которая по существу не чувствительна к расщеплению в любой биологической среде. Химический гидролиз гидразона, восстановление дисульфида и ферментативное расщепление пептидной связи или гликозидной связи являются примерами условно расщепляемых связей.

[0301] В некоторых вариантах осуществления ПЭГ Компонент будет непосредственно присоединен к Параллельному Соединительному Компоненту В. Другой конец (или концы) ПЭГ Компонента будет свободным и несвязанным и может принимать форму метокси, карбоновой кислоты, спирта или другой подходящей функциональной группы. Метокси, карбоновая кислота, спирт или другая подходящая функциональная группа действует как кэп для концевой ПЭГ-субъединицы ПЭГ Компонента. Под несвязанным подразумевается, что ПЭГ Компонент не будет присоединяться на этом несвязанном участке к Камптотечину, к антителу или другому связывающему компоненту. Квалифицированному специалисту будет понятно, что ПЭГ Компонент, помимо того, что он включает повторяющиеся субъединицы полиэтиленгликоля, может также содержать не-ПЭГ материал (например, для облегчения связывания нескольких цепей ПЭГ друг с другом). Материал, не являющийся ПЭГ, относится к атомам в ПЭГ Компоненте, которые не являются частью повторяющихся субъединиц $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$. В некоторых вариантах осуществления, представленных в настоящей заявке, ПЭГ Компонент включает две мономерные цепи ПЭГ, присоединенные друг к другу через элементы, не являющиеся ПЭГ. В других вариантах осуществления, представленных в настоящей заявке, ПЭГ Компонент включает две линейные цепи ПЭГ, присоединенные к центральному ядру или Параллельного Соединительного Компонента (т.е. сам ПЭГ Компонент является разветвленным).

[0302] Существует множество способов присоединения ПЭГ, доступных специалистам в данной области, [см., например, Goodson, et al. (1990) *Bio/Technology* **8**:343 (PEGylation of interleukin-2 at its glycosylation site after site-directed mutagenesis); EP 0 401 384 (coupling PEG to G-CSF); Malik, et al., (1992) *Exp. Hematol.* **20**:1028-1035 (PEGylation of GM-CSF using tresyl chloride); PCT Pub. No. WO 90/12874 (PEGylation of erythropoietin containing a recombinantly introduced cysteine residue using a cysteine-specific mPEG derivative); Патент США № 5757078 (PEGylation of EPO peptides); Патент США № 5672662 (Poly(ethylene glycol) and related polymers monosubstituted with propionic or butanoic acids and functional derivatives thereof для biotechnical applications); Патент США № 6077939 (PEGylation of an N-terminal.alpha.-carbon of a peptide); Veronese et al., (1985) *Appl. Biochem. Biotechnol* **11**:141-142 (PEGylation of an N-terminal α -carbon of a peptide with PEG-nitrophenylcarbonate ("PEG-NPC") or PEG-trichlorophenylcarbonate); и Veronese (2001) *Biomaterials* **22**:405-417 (Review article on peptide and protein PEGylation)].

[0303] Например, ПЭГ может быть ковалентно связан с аминокислотными остатками через реакционноспособную группу. Реакционноспособные группы являются такими, с которыми может быть связана активированная молекула ПЭГ (например,

свободная амино или карбоксильная группа). Например, N-концевые аминокислотные остатки и лизиновые (К) остатки содержат свободную амино группу; и С-концевые аминокислотные остатки содержат свободную карбоксильную группу. Тиольные группы (например, присутствующие на цистеиновых остатках) также полезны в качестве реакционноспособной группы для присоединения ПЭГ. Кроме того, описаны способы с использованием ферментов для введения активированных групп (например, групп гидразида, альдегида и ароматического-амино) конкретно на С-конце полипептида (см. Schwarz, et al. (1990) *Methods Enzymol.* 184:160; Rose, et al. (1991) *Bioconjugate Chem.* 2:154; и Gaertner, et al. (1994) *J. Biol. Chem.* 269:7224].

[0304] В некоторых вариантах осуществления молекулы ПЭГ можно присоединить к амино группам с использованием метоксилированного ПЭГ ("мПЭГ"), содержащего различные реакционноспособные группы. Неограничивающие примеры таких реакционноспособных групп включают сукцинимидилсукцинат (SS), сукцинимидилкарбонат (SC), мПЭГ-имидат, пара-нитрофенилкарбонат (NPC), сукцинимидилпропионат (SPA) и хлорангидрид циануровой кислоты. Неограничивающие примеры таких мПЭГ включают мПЭГ-сукцинимидилсукцинат (мПЭГ-SS), мПЭГ₂-сукцинимидилсукцинат (мПЭГ₂-SS); мПЭГ-сукцинимидилкарбонат (мПЭГ-SC), мПЭГ₂-сукцинимидилкарбонат (мПЭГ₂-SC); мПЭГ-имидат, мПЭГ-пара-нитрофенилкарбонат (мПЭГ-NPC), мПЭГ-имидат; мПЭГ₂-пара-нитрофенилкарбонат (мПЭГ₂-NPC); мПЭГ-сукцинимидилпропионат (мПЭГ-SPA); мПЭГ₂-сукцинимидилпропионат (мПЭГ₂-SPA); мПЭГ-N-гидрокси-сукцинимид (мПЭГ-NHS); мПЭГ₂-N-гидрокси-сукцинимид (мПЭГ₂-NHS); мПЭГ-хлорангидрид циануровой кислоты; мПЭГ₂-хлорангидрид циануровой кислоты; мПЭГ₂-Лизинол-NPC, и мПЭГ₂-Lys-NHS.

[0305] Как правило, по меньшей мере одна из ПЭГ цепей, которые составляют ПЭГ группу, функционализирована таким образом, что она способна к ковалентному присоединению к другим составляющим группам Линкерного Компонента.

[0306] Функционализация включает, например, через амин, тиол, сложный эфир NHS, малеимид, алкин, азид, карбонил или некоторые другие функциональные группы. В некоторых вариантах осуществления ПЭГ Компонент дополнительно включает материал, не являющийся ПЭГ (т.е. материал, не содержащий -CH₂CH₂O-), который обеспечивает связывание с другими составляющими группами Линкерного Компонента или облегчает связывание двух или более цепей ПЭГ.

[0307] Присутствие ПЭГ группы (или другого Разделяющего Агента) в Линкерном Компоненте может иметь два возможных воздействия на фармакокинетику полученного конъюгата камптотецина. Желаемое воздействие включает уменьшение клиренса (и, как следствие, повышение экспозиции), которое возникает из-за уменьшения неспецифических взаимодействий, индуцируемых подверженными воздействию гидрофобных элементов Конъюгата Камптотецина или самого Камптотецина. Второе воздействие нежелательно и представляет собой уменьшение объема и скорости распределения, которое иногда возникает из-за увеличения молекулярной массы Конъюгата Камптотецина.

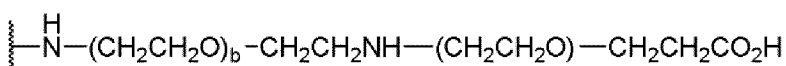
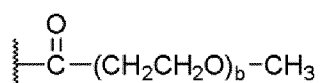
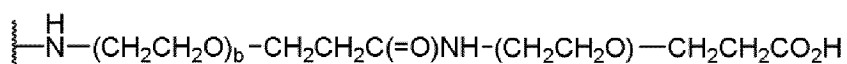
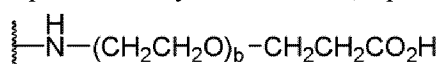
[0308] Увеличение количества ПЭГ субъединиц увеличивает гидродинамический радиус конъюгата, что обычно приводит к уменьшению диффузионной способности. В свою очередь, снижение диффузии обычно снижает способность Конъюгата Камптотецина проникать в опухоль (Schmidt and Wittrup, *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 2861-2871). Из-за этих двух конкурирующих фармакокинетических эффектов желательно использовать ПЭГ, который является достаточно большим, чтобы уменьшить клиренс Конъюгата Камптотецина, таким образом увеличивая экспозицию в плазме, но не настолько большим, чтобы значительно снижать его диффузионную способность до такой степени, чтобы он мешал способности Конъюгата Камптотецина достигать намеченной популяции клеток-мишеней. Методы выбора оптимального размера ПЭГ для конкретного лекарственного средства-линкера см. в примерах (например, 1, 18 и 21) US2016/0310612, который включен в настоящую заявку посредством ссылки.

[0309] В одной группе вариантов осуществления ПЭГ группа включает одну или несколько линейных ПЭГ цепей, каждая из которых содержит по меньшей мере 2 субъединицы, по меньшей мере 3 субъединицы, по меньшей мере 4 субъединицы, по меньшей мере 5 субъединиц, по меньшей мере 6 субъединиц, по меньшей мере 7 субъединиц, по меньшей мере 8 субъединиц, по меньшей мере 9 субъединиц, по меньшей мере 10 субъединиц, по меньшей мере 11 субъединиц, по меньшей мере 12 субъединиц, по меньшей мере 13 субъединиц, по меньшей мере 14 субъединиц, по меньшей мере 15 субъединиц, по меньшей мере 16 субъединиц, по меньшей мере 17 субъединиц, по меньшей мере 18 субъединиц, по меньшей мере 19 субъединиц, по меньшей мере 20 субъединиц, по меньшей мере 21 субъединицу, по меньшей мере 22 субъединицы, по меньшей мере 23 субъединицы или по меньшей мере 24 субъединицы. В предпочтительных вариантах осуществления ПЭГ группа включает в общей сложности по меньшей мере 4 субъединицы, по меньшей мере 6 субъединиц, по меньшей мере 8 субъединиц, по меньшей мере 10 субъединиц или по меньшей мере 12 субъединиц. В некоторых таких вариантах осуществления ПЭГ группа включает не больше чем в общей сложности около 72 субъединиц, предпочтительно не больше чем в общей сложности около 36 субъединиц.

[0310] В другой группе вариантов осуществления ПЭГ группа включает в общей сложности от 4 до 72, от 4 до 60, от 4 до 48, от 4 до 36 или от 4 до 24 субъединиц, от 5 до 72, от 5 до 60, от 5 до 48, от 5 до 36 или от 5 до 24 субъединиц, от 6 до 72, от 6 до 60, от 6 до 48, от 6 до 36 или от 6 до 24 субъединиц, от 7 до 72, от 7 до 60, от 7 до 48, от 7 до 36 или от 7 до 24 субъединиц, от 8 до 72, от 8 до 60, от 8 до 48, от 8 до 36 или от 8 до 24 субъединиц, от 9 до 72, от 9 до 60, от 9 до 48, от 9 до 36 или от 9 до 24 субъединиц, от 10 до 72, от 10 до 60, от 10 до 48, от 10 до 36 или от 10 до 24 субъединиц, от 11 до 72, от 11 до 60, от 11 до 48, от 11 до 36 или от 11 до 24 субъединиц, от 12 до 72, от 12 до 60, от 12 до 48, от 12 до 36 или от 12 до 24 субъединиц, от 13 до 72, от 13 до 60, от 13 до 48, от 13 до 36 или от 13 до 24 субъединиц, от 14 до 72, от 14 до 60, от 14 до 48, от 14 до 36 или от 14 до 24 субъединиц, от 15 до 72, от 15 до 60, от 15 до 48, от 15 до 36 или от 15 до 24 субъединиц, от 16 до 72, от 16 до 60, от 16 до 48, от 16 до 36 или от 16 до 24 субъединиц, от 17 до 72, от 17 до 60, от 17 до

48, от 17 до 36 или от 17 до 24 субъединиц, от 18 до 72, от 18 до 60, от 18 до 48, от 18 до 36 или от 18 до 24 субъединиц, от 19 до 72, от 19 до 60, от 19 до 48, от 19 до 36 или от 19 до 24 субъединиц, от 20 до 72, от 20 до 60, от 20 до 48, от 20 до 36 или от 20 до 24 субъединиц, от 21 до 72, от 21 до 60, от 21 до 48, от 21 до 36 или от 21 до 24 субъединиц, от 22 до 72, от 22 до 60, от 22 до 48, от 22 до 36 или от 22 до 24 субъединиц, от 23 до 72, от 23 до 60, от 23 до 48, от 23 до 36 или от 23 до 24 субъединиц, или от 24 до 72, от 24 до 60, от 24 до 48, от 24 до 36 или 24 субъединицы.

[0311] Иллюстративные линейные ПЭГ группы, которые можно использовать в любом из вариантов осуществления, представлены ниже:



где волнистая линия показывает место присоединения к Параллельному Соединительному Компоненту (В), и каждый n независимо выбран из значений 4-72, 6-72, 8-72, 10-72, 12-72, 6-24 или 8-24. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс b имеет значение около 4, около 8, около 12 или около 24.

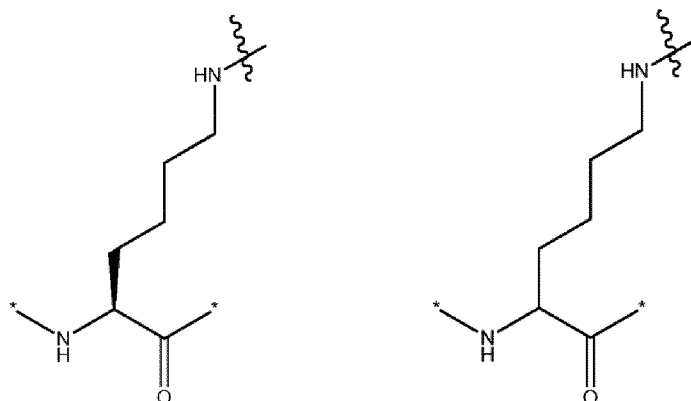
[0312] Как описано в настоящей заявке, ПЭГ группа выбрана таким образом, что она улучшает клиренс получаемого Конъюгата Камптотецина, но не оказывает существенного влияния на способность Конъюгата проникать в опухоль. В вариантах осуществления ПЭГ группа, выбираемая для использования, должна предпочтительно содержать от 4 субъединиц до около 24 субъединиц, более предпочтительно от около 4 субъединицы до около 12 субъединиц.

[0313] В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения ПЭГ группа имеет молекулярную массу от около 300 дальтон до около 5 килодальтон; от около 300 дальтон, до около 4 килодальтон; от около 300 дальтон, до около 3 килодальтон; от около 300 дальтон, до около 2 килодальтон; или от около 300 дальтон, до около 1 килодальтон. В некоторых таких аспектах ПЭГ группа имеет по меньшей мере 6 субъединиц или по меньшей мере 8, 10 или 12 субъединиц. В некоторых таких аспектах ПЭГ группа имеет по меньшей мере 6 субъединиц или по меньшей мере 8, 10 или 12 субъединиц, но не больше чем 72 субъединицы, предпочтительно не больше чем 36 субъединиц.

[0314] Должно быть понятно, что при указании ПЭГ субъединиц, и в зависимости от контекста, количество субъединиц может представлять собой среднее количество, например, при ссылке на популяцию Конъюгатов камптотецина или Соединений Камптотецин-Линкер с использованием полидисперсных ПЭГ.

Параллельный Соединительный Компонент (В):

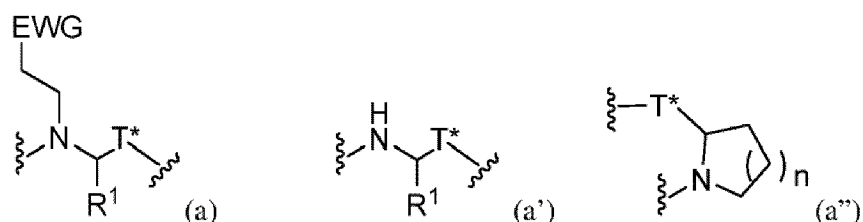
[0315] В некоторых вариантах осуществления Конъюгаты Камптотецина и Соединения Камптотецин-Линкер будут включать Параллельный Соединительный Компонент для обеспечения точки присоединения к Разделяющему Агенту (показан в Линкерных Компонентах как $-B(S^*)-$). В качестве общего варианта осуществления, ПЭГ Компонент может быть присоединен к Параллельному Соединительному Компоненту, такому как лизин, как показано ниже, где волнистая линия и звездочки показывают ковалентное связывание в Линкерном Компоненте Конъюгата Камптотецина или Соединения Камптотецин-Линкер:

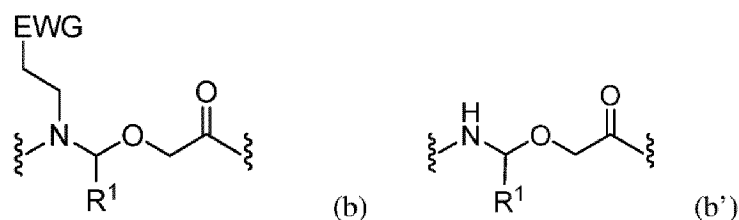


Спейсерный компонент (Y):

[0316] В некоторых вариантах осуществления, Конъюгаты Камптотецина, представленные в настоящей заявке, будут содержать Спейсер (Y) между Отщепляемым Линкером (RL) и Камптотецином. Спейсерный Компонент может представлять собой функциональную группу, чтобы способствовать присоединению RL к Камптотецину, или он может обеспечивать дополнительные структурные компоненты, дополнительно способствующие отделению Камптотецинового Компонента от остальной части Конъюгата (например, метиленкарбаматный компонент).

[0317] В тех вариантах осуществления, которые дополнительно способствуют высвобождению Камптотецинового Компонента в виде свободного лекарственного средства, иллюстративные Спейсерные Компоненты представлены формулами:

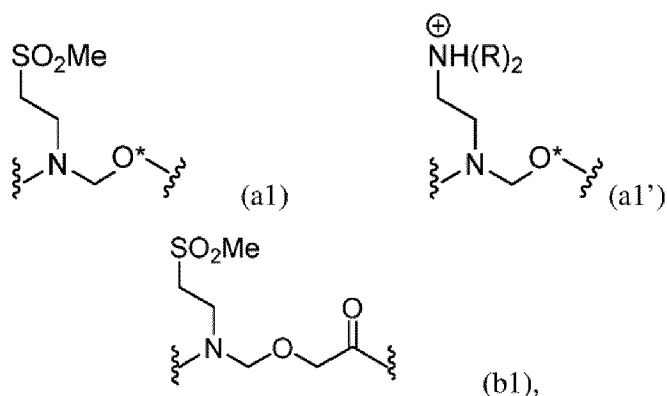




[0318] где EWG представляет собой электроноакцепторную группу, R¹ представляет собой -H или C₁-C₄ алкил, и нижний индекс n имеет значение 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления EWG выбран из группы, состоящей из -CN, -NO₂, -CX₃, -X, C(=O)OR', -C(=O)N(R')₂, -C(=O)R', -C(=O)X, -S(=O)₂R', -S(=O)₂OR', -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')₂, -P(=O)(OR')₂, -P(=O)(CH₃)NHR', -NO, -N(R')₃⁺, где X представляет собой -F, -Br, -Cl или -I, и R' независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₆ алкила, и где волнистая линия рядом с атомом азота в каждой из формул (a), (a'), (a''), (b) и (b') представляет точку ковалентного присоединения к RL, и волнистая линия рядом с атомом углерода карбонила формулы (b) и формулы (b') представляет точку ковалентного присоединения к гетероатому гидроксила или первичного или вторичного амина камптотецинового соединения формулы CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT 6 или CPT7, или любого из соединений 14a-14z Таблицы I, или любого из соединений 18a-18g Таблицы J, и где

[0319] формула (a), формула (a') и формула (a'') представляют собой иллюстративные метиленкарбаматные компоненты, в которых T* представляет собой гетероатом из функциональной группы гидроксила или первичного или вторичного амина камптотецинового соединения формулы CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT 6 или CPT7, или любого из соединений 14a-14z Таблицы I, или любого из соединений 18a-18g Таблицы J, и где волнистая линия рядом с T* представляет точку ковалентного присоединения к остальной части Камптотецинового Лекарственного Компонента, соответствующего по структуре камптотециновому соединению.

[0320] Еще в некоторых других вариантах осуществления Спейсерные Компоненты, которые представляют собой метиленкарбаматные компоненты, представлены формулами:



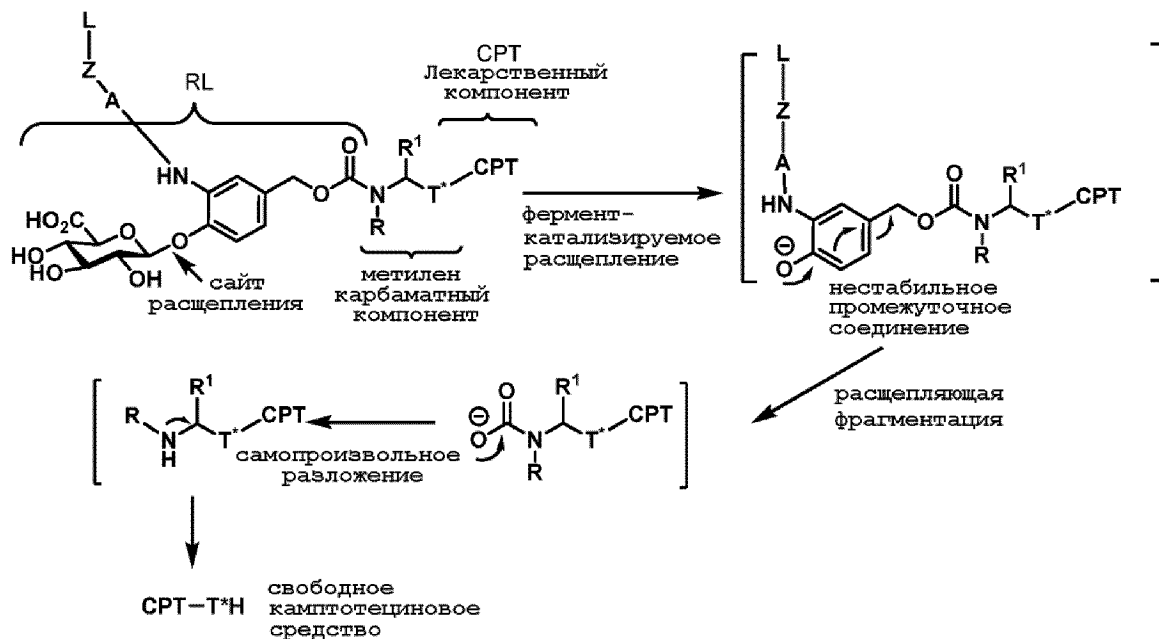
[0321] где формула (a1) и формула (a1'), в которой каждый R независимо представляет собой -H или C₁-C₄ алкил, представляют собой метиленкарбаматные

компоненты, в которых O* представляет собой атом кислорода из гидроксильного заместителя лактонового кольца камптотецинового соединения формулы CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT 6 или CPT7, или любого из соединений 14a-14z Таблицы I, или любого из соединений 18a-18g Таблицы J, или из другого гидроксильного заместителя камптотецинового соединения формулы CPT5 или CPT7, или из гидроксильных заместителей R^F или R^{F'} соединения CPT6, когда по меньшей мере один из R^F и R^{F'} представляет собой C₁-C₈ гидроксильный алкил N, N-(C₁-C₄ гидроксильный алкил)(C₁-C₄ алкил)-амино- C₁-C₈ алкил- или N-C₁-C₄ гидроксильный алкил-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₈ алкилC(O)-,

[0322] и волнистые линии формулы (a1), формулы (a1') и формулы (b1) имеют значение, указанное выше для формул (a), (a') и (b), соответственно. В формуле (a1') - CH₂CH₂N⁺(R)₂ фрагмент представляет собой иллюстративные Основные Компоненты в протонированной форме.

[0323] Не связывая это с теорией, Схема 1b показывает механизм высвобождения свободного лекарственного средства из Камптотецина, присоединенного к метиленкарбаматному компоненту в Конъюгате Камптотецина, содержащем саморасщепляющийся фрагмент. На этой схеме Т* представляет собой гетероатом из гидроксила или первичного или вторичного амина Камптотецинового соединения, которое связано с метиленкарбаматным компонентом.

Схема 1b:



Нижний индекс "r"

[0324] В одной группе вариантов осуществления изобретения нижний индекс r представляет собой количество соединений Лекарственное средство-Линкер на Лигандном Компоненте индивидуального Конъюгата Камптотецина и представляет собой целое число предпочтительно от 1 до 16, от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8. Индивидуальные Конъюгаты Камптотецина также могут быть указаны как соединение Конъюгата Камптотецина. Эта группа вариантов осуществления включает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16

фрагментов Лекарственное средство-Линкер, конъюгированных с Лигандным Компонентом индивидуального Конъюгата Камптотецина. В другой группе вариантов осуществления изобретения Конъюгат Камптотецина описывает популяцию индивидуальных Конъюгатов Камптотецина, по существу идентичных, за исключением количества фрагментов Камптотецинового лекарственного средство-линкер, связанных с каждым Лигандным Компонентом (т.е. композиция Конъюгатов Камптотецина), таким образом, нижний индекс p представляет собой среднее количество фрагментов Камптотецинового лекарственного средство-Линкер, связанных с Лигандными Компонентами в композиции Конъюгатов Камптотецина. В этой группе вариантов осуществления нижний индекс p означает количество от 1 до около 16, от 1 до около 12, от 1 до около 10 или от 1 до около 8, от 2 до около 16, от 2 до около 12, от 2 до около 10 или от 2 до около 8. В некоторых вариантах осуществления значение нижнего индекса p относится к средней лекарственной нагрузке, а также к лекарственной нагрузке преобладающего ADC в композиции.

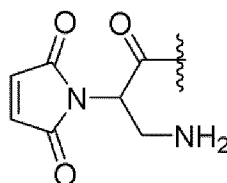
[0325] В некоторых вариантах осуществления конъюгацию осуществляют через межцепочечные дисульфиды, и будет от 1 до около 8 молекул Соединения Камптотецин-Линкер, конъюгированных с таргетирующим агентом, который становится Лигандным Компонентом. В некоторых вариантах осуществления конъюгацию осуществляют через введенный цистеиновый остаток, а также межцепочечные дисульфиды, и будет от 1 до 10, или от 1 до 12, или от 1 до 14, или от 1 до 16 молекул Соединения Камптотецин-Линкер, конъюгированных с Лигандным Компонентом. В некоторых вариантах осуществления конъюгацию осуществляют через введенный цистеиновый остаток, и будет 2 или 4 молекулы Соединения Камптотецин-Линкер, конъюгированных с Лигандным Компонентом.

Соединения Камптотецинового Лекарственного средство-Линкер

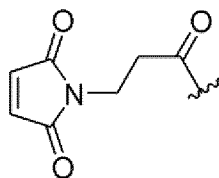
Количество компонентов Лекарственное средство- Линкер	Z'-A	S* или B(S*)	RL	Y	Камптотецин (N или O связь)
Соединения Глюкуронидное Лекарственное средство-Линкер					
67	mDPr-β-Ala	-	Глюкуронид	-	CPT1 (N)
72	mDPr-	Lys (PEG24)-β- Ala	Глюкуронид	-	CPT1 (N)
51	mPr-β-Ala	-	Глюкуронид	-	"
29	mPr-β-Ala	-	Глюкуронид	-	CPT4 (N)
48	mPr-β-Ala	-	Глюкуронид	-	13b (N)
100	mDPr-MeGly-	-	Глюкуронид	-	CPT4 (N)
55	mPr-MeGly-	-	Глюкуронид	(a1)	CPT2 (O)
34	mPr-MeGly-	-	Глюкуронид	(a1)	CPT5 (O)
42	mPr-MeGly-	-	Глюкуронид	(b1)	CPT4 (N)
103	mPr-β-Ala	-	Глюкуронид	-	CPT6 (N)
109a	mPr-MeGly-	-	Глюкуронид	-	CPT1 (N)
109b	mPr-MeGly-	-	Глюкуронид	-	18q (N)
58	mPr-MeGly-	-	Глюкуронид	(a1)	CPT3 (O)
61	mPr-MeGly-	-	Глюкуронид	(a1)	CPT3 (O')
150	mPr-MeGly	-	Глюкуронид	(a1)	CPT7 (O')
135	mPr-β-Ala	-	Глюкуронид	-	14a (N)
138a	mPr-β-Ala	-	Глюкуронид	-	18q (N)
138b	mPr-β-Ala	-	Глюкуронид†	-	18r (N)
141	mPr-MeGly	-	Глюкуронид	(a1)	18m (O)

113	mPr-MeGly	-	Глюкуронид	-	18m (O)
114a	mPr-MeGly	-	Глюкуронид	-	18h (O)
114b	mPr-MeGly	-	Глюкуронид	-	6 (O)
150	mPr-MeGly	-	Глюкуронид	(a)	CPT7 (O')
Соединения Лекарственное средство-Линкер, полученные клик-методом					
86	PropargOPr-MeGly-	-	Глюкуронид	(a1)	CPT4 (O')
82	PropargOPr-MeGly-	-	Глюкуронид	-	CPT4 (N)
87	PropargOPr-MeGly-	-	Глюкуронид	(a1)	CPT4 (O')
63	PropargOPr-MeGly-	-	Глюкуронид	(a1)	CPT3 (O')
62	PropargOPr-MeGly-	-	Глюкуронид	(a1)	CPT3 (O)
144	PropargOPr-MeGly-	-	Глюкуронид	(a1)	CPT6 (N)

† Остаток глюкуроновой кислоты, замененный маннозой



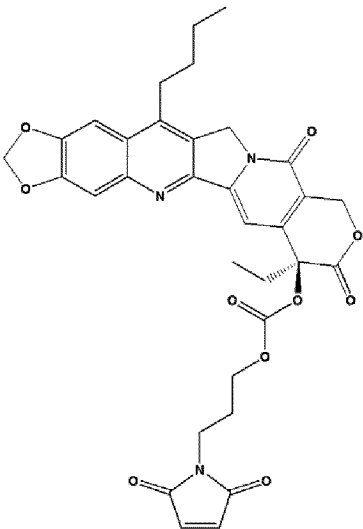
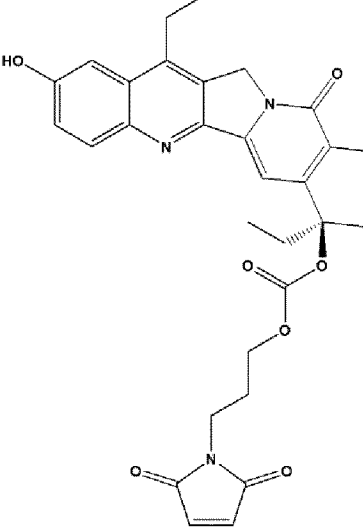
mDPR=малеими́до-аминопропионил:

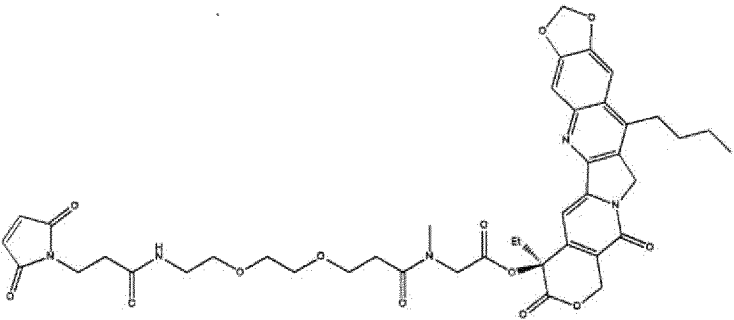
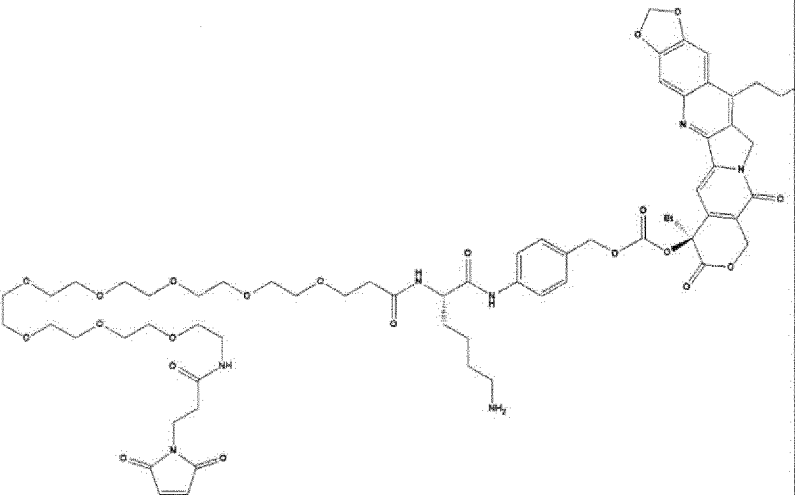
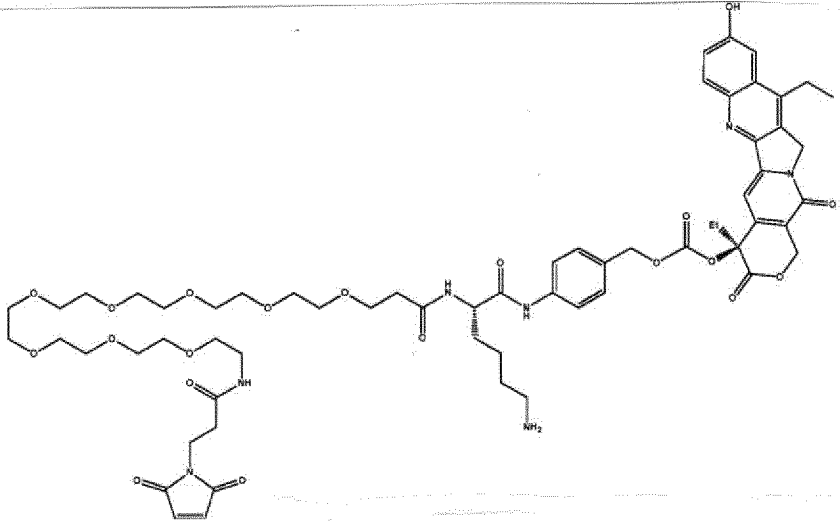


mPR=Малеими́до-пропионил:

PropargOPr = $-(C=O)CH_2CH_2OCH_2C\equiv CH$

Другие Соединения Камптотециновое Лекарственное средство-Линкер

К оличество компонентов Лекарственное средство - Линкер	Общая формула	Структура соединения
20	1 Z '-A-D	
24	1 Z '-A-D	

20	1	Z '-A-S*-' W-D	
33	1	Z '-A-S*-' W-RL-D	
29	1	Z '-A-S*-' W-RL-D	

Смеси и композиции Конъюгатов Камптотецина

[0326] Настоящее изобретение обеспечивает смеси и фармацевтические композиции Конъюгатов Камптотецина, включающие любой из Конъюгатов Камптотецина, описанных в настоящей заявке. Смеси и фармацевтические композиции включают множество конъюгатов. В некоторых вариантах осуществления каждый из конъюгатов в смеси или композиции является идентичным или по существу идентичным, однако, распределение компонентов Лекарственное средство-Линкер на лигандах в смеси или композициях могут варьироваться, также как и лекарственная нагрузка. Например, метод конъюгации,

используемый для конъюгирования компонентов лекарственное средство-линкер с антителами в качестве таргетирующего агента в некоторых вариантах осуществления приводит к композиции или смеси, которая является гетерогенной, что касается распределения Соединений Камптотецин-Линкер на антителе (Лигандный Компонент) в смеси и/или композиции. В некоторых из этих вариантов осуществления нагрузка Соединениями Камптотецин-Линкер на каждой из молекул антител в смеси или композиции таких молекул представляет собой целое число от 1 до 16.

[0327] В тех вариантах осуществления, когда указана композиция в целом, нагрузка соединениями Лекарственное средство-Линкер представляет собой количество от 1 до около 16. Композиция или смесь иногда включают небольшой процент неконъюгированных антител. Среднее количество компонентов Лекарственное средство-Линкер на Лигандный Компонент в смеси или композиции (т.е. средняя лекарственная нагрузка) является важной характеристикой, поскольку это относится к максимальному количеству лекарственного средства, которое может доставляться к клетке-мишени. Типично, средняя лекарственная нагрузка составляет 1, 2 или около 2, 3 или около 3, 4 или около 4, 5 или около 5, 6 или около 6, 7 или около 7, 8 или около 8, 9 или около 9, 10 или около 10, 11 или около 11, 12 или около 12, 13 или около 13, 14 или около 14, 15 или около 15, 16 или около 16.

[0328] В некоторых вариантах осуществления смеси и фармацевтические композиции включают множество (т.е. популяцию) конъюгатов, однако, конъюгаты являются идентичными или по существу идентичными и являются по существу гомогенными что касается распределения Соединений Камптотецин-Линкер на лигандных молекулах в смеси и/или композиции, и что касается нагрузки компонентами Лекарственное средство-Линкер на лигандных молекулах в смеси и/или композиции. В некоторых таких вариантах осуществления нагрузка компонентами Лекарственное средство-Линкер на антителе как Лигандном Компоненте составляет 2 или 4. В композиции или смеси также может содержаться небольшой процент неконъюгированных антител. Средняя лекарственная нагрузка в таких вариантах осуществления составляет около 2 или около 4. Типично такие композиции и смеси получают в результате использования методов сайт-специфической конъюгации, и конъюгация происходит благодаря введенному цистеиновому остатку.

[0329] Среднее количество Камптотецинов или Соединений Камптотецин-Линкер на Лигандный Компонент в препарате из реакции конъюгации обычно характеризуется обычными методами, такими как масс-спектрометрия, анализ ELISA, ВЭЖХ (например, НИС). В этих случаях обычно определяют количественное распределение Конъюгатов Камптотецина по индексу p . В других случаях разделение, очистка и определение характеристик гомогенных Конъюгатов Камптотецина обычно достигается обычными средствами, такими как обращенно-фазовая ВЭЖХ или электрофорез.

[0330] В некоторых вариантах осуществления композиции являются фармацевтическими композициями, включающими Конъюгаты Камптотецина, описанные

в настоящей заявке, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых из этих вариантов осуществления фармацевтическая композиция находится в жидкой форме. В другом из этих вариантов осуществления фармацевтическая композиция представляет собой лиофилизированный порошок.

[0331] Композиции, включая фармацевтические композиции, могут быть предоставлены в очищенной форме В контексте настоящей заявки, “очищенный” означает, что при выделении изолят содержит по меньшей мере 95%, а в других вариантах осуществления по меньшей мере 98%, конъюгата в расчете на массу изолята.

Способы применения

Лечение рака

[0332] Конъюгаты Камптотецина полезны для ингибирования размножения опухолевой клетки или раковой клетки, вызывая апоптоз в опухоли или раковой клетке, или для лечения рака у пациента. Конъюгаты Камптотецина соответственно используются в различных условиях для лечения рака. Конъюгаты Камптотецина предназначены для доставки лекарственного средства к опухолевой или раковой клетке. Не ограничиваясь теорией, в одном варианте осуществления Лигандный Компонент Конъюгата Камптотецина связывается или вступает в ассоциацию с раковой клеткой или антигеном, ассоциированным с опухолевой клеткой, и Конъюгат Камптотецина поглощается (интернализуется) внутри опухолевой клетки или раковой клетки через рецептор-опосредованный эндоцитоз или другой механизм интернализации. В некоторых вариантах осуществления антиген присоединен к опухолевой клетке или раковой клетке или представляет собой белок внеклеточного матрикса, связанный с опухолевой клеткой или раковой клеткой. Оказавшись внутри клетки, через активацию Активирующим Компонентом, лекарственное средство высвобождается внутри клетки. В альтернативном варианте осуществления свободное лекарственное средство высвобождается из Конъюгата Камптотецина вне опухолевой клетки или раковой клетки, и свободное лекарственное средство впоследствии проникает в клетку.

[0333] В одном варианте осуществления Лигандный Компонент связывается с опухолевой клеткой или раковой клеткой.

[0334] В другом варианте осуществления Лигандный Компонент связывается с антигеном опухолевой клетки или раковой клетки, котор находится на поверхности опухолевой клетки или раковой клетки.

[0335] В другом варианте осуществления Лигандный Компонент связывается с антигеном опухолевой клетки или раковой клетки, который представляет собой белок внеклеточного матрикса, связанный с опухолевой клеткой или раковой клеткой.

[0336] Специфичность Лигандного Компонента в отношении конкретной опухолевой клетки или раковой клетки является важным фактором при определении опухолей или рака, которые лечатся наиболее эффективно. Например, Конъюгаты Камптотецина, которые нацелены на антиген раковых клеток, присутствующий в гематопозитических раковых опухолях, полезны для лечения гематологических

злокачественных новообразований (например, анти-CD30, анти-CD70, анти-CD19 анти-CD33 связывающий Лигандный Компонент (например, антитело), полезны для лечения гематологических злокачественных новообразований). Конъюгаты Камптотецина, которые нацелены на антиген раковых клеток, присутствующий на солидных опухолях, в некоторых вариантах осуществления изобретения полезны для лечения таких солидных опухолей.

[0337] Раковые заболевания, которые предполагается лечить Конъюгатом Камптотецина, включают, но не ограничиваются этим, гематопэтические раковые заболевания, такие как, например, лимфомы (лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы) и лейкозы и солидные опухоли. Примеры гематопэтических раковых заболеваний включают фолликулярную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому, лимфому из мантийных клеток, острый миелобластный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и множественную миелому. Примеры солидных опухолей включают фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеогенную саркому, хордому, ангиосаркому, эндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, синовиому, мезотелиому, опухоль Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак почки, рак поджелудочной железы, рак костей, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак пищевода, рак желудка, рак полости рта, рак носа, рак горла, плоскоклеточную карциному, базально-клеточную карциному, аденокарциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному, папиллярную аденокарциному, цистаденокарциному, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному, гепатому, карциному желчного протока, хорилкарциному, семиному, эмбриональную карциному, опухоль Вильмса, цервикальный рак, рак матки, тестикулярный рак, мелкоклеточную карциному легкого, карциному мочевого пузыря, рак легких, эпителиальную карциному, глиому, мультиформную глиобластому, астроцитому, медуллобластому, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластому, невриному слухового нерва, олигодендингому, менингиому, нейробластому и ретинобластому.

[0338] В предпочтительных вариантах осуществления подлежащий лечению рак представляет собой любой из вышеперечисленных лимфом и лейкозов.

Мультимодальная терапия рака

[0339] Предполагается лечение или ингибирование раковых заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим, опухоль, метастаз или другое заболевание или расстройство, характеризующееся неконтролируемым ростом клеток, путем введения эффективного количества Конъюгата Камптотецина.

[0340] В одной группе вариантов осуществления предложены способы лечения рака, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества Конъюгата Камптотецина и химиотерапевтического средства. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой средство, при

использовании которого для лечения рака резистентность к этому средству не обнаружена. В другом варианте осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой средство, при использовании которого для лечения рака была обнаружена резистентность к этому средству.

[0341] В другой группе вариантов осуществления Конъюгаты Камптотецина вводят пациенту, который также перенес операцию в качестве лечения рака. В таких вариантах осуществления химиотерапевтическое средство обычно вводят в виде серии сеансов, или вводят одно или комбинацию химиотерапевтических средств, например стандартного химиотерапевтического средства (средств).

[0342] В любой группе вариантов осуществления пациент также получает дополнительное лечение, такое как лучевая терапия. В конкретном варианте осуществления Конъюгат Камптотецина вводят одновременно с химиотерапевтическим средством или с лучевой терапией. В другом конкретном варианте осуществления химиотерапевтическое средство или лучевую терапию вводят до или после введения Конъюгата Камптотецина.

[0343] Кроме того, способы лечения рака с использованием Конъюгата Камптотецина представлены в качестве альтернативы химиотерапии или лучевой терапии, когда химиотерапия или лучевая терапия оказались или могут оказаться слишком токсичными, например, приводят к неприемлемым или невыносимым побочным эффектам для субъекта, принимающего лечение. Пациент, которого лечат, необязательно проходит другое лечение рака, такое как хирургическое вмешательство, лучевая терапия или химиотерапия, в зависимости от того, какое лечение будет признано приемлемым или переносимым.

Лечение аутоиммунных заболеваний

[0344] Конъюгаты Камптотецина предназначены для уничтожения или ингибирования нежелательной репликации клеток, вызывающих аутоиммунное заболевание, или для лечения аутоиммунного заболевания.

[0345] Конъюгаты Камптотецина соответственно используются в различных условиях для лечения аутоиммунного заболевания у пациента. Конъюгаты Камптотецина обычно используются для доставки камптотецинового лекарственного средства к клетке-мишени. Не ограничиваясь теорией, в одном варианте осуществления Конъюгат Камптотецина связывается с антигеном на поверхности провоспалительной или неправильно стимулированной иммунной клетки, а затем Конъюгат Камптотецина поглощается внутри клетки-мишени посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза. Оказавшись внутри клетки, Линкерный Компонент расщепляется, что приводит к высвобождению Камптотецинового Лекарственного Компонента в виде свободного лекарственного средства. Камптотецин в виде свободного лекарственного средства затем может мигрировать в цитозоле и вызывать цитотоксическую или цитостатическую активность. В альтернативном варианте осуществления Камптотециновый Лекарственный Компонент отщепляется от Конъюгата Камптотецина вне клетки-мишени, и Камптотецин в виде свободного лекарственного средства затем проникает в клетку.

[0346] В одном варианте осуществления Лигандный Компонент связывается с аутоиммунным антигеном. В одном таком варианте осуществления антиген находится на поверхности клетки, вовлеченной в аутоиммунное состояние.

[0347] В одном варианте осуществления Лигандный Компонент связывается с активированными лимфоцитами, которые связаны с аутоиммунным заболеванием.

[0348] В другом варианте осуществления Конъюгат Камптотецина убивает или ингибирует размножение клеток, которые продуцируют аутоиммунные антитела, связанные с конкретным аутоиммунным заболеванием.

[0349] Конкретные типы аутоиммунных заболеваний, которые, как предполагают, подлежат лечению Конъюгатами Камптотецина, включают, но не ограничиваются этим, расстройства, связанные с Th2 лимфоцитами (например, атопический дерматит, атопическая астма, риноконъюнктивит, аллергический ринит, синдром Оменна, системный склероз и болезнь трансплантат против хозяина); расстройства, связанные с Th1 лимфоцитами (например, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, псориаз, синдром Шегрена, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, первичный билиарный цирроз, гранулематоз Вегенера и туберкулез); и расстройства, связанные с активированными В-лимфоцитами (например, системная красная волчанка, синдром Гудпасчера, ревматоидный артрит и диабет I типа)

Мультилекарственная терапия аутоиммунных заболеваний

[0350] Также раскрыты способы для лечения аутоиммунного заболевания, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества Конъюгата Камптотецина и другого терапевтического средства, известного для лечения аутоиммунного заболевания.

Композиции и способы введения

[0351] Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, включающие Конъюгаты Камптотецина, описанные в настоящей заявке, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтическая композиция находится в любой форме, которая позволяет вводить соединение пациенту для лечения расстройства, связанного с экспрессией антигена, с которым связывается Лигандный Компонент. Например, конъюгаты находятся в жидкой или твердой форме. Предпочтительным путем введения является парентеральный путь. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратеральные инъекции или методы инфузии. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции вводят парентерально. В одном варианте осуществления конъюгаты вводят внутривенно. Введение осуществляют любым удобным путем, например инфузией или болюсной инъекцией.

[0352] Фармацевтические композиции сформулированы так, чтобы Конъюгат Камптотецина был биодоступным после введения композиции пациенту. Композиции иногда имеют форму одной или нескольких дозированных единиц.

[0353] Вещества, используемые для получения фармацевтических композиций,

предпочтительно нетоксичны в используемых количествах. Для специалистов в данной области должно быть очевидно, что оптимальная доза активного ингредиента (ингредиентов) в фармацевтической композиции будет зависеть от множества факторов. Соответствующие факторы включают, без ограничения, тип животного (например, человек), конкретную форму соединения, способ введения и применяемую композицию.

[0354] Композиция в некоторых вариантах осуществления находится в форме жидкости. Жидкость в некоторых из этих вариантов осуществления полезна для доставки путем инъекции. В некоторых вариантах осуществления композиция для введения путем инъекции, помимо Конъюгата Камптотецина, содержит один или несколько эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из поверхностно-активного вещества, консерванта, смачивающего агента, диспергирующего агента, суспендирующего агента, буфера, стабилизатора и изотонического агента.

[0355] Жидкие композиции, независимо от того, представляют ли они растворы, суспензии или другую подобную форму, в некоторых вариантах осуществления включают одно или несколько из следующих: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, физиологический раствор, предпочтительно физиологический раствор, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, которые могут служить в качестве растворителя или суспендирующей среды, полиэтиленгликоли, глицерин, циклодекстрины, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как аминокислоты, ацетаты, цитраты или фосфаты; детергенты, такие как неионные поверхностно-активные вещества, полиолы; и регуляторы тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральную композицию иногда помещают в ампулу, одноразовый шприц или многодозовый флакон из стекла, пластика или другого материала. Примером адъюванта является физиологический раствор. Инъекционная композиция предпочтительно является стерильной.

[0356] Количество конъюгата, которое эффективно для лечения конкретного расстройства или состояния, будет зависеть от природы расстройства или состояния, которое в некоторых вариантах осуществления определяют стандартными клиническими методами. Кроме того, необязательно используют анализы *in vitro* или *in vivo*, чтобы помочь определить оптимальные диапазоны доз. Точная доза, используемая в композициях, также будет зависеть от пути введения и серьезности заболевания или расстройства, и должна определяться в соответствии с мнением практикующего врача и обстоятельствами каждого пациента.

[0357] Композиции включают эффективное количество Конъюгата Камптотецина, чтобы можно было получить подходящую дозу. Обычно это количество составляет по меньшей мере около 0,01% соединения в расчете на массу композиции.

[0358] Для внутривенного введения фармацевтическая композиция типично

включает от около 0,01 до около 100 мг Конъюгата Камптотецина на кг массы тела животного. В одном варианте осуществления композиция может включать от около 1 до около 100 мг Конъюгата Камптотецина на кг массы тела животного. В другом аспекте вводимое количество соединения будет в пределах от около 0,1 до около 25 мг/кг массы тела. В зависимости от используемого лекарственного средства, доза может быть даже ниже, например, 1,0 мкг/кг - 5,0 мг/кг, 4,0 мг/кг, 3,0 мг/кг, 2,0 мг/кг или 1,0 мг/кг, или 1,0 мкг/кг - 500,0 мкг/кг массы тела субъекта.

[0359] Как правило, доза конъюгата, вводимая пациенту, типично составляет от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела субъекта, или от 1,0 мкг/кг до 5,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет от около 0,01 мг/кг до около 15 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет от около 0,1 мг/кг до около 15 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет от около 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза составляет от около 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг или от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза составляет от около 1 мг/кг до около 15 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза составляет от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза составляет от около 0,1 до 4 мг/кг, еще более предпочтительно 0,1-3,2 мг/кг, или даже более предпочтительно 0,1-2,7 мг/кг массы тела субъекта в течение цикла лечения.

[0360] Термин “носитель” относится к к разбавителю, адъюванту или эксципиенту, с которым вводят соединение. Такие фармацевтические носители в некоторых вариантах осуществления представляют собой жидкость, такую как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло. Другие носители включают физиологический раствор, аравийскую камедь, желатин, крахмальную пасту, тальк, кератин, коллоидный диоксид кремния, мочевины. Кроме того, иногда используются вспомогательные вещества, стабилизаторы, загустители, смазывающие вещества и красители. В одном варианте осуществления при введении пациенту Конъюгат Камптотецина или его композиции и фармацевтически приемлемые носители являются стерильными.

[0361] Вода является типичным носителем, когда соединения вводят внутривенно. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина часто используют в качестве жидких носителей, особенно для растворов для инъекций. Подходящие фармацевтические носители также включают эксципиенты, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, вода, этанол. Композиции по настоящему изобретению, если желательно, также содержат небольшие количества смачивающих веществ или эмульгаторов или pH буферных агентов.

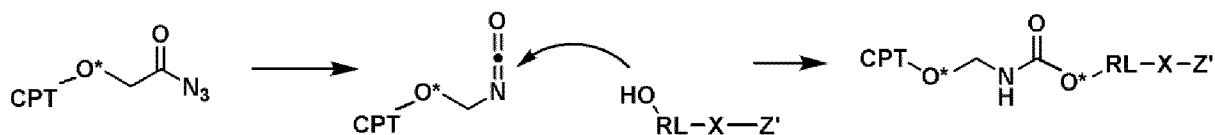
[0362] В одном варианте осуществления конъюгаты формулируют в соответствии с обычными процедурами в виде фармацевтической композиции, адаптированной для внутривенного введения животным, особенно людям. Обычно носители или наполнители для внутривенного введения представляют собой стерильные изотонические водные буферные растворы. При необходимости композиции включают солюбилизирующий агент. Композиции для внутривенного введения необязательно содержат местный анестетик, такой как лигнокаин, для облегчения боли в месте инъекции. Обычно ингредиенты поставляются либо по отдельности, либо в смеси вместе в стандартной лекарственной форме, например, в виде сухого лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметично закрытом контейнере, таком как ампула или саше, с указанием количества активного вещества. Если конъюгат вводят путем инфузии, он обычно представлен, например, в бутылки для инфузии, содержащей стерильную воду или физиологический раствор фармацевтического качества. Когда конъюгат вводят путем инъекции, иногда обеспечивается ампула со стерильной водой для инъекций или физиологическим раствором, чтобы ингредиенты можно было смешать перед введением.

[0363] Фармацевтические композиции обычно формулируют в виде стерильных композиций, по существу изотонических и в полном соответствии со всеми правилами надлежащей производственной практики (GMP) Управления по контролю за продуктами и лекарствами США.

Способы получения Конъюгатов Камптотецина

[0364] Конъюгаты Камптотецина, описанные в настоящей заявке, получают либо путем последовательного конструирования антител, линкеров и Лекарственных Компонентов, либо конвергентным образом путем сборки частей с последующей завершающей стадией сборки. Перегруппировку Курциуса или синтез хлорамина можно использовать для обеспечения метиленкарбаматного линкера (Спейсер), который полезен в ряде вариантов осуществления конъюгатов, описанных в настоящей заявке.

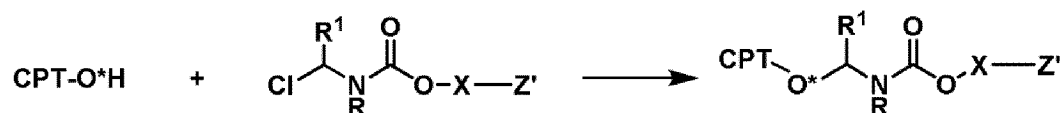
[0365] *Схема 2:* Получение иллюстративных соединений Камптотецинового Лекарственного средства-Линкер формулы $Z'-A-RL-Y-D$, $Z'-A-S^*-RL-Y-D$ или $Z'-A-B(S^*)-RL-Y-D$, где Y имеет формулу (a'), с использованием реакции перегруппировки Курциуса:



[0366] *Схема 2* иллюстрирует стратегию синтеза, включающую перегруппировку Курциуса ацилазидного производного свободного лекарственного средства, где CPT представляет собой Камптотециновый Лекарственный Компонент, соответствующий по структуре камптотециновому соединению, содержащему гидроксильную функциональную группу, атом кислорода которой, представленный как O^* , включен в метиленкарбаматный компонент, образованный в результате перегруппировки, Z' представляет собой Предшественника Удлиняющего Компонента, RL представляет собой Отщепляемый

Линкер и X представляет собой -A-, -A-S*- или -A-B(S*)-, где A представляет собой Соединительный Компонент, S* представляет собой Разделяющий Агент и B представляет собой Параллельный Соединительный Компонент. Эту стратегию можно применять Камптотециновым лекарственным средствам, содержащим несколько спиртов или других гетероатомов, в качестве средства для достижения региоселективности, поскольку существует множество дополнительных методов алкилирования с образованием ацилазида, таких как: алкилирование сложного галогенэфира, алкилирование галогенокислоты или включение карбена металла с использованием этил или метилдиазоацетата, см. Doyle, M. *et al.* Modern Catalytic Methods для Organic Synthesis with Диазо Compounds; Wiley: New York, 1998. Затем ацилазид нагревают с по меньшей мере стехиометрическим количеством спирт-содержащего Линкерного Компонента формулы Z'-X-RL-OH.

[0367] *Схема 3:* Альтернативное получение иллюстративных соединений Камптотециновое Лекарственное средство-Линкер формулы Z'-A-RL-Y-D, Z'-A-S*-RL-Y-D или Z'-A-B(S*)-RL-Y-D, где Спейсерный Компонент Y представляет собой метиленкарбаматный компонент формулы (a) или формулы (a'), посредством синтеза с использованием N-хлорметиламина:



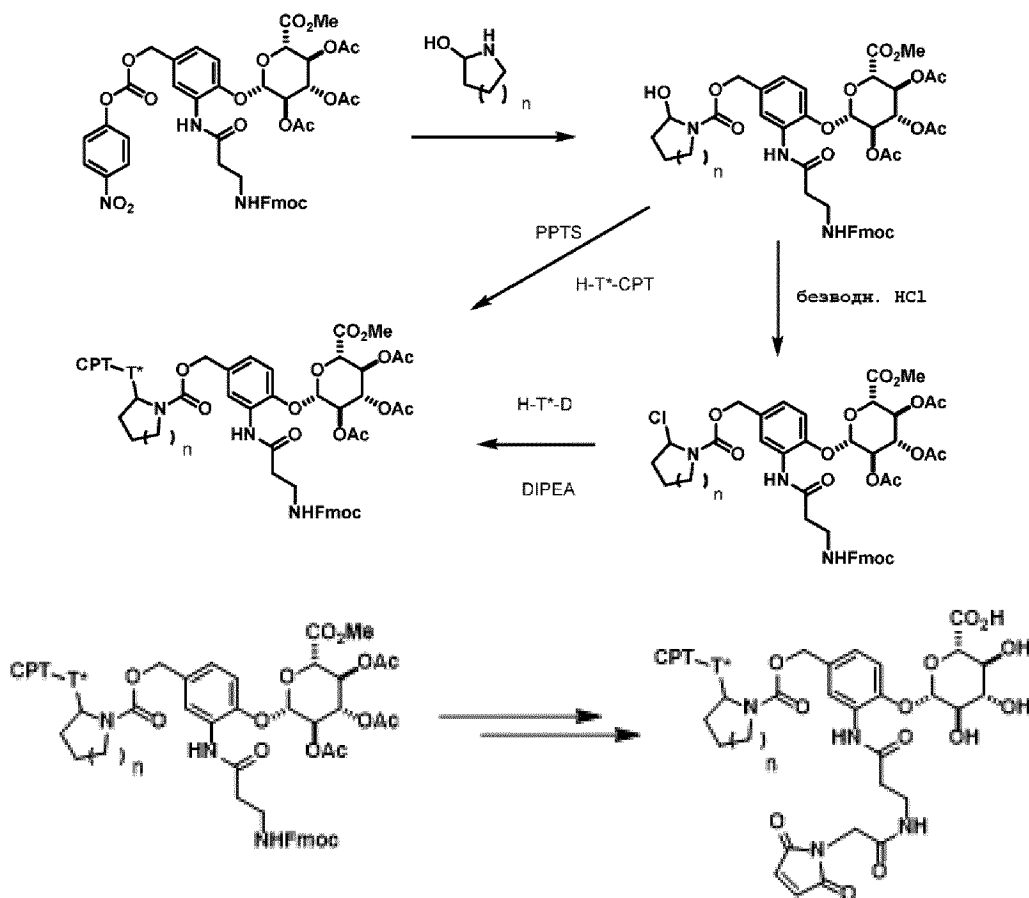
[0368] где R¹ представляет собой водород или C₁-C₄ алкил, R представляет собой -H или -CH₂CH₂SO₂Me, и другие переменные имеют значение, определенное для Схемы 2.

[0369] Синтез с использованием N-хлорметиламина является альтернативой перегруппировке Курциуса в том смысле, что он позволяет ввести немодифицированный спирт или другое гетероатом-содержащее Камптотециновое соединение, использование которого может быть несовместимым с условиями, требуемыми для образования ацилазида *Схемы 2*, и он происходит путем конденсации с реакционноспособным N-хлорметиламином. Этот метод также является более подходящим для введения некоторых типов метиленкарбаматных компонентов, как показано, например, на *Схеме 4*.

[0370] *Схема 4* демонстрирует синтез иллюстративных Соединений Камптотецин-Линкер формулы Z'-A-RL-Y-D, Z'-A-S*-RL-Y-D или Z'-A-B(S*)-RL-Y-D, где Спейсерный Компонент (Y) представляет собой метиленкарбаматный компонент формулы (a''). Реакция п-нитрофенилкарбоната с циклическим амином дает карбамат, который затем преобразуют в хлорциклоалкиламин для алкилирования с использованием нуклеофила из тиольной, гидроксильной, аминовой или амидной функциональной группы свободного камптотецинового лекарственного средства. Альтернативно, карбамат можно обработать кислотой в присутствии лекарственного фрагмента для сборки показанного промежуточного соединения лекарственное средство-линкер. У продукта алкилирования снимается защита с последующей конденсацией образовавшегося свободного амина с N-гидроксисукцимидным сложным эфиром 3-малеимидопропионовой кислоты, в результате

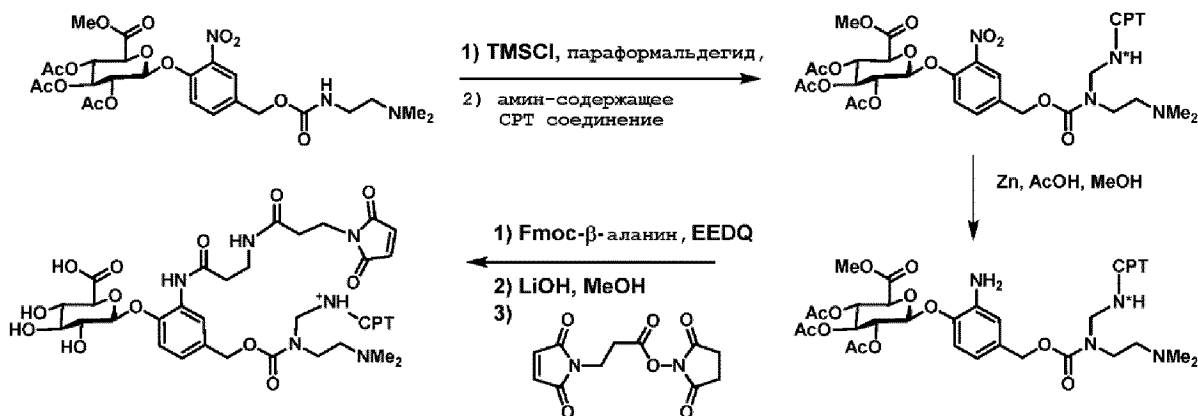
чего вводится предшественник Удлиняющего Компонента, ковалентно присоединенный к Соединительному Компоненту, обеспечивая таким образом Соединения Камптотецин-Линкер. Полученные в результате Соединения Камптотецин-Линкер затем конденсируют с тиол-содержащим таргетирующим агентом с получением Конъюгатов Камптотецина, имеющих Спейсерный Компонент, включающий саморасщепляющийся фрагмент и метиленкарбаматный компонент формулы а”.

[0371] *Схема 4*: Получение иллюстративных соединений Камптотецин-Линкер формулы $Z'-A-RL-Y-D$, где Спейсерный Компонент Y представляет собой метиленкарбамат компонент формулы (а”).



[0372] Для соединений Камптотецин-Линкер и Конъюгатов Камптотецина, содержащих метиленкарбаматный компонент, где T^* представляет собой атом азота из первичного или вторичного аминового заместителя Камптотецинового соединения, прямое алкилирование хлорметиламином в соответствии с обобщенными процедурами, представленными на *Схеме 3* или *Схеме 4*, возможно будет неподходящим из-за чрезмерного или нежелательного чрезмерного алкилирования гетероатома азота из функциональной аминогруппы свободного лекарственного средства. В этих случаях можно использовать способ, показанный на *Схеме 5*.

[0373] *Схема 5*:

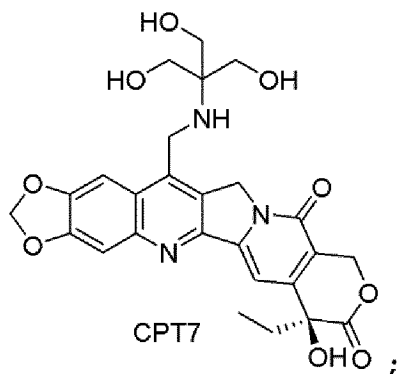
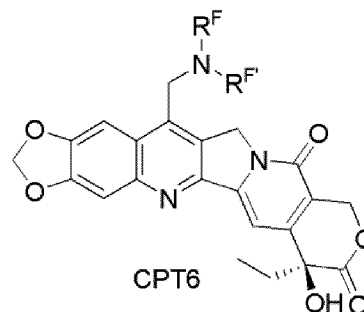
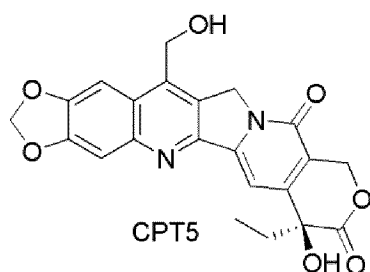
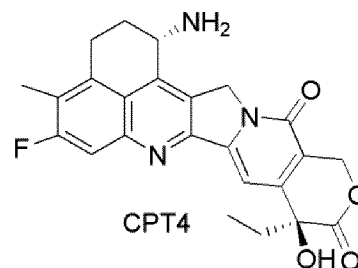
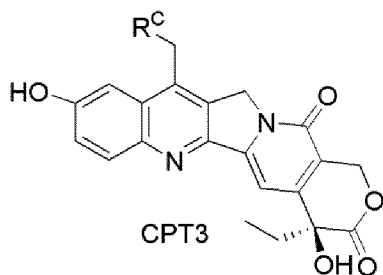
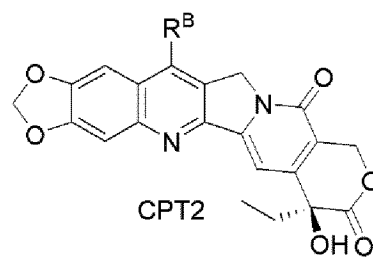
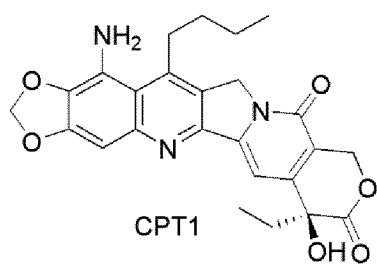


[0374] В соответствии со Схемой 5, получают промежуточный карбамат, уже имеющий Основной Компонент (т.е. диметиламиноэтильный фрагмент) в качестве заместителя R для метиленкарбаматного компонента формулы (a1'). Азот этого карбамата конденсируют с формальдегидом и полученное промежуточное соединение гасят функциональной аминогруппой алифатического амин-содержащего камптотецинового лекарственного средства. N* представляет собой атом азота этой функциональной группы. Эта конденсация образует метиленкарбамат формулы (a1'), ковалентно присоединенный к Камптотециновому Лекарственному Компоненту, где R¹ представляет собой водород, а R представляет собой диметиламиноэтил. Затем нитрогруппу фенила восстанавливают до амина, чтобы обеспечить условия для последовательного введения Соединительного Компонента (A) и предшественника Удлиняющего Компонента (Z').

Пронумерованные варианты осуществления

[0375] Следующие пронумерованные варианты осуществления описывают различные неограничивающие аспекты изобретения.

[0376] 1. Конъюгат Камптотецина, имеющий формулу L-(Q-D)_p, или его соль, где L представляет собой Лигандный Компонент; нижний индекс p представляет собой целое число от 1 до 16; Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-, -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-S*-RL-Y-, -Z-A-S*-W-, -Z-A-S*-W-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-B(S*)-W-, -Z-A-B(S*)-W-RL- и -Z-A-B(S*)-RL-Y-, где Z представляет собой Удлиняющий Компонент; A представляет собой связь или Соединительный Компонент; B представляет собой Параллельный Соединительный Компонент; S* представляет собой Разделяющий Агент; RL представляет собой Отщепляемый Линкер; W представляет собой Аминокислотный Компонент; Y представляет собой Спейсерный Компонент; и D представляет собой Лекарственный Компонент, выбранный из группы, состоящей из CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 и CPT7, показанных ниже:



[0377] где R^B является членом, выбранным из группы, состоящей из H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, (C₃-C₈циклоалкил)C₁-C₄ алкил-, фенила и фенил-C₁-C₄ алкил-; R^C является членом, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила и C₃-C₆ циклоалкила; каждый R^F и $R^{F'}$ является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из -H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксильного алкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, *N,N*-(C₁-C₄ гидроксильного алкил)(C₁-C₄ алкил)-амино-C₁-C₈ алкил-, *N,N*-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*-(C₁-C₄ гидроксильного алкил)-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₈ алкилC(O)-, C₁-C₈ гидроксильного алкил-C(O)-, C₁-C₈ аминоалкилC(O)-, C₃-C₁₀ циклоалкила, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил-C₁-C₄ алкил-, гетероарила и гетероарил-C₁-C₄ алкил-, или R^F и $R^{F'}$ объединены с атомом азота, с которым каждый связан, с образованием

5-, 6- или 7-членного кольца, содержащего 0-3 заместителя, выбранных из галогена, C₁-C₄ алкила, -ОН, -ОС₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂; и где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная группы в R^B, R^C, R^F и R^{F'} замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -ОН, -ОС₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂, или

[0378] D представляет собой Лекарственный Компонент, выбранный из группы, состоящей из 13a-13c Таблицы H, 14a-14z Таблицы I и 18a-18r Таблицы J;

[0379] и где точкой ковалентного присоединения D является гетероатом любого из гидроксильного или алифатического первичного или вторичного amino заместителей любого из CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 и CPT7 или любого из 13a-13c Таблицы H, 14a-14z Таблицы I и 18a-18r Таблицы J, когда Q представляет собой -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-RL-Y- или -Z-A-B(S*)-RL-Y-, или

[0380] где точкой ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце любого из CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7 или любого из 13a-13c Таблицы H, 14a-14z Таблицы I и 18a-18r Таблицы J, когда Q представляет собой -Z-A-, -Z-A-S*-W- или -Z-A-B(S*)-W-, или когда Q представляет собой -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-W-RL- или -Z-A-B(S*)-W-RL-, где RL представляет собой Отщепляемый Компонент, отличный от Глюкуронидного Компонента; и

[0381] при условии, что по меньшей мере один из R^F и R^{F'} представляет собой -H, когда точкой ковалентного присоединения является атом азота первичного или вторичного алифатического amino заместителя CPT6; и при условии, что -Z-A- of -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-RL-Y- и -Z-A-B(S*)-RL-Y- является отличным от сукцинимида-капроил-β-аланильного фрагмента, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, когда D представляет собой соединение CPT1, имеющее ковалентное присоединение через атом азота его amino заместителя.

[0382] 2. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-RL-Y- и -Z-A-B(S*)-RL-Y-, где A представляет собой Соединительный Компонент и RL представляет собой Глюкуронидный Компонент.

[0383] 3. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1 или 2, где точкой ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце любого из CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 и CPT7.

[0384] 4. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1 или 2, где точкой ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце любого из 13a-13c Таблицы H, 14a-14z Таблицы I или 18a-18r Таблицы J.

[0385] 5. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1 или 2, где точкой

ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного заместителя R^F или $R^{F'}$ в CPT6, когда по меньшей мере один из R^F и $R^{F'}$ представляет собой C_1 - C_8 гидроксильный алкил, N -(C_1 - C_4 гидроксильный алкил)(C_1 - C_4 алкил)-амино- C_1 - C_8 алкил-, N - C_1 - C_4 гидроксильный алкил- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 алкилC(O)-,

[0386] 6. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1 или 2, где точкой ковалентного присоединения D является атом азота аминного заместителя R^F или $R^{F'}$ в CPT6, когда по меньшей мере один из R^F и $R^{F'}$ представляет собой C_1 - C_8 аминоалкил, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N -(C_1 - C_4 гидроксильный алкил)- C_1 - C_8 аминоалкил- или C_1 - C_8 аминоалкилC(O)-,

[0387] 7. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1 или 2, где точкой ковалентного присоединения D является атом азота аминного заместителя на CPT1, при условии, что -Z-A- является отличным от сукцинимидо-капроил- β -аланила, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты.

[0388] 8. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1 или 2, где точкой ковалентного присоединения D является атом азота аминного заместителя на CPT4.

[0389] 9. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1 или 2, где точкой ковалентного присоединения является атом азота заместителя на CPT6, при условии, что по меньшей мере один из R^F и $R^{F'}$ представляет собой -H.

[0390] 10. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-9, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-RL- и -Z-A-RL-Y-.

[0391] 11. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-9, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-S*-RL- и -Z-A-S*-RL-Y-.

[0392] 12. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-9, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-B(S*)-RL- и -Z-A-B(S*)-RL-Y-.

[0393] 13. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-3 и 7, где D представляет собой CPT1.

[0394] 14. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-3, где D представляет собой CPT2.

[0395] 15. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-3, где D представляет собой CPT3.

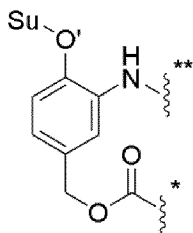
[0396] 16. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-3 и 8, где D представляет собой CPT4.

[0397] 17. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-3, где D представляет собой CPT5.

[0398] 18. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-3, 5, 6 и 9, где D представляет собой CPT6.

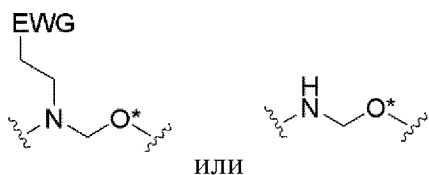
[0399] 18. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-3, где D представляет собой CPT7.

[0400] 19. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 2-18, где RL представляет собой Глюкуронидный Компонент, имеющий формулу:



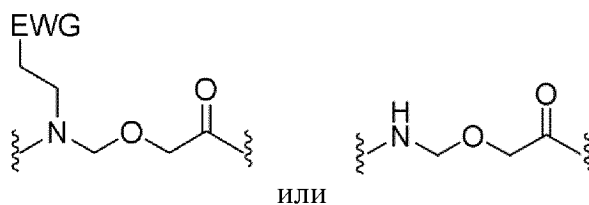
[0401] где Su представляет собой гексозную форму моносахарида, в частности, остаток глюконовой кислоты или маннозы; O' представляет собой атом кислорода гликозидной связи, которая может расщепляться гликозидазой; волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает место ковалентного присоединения к атому азота первичного или вторичного алифатического amino заместителя CPT1, CPT4, CPT6, в которых по меньшей мере один из R^F и R^{F'} представляет собой -H, или любого из 13b и 13c Таблицы H, 14a-14f и 14i-14o, 14s и 14u-14z Таблицы I, и 18q и 18r Таблицы J, или к Спейсерному Компоненту (Y), или показывает место ковалентного присоединения к атому кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7 или любого из 13a-13c Таблицы H и 14a-14z Таблицы I или 18a-18r Таблицы J; и волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к остальной части Q.

[0402] 20. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 19, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-Y- или -Z-A-B(S*)-RL-Y-; и Спейсерный Компонент (Y) имеет формулу:



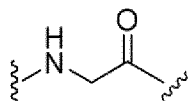
[0403] где EWG представляет собой электроноакцепторную группу; O* представляет собой атом кислорода из гидрокси заместителя в D; волнистая линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила Глюкуронидного Компонента; и волнистая линия рядом с O* показывает место ковалентного присоединения к остальной части D.

[0404] 21. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 19, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-Y- или -Z-A-B(S*)-RL-Y-; D выбран из группы, состоящей из CPT1, CPT4 и CPT6, где каждый из R^F и R^{F'} представляет собой -H; и Спейсерный Компонент (Y) имеет формулу:



[0405] где EWG представляет собой электроноакцепторную группу; волнистая линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила Глюкуронидного Компонента; и волнистая линия рядом с атомом углерода карбонила показывает место ковалентного присоединения к атому азота amino заместителя CPT1, CPT4 или CPT6, где каждый из R^F и $R^{F'}$ представляет собой -H.

[0406] 22. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 19, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-Y- или -Z-A-B(S*)-RL-Y-; D выбран из группы, состоящей из CPT1, CPT4 и CPT6, где каждый из R^F и $R^{F'}$ представляет собой -H; и Спейсерный Компонент (Y) имеет формулу:



[0407] где EWG представляет собой электроноакцепторную группу; волнистая линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила Глюкуронидного Компонента; и волнистая линия рядом с атомом углерода карбонила показывает место ковалентного присоединения к атому азота amino заместителя CPT1, CPT4 или CPT6, где каждый из R^F и $R^{F'}$ представляет собой -H.

[0408] 23. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-22, где A представляет собой Соединительный Компонент, где Соединительный Компонент состоит из триазиольного фрагмента, где триазиольный фрагмент необязательно образован путем 1,3-диполярного циклоприсоединения азидо заместителя из химически модифицированного таргетирующего агента, который является предшественником Лигандного Компонента Конъюгата, к алкинильному фрагменту соединения Лекарственное средство-Линкер.

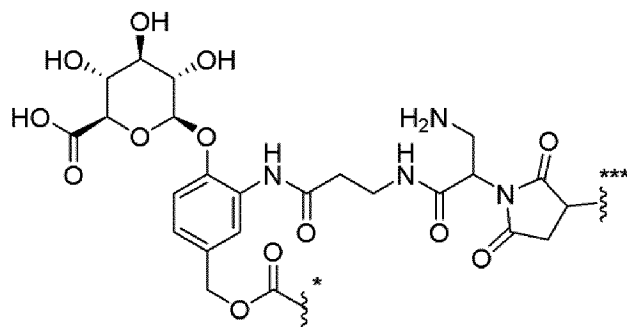
[0409] 24. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-22, где -Z-A- состоит из сукцинимидо-алканойльного фрагмента или сукцинимидо и триазиольного фрагментов, каждый из которых необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, или группы амида янтарной кислоты, получаемой из mDPR фрагмента соединения Камптотецин-Линкер, при условии, что -Z-A- состоит из сукцинимидо и триазиольного фрагментов, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, или группы амида янтарной кислоты, получаемой из mDPR фрагмента, когда CPT1 имеет ковалентное присоединение через атом азота его amino заместителя.

[0410] 25. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-22, где -

Z-A- состоит из сукцинимидо-алканойл- β -аланильного фрагмента, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, при условии, что D имеет ковалентное присоединение к атому кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце, когда D представляет собой CPT1.

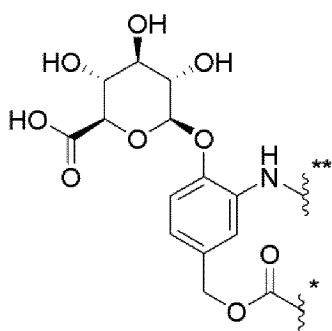
[0411] 26. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-22, где Z-A- состоит из группы амида янтарной кислоты, получаемого из mDPR фрагмента соединения Камптотецин-Линкер.

[0412] 27. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 26, где Q имеет формулу:



[0413] или его соль, где сукцинимидное кольцо находится в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты; волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает место ковалентного присоединения к атому азота CPT1, CPT4 или CPT6, где R^F и $R^{F'}$ представляют собой -H, или к Спейсерному Компоненту; и волнистая линия, помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L.

[0414] 28. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 2-26, где RL представляет собой Глюкуронидный Компонент, имеющий структуру:

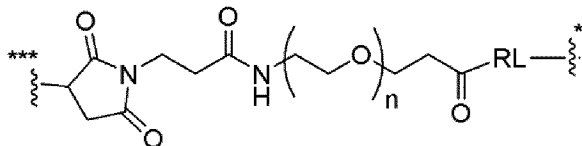


[0415] где волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает точку ковалентного присоединения к атому кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7, или к атому азота амино заместителя CPT1 CPT 4 или CPT6, где каждый из R^F и $R^{F'}$ представляет -H, или к Спейсерному Компоненту (Y); и волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает точку ковалентного присоединения к A, B, S^* или Z.

[0416] 29. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 28, где Q представляет

собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-S*-RL-; -Z-A-B(S*)-RL-; -Z-A-S*-RL-Y-; и -Z-A-B(S*)-RL-Y-, где -Z-A- состоит из сукцинимидо-пропионильного фрагмента.

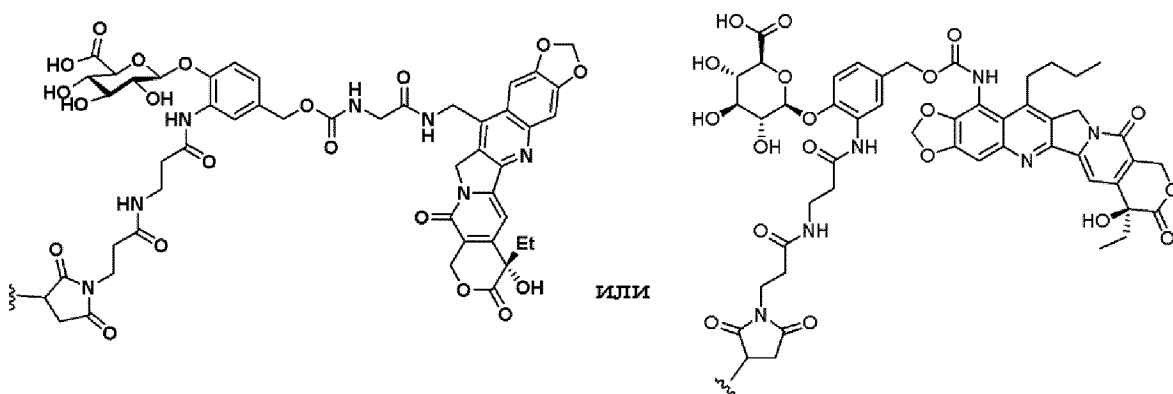
[0417] 30. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 29, где Q представляет собой -Z-A-S*-RL-, имеющий формулу:



[0418] где нижний индекс n представляет собой целое число от 1 до 50; волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает место ковалентного присоединения к D, или к Спейсерному Компоненту (Y); и волнистая линия, помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L.

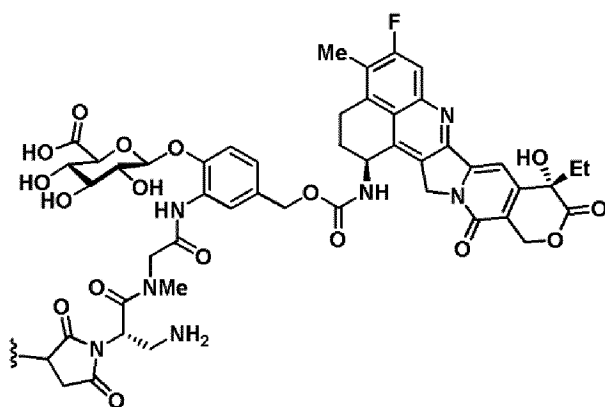
[0419] 31. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 30, где нижний индекс n имеет значение 4.

[0420] 32. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 2, где -Q-D имеет структуру:



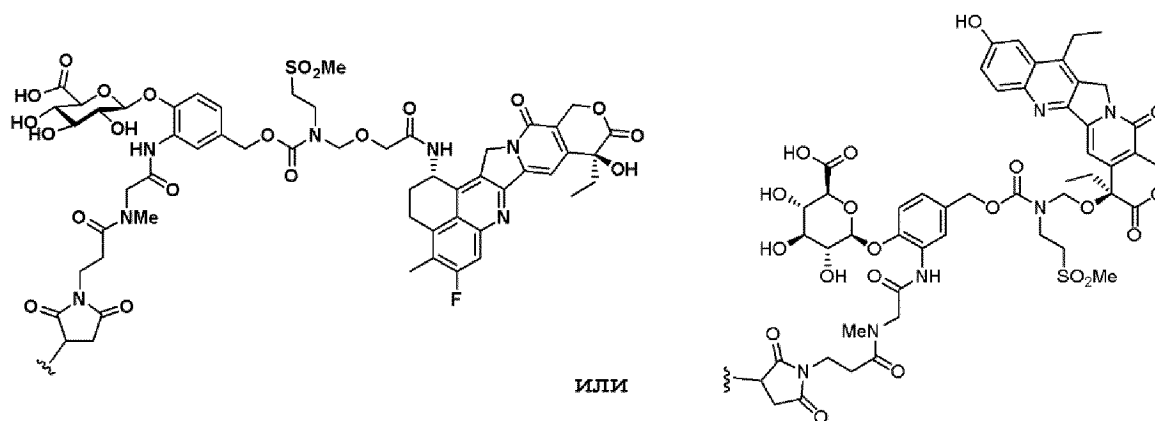
[0421] или его соль, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где волнистая линия указывает ковалентное присоединение к атому серы Лигандного Компонента.

[0422] 33. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 2, где -Q-D имеет структуру:



[0423] или его соль, где волнистая линия указывает ковалентное присоединение к атому серы Лигандного Компонента, и сукцинимидное кольцо находится в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты.

[0424] 34. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 2, где -Q-D имеет структуру:



[0425] или его соль, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где волнистая линия указывает ковалентное присоединение к атому серы Лигандного Компонента.

[0426] 35. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-34, где L происходит из антитела.

[0427] 36. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 35, где антитело специфически связывается антигеном, выбранным из группы, состоящей из CD19, CD30, CD33, CD70 и LIV-1.

[0428] 37. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-, -Z-A-S*-W- и -Z-A-B(S*)-W-, где A представляет собой Соединительный Компонент, или Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-RL-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-W-RL-, и -Z-A-B(S*)-W-RL, где A представляет собой Соединительный Компонент и RL представляет собой Отщепляемый Линкер, отличный от Глюкуронидного Компонента.

[0429] 38. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 37, где Q представляет

собой Линкерный Компонент, имеющий формулу $-Z-A-S^*-W-$ или $-Z-A-S^*-W-RL-$.

[0430] 39. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 37, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу $-Z-A-RL-$ или $-Z-A-S^*-RL-$.

[0431] 40. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 37, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу $-Z-A-$.

[0432] 41. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 37-40, где D представляет собой CPT2.

[0433] 42. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 37-40, где D представляет собой CPT3.

[0434] 43. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 37-40, где D представляет собой CPT1.

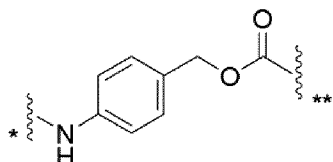
[0435] 44. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 37-40, где D представляет собой CPT4.

[0436] 45. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 37-40, где D представляет собой CPT5.

[0437] 46. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 37-40, где D представляет собой CPT6.

[0438] 47. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 37-40, где D представляет собой CPT7.

[0439] 48. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 37-47, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из $-Z-A-RL-$, $-Z-A-S^*-RL-$ и $-Z-A-S^*-W-RL-$, где RL имеет формулу:



[0440] где волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к D; и волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает точку ковалентного присоединения к A, S* или W.

[0441] 49. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 48, где $-Q-D$ имеет формулу $-Z-A-S^*-W-RL-D$, где D представляет собой CPT1, CPT4 или CPT6, где каждый из R^F и $R^{F'}$ представляет собой $-H$, имеющий ковалентное присоединение к атому азота аминного заместителя; и W представляет собой Аминокислотный Компонент, выбранный из группы, состоящей из N-метил-глицина (саркозин), N-метил-аланина, N-метил-β-аланина, валина, N-метил-валина, или D представляет собой CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7, имеющий ковалентное присоединение к атому кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце; и W представляет собой Аминокислотный Компонент, выбранный из группы, состоящей из глутаминовой кислоты или лизина.

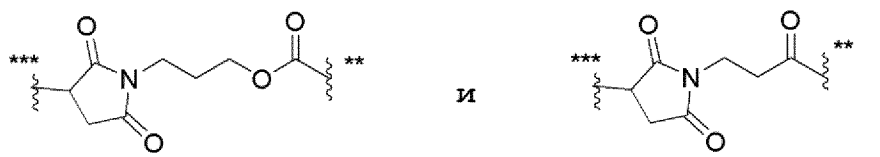
[0442] 50. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 37-49, где -

Z-A- состоит из сукцинимидо-алканоильного фрагмента или сукцинимидо и триазольного фрагментов, каждый из которых необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, или группы амида янтарной кислоты, получаемой из mDPR соединения Камптотецин-Линкер.

[0443] 51. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 37-49, где -Z-A- состоит из сукцинимидо-алканоильного фрагмента, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты.

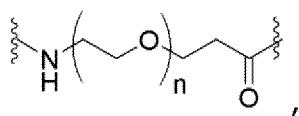
[0444] 52. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 37-49, где -Z-A- состоит из группы амида янтарной кислоты, получаемого из mDPR фрагмента соединения Камптотецин-Линкер.

[0445] 53. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 37-49, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-S*-RL- и -Z-A-S*-W-RL-, где -Z-A- имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



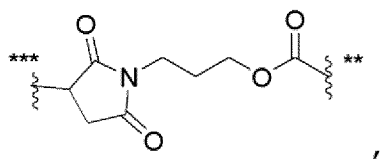
[0446] который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к S*; и волнистая линия, помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L.

[0447] 54. Конъюгат Камптотецина по любому из пунктов 37-49, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-S*-RL- и -Z-A-S*-W-RL-, где S* имеет формулу:



[0448] где нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 36.

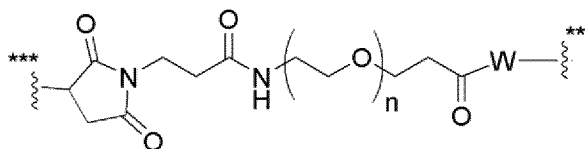
[0449] 55. Конъюгат Камптотецина по любому из пунктов 37-49, где -Z A- имеет формулу:



[0450] который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к S*; и волнистая линия,

помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L.

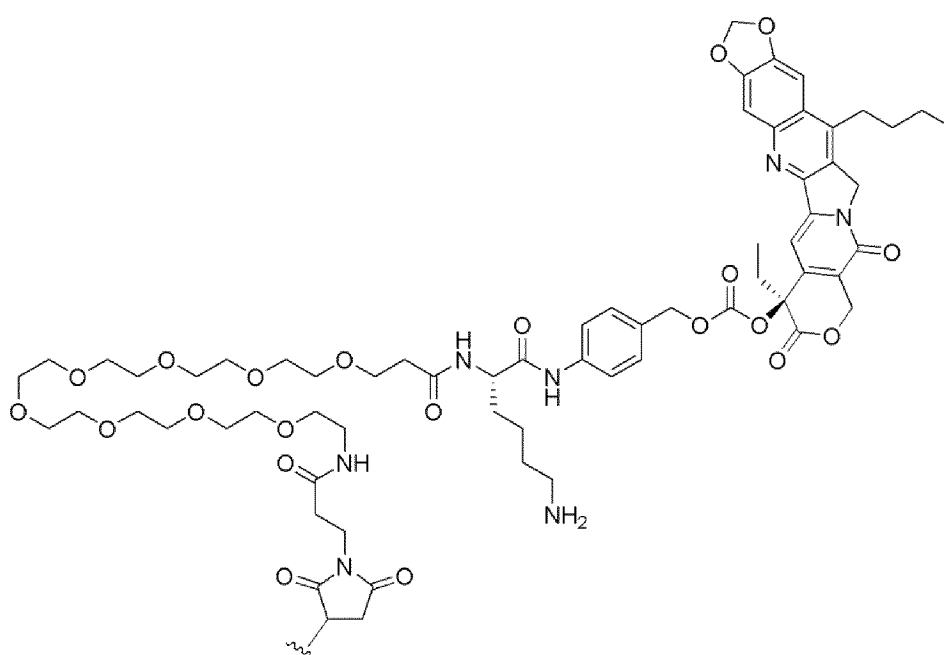
[0451] 56. Конъюгат Камптотецина по любому из пунктов 37-49, где Q представляет собой Линкерный Компонент формулы -Z-A-S*-W- или -Z-A-S-W-RL-, где RL является отличным от Глюкуронидного Компонента, где -Z-A-S*-W- в любой формуле имеет формулу:



[0452] который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 10; волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к D или RL; и волнистая линия, помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L.

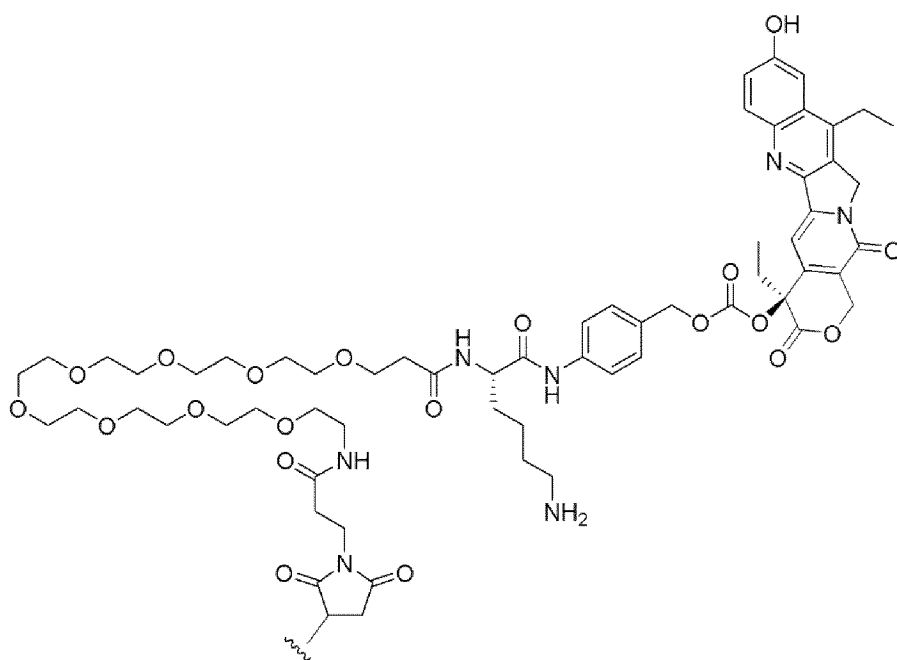
[0453] 57. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 56, где нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 4.

[0454] 58. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 49, где -Q-D имеет структуру:



[0455] или его соль, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где волнистая линия показывает точку ковалентного присоединения к атому серы Лигандного Компонента.

[0456] 59. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 49, где -Q-D имеет структуру:

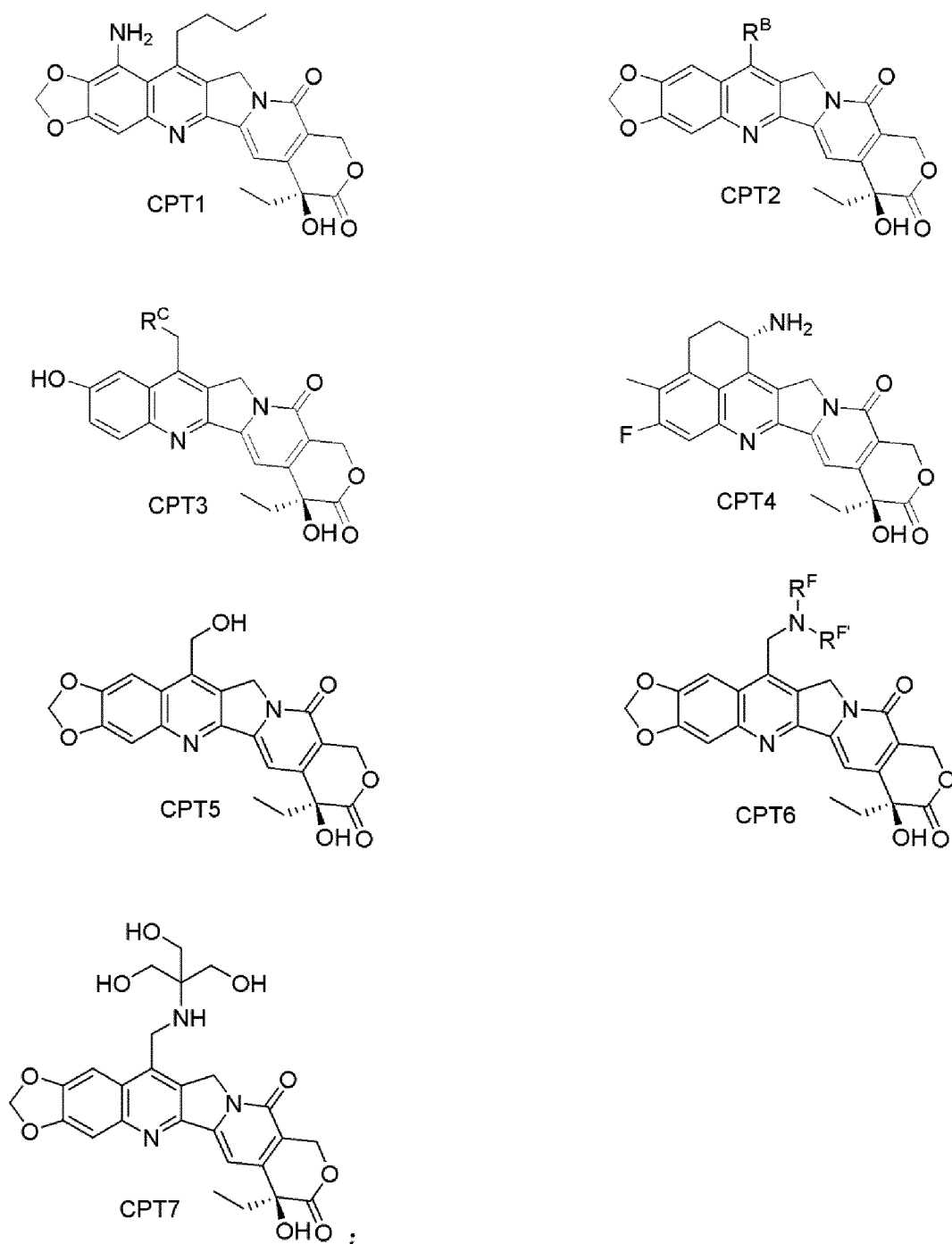


[0457] или его соль, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где волнистая линия показывает точку ковалентного присоединения к атому серы Лигандного Компонента.

[0458] 60. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 37-59, где L происходит из антитела.

[0459] 61. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 60, где антитело специфически связывается антигеном, выбранным из группы, состоящей из CD19, CD30, CD33, CD70 и LIV-1.

[0460] 62. Соединение Камптотецин-Линкер, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из Z'-A-RL-D (i), Z'-A-RL-Y-D (ii), Z'-A-S*-RL-D (iii), Z'-A-S*-RL-Y-D (iv), Z'-A-B(S*)-RL-D (v), Z'-A-B(S*)-RL-Y-D (vi), Z'-A-D (vii), Z'-A-S*-W-D (viii), Z'-A-B(S*)-W-D (ix), Z'-A-S*-W-RL-D (x) и Z'-A-B(S*)-W-RL-D (xi), где в каждой из формул Z' представляет собой Предшественника Удлиняющего Компонента; А представляет собой связь или Соединительный Компонент; В представляет собой Параллельный Соединительный Компонент; S* представляет собой Разделяющий Агент; RL представляет собой Отщепляемый Линкер; Y представляет собой Спейсерный Компонент; и D представляет собой Камптотециновое Соединение, выбранное из группы, состоящей из CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 и CPT7:



[0461] где R^B является членом, выбранным из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, (C_3 - C_8 циклоалкил) C_1 - C_4 алкил-, фенила и фенил- C_1 - C_4 алкил-; R^C представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; каждый R^F и $R^{F'}$ представляет собой фрагмент, независимо выбранный из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N , N -(C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)-амино- C_1 - C_8 алкил-, N , N -ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N - C_1 - C_4 гидроксиалкил- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 алкилC(O)-, C_1 - C_8 гидроксиалкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкилC(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-,

дифенил-С₁-С₄ алкил-, гетероарила и гетероарил-С₁-С₄ алкил-, или R^F и R^{F'} объединены с атомом азота, с которым каждый связан, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, содержащего 0-3 заместителя, выбранных из галогена, С₁-С₄ алкила, -ОН, -ОС₁-С₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-С₄ алкила и -N(С₁-С₄ алкил)₂; и где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная группы в R^B, R^C, R^F и R^{F'} замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, С₁-С₄ алкила, -ОН, -ОС₁-С₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-С₄ алкила и -N(С₁-С₄ алкил)₂, или

[0462] D представляет собой Лекарственный Компонент, выбранный из группы, состоящей из 13a-13c Таблицы H, 14a-14z Таблицы I и 18a-18r Таблицы J;

[0463] и где точкой ковалентного присоединения D является гетероатом любого из гидроксильного или алифатического первичного или вторичного amino заместителей любого из CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 и CPT7 или любого из 13a-13c Таблицы H, 14a-14z Таблицы I и 18a-18r Таблицы J, когда Q представляет собой -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-RL-Y- или -Z-A-B(S*)-RL-Y-, или

[0464] где точкой ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце любого из CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7 или любого из 13a-13c Таблицы H, 14a-14z Таблицы I и 18a-18r Таблицы J, когда Q представляет собой -Z-A-, -Z-A-S*-W- или -Z-A-B(S*)-W-, или когда Q представляет собой -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-W-RL- или -Z-A-B(S*)-W-RL-, где RL представляет собой Отщепляемый Компонент, отличный от Глюкуронидного Компонента; и

[0465] при условии, что по меньшей мере один из R^F и R^{F'} представляет собой -H, когда точкой ковалентного присоединения является атом азота amino заместителя на CPT6; и при условии, что Z'-A- соединения Камптотецин-Линкер формулы (i), формулы (ii), формулы (iii), формулы (iv), формулы (v) и формулы (vi) является отличным от малеимидо-капроил-β-аланильного фрагмента, когда D представляет собой CPT1, имеющий ковалентное присоединение через атом азота его amino заместителя.

[0466] 63. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из формулы (i), формулы (ii); формулы (iii), формулы (iv), формулы (v) и формулы (vi), где A представляет собой Соединительный Компонент и RL представляет собой Глюкуронидный Компонент.

[0467] 64. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62 или 63, где точкой ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 или CPT7.

[0468] 65. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62 или 63, где точкой ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце любого из 13a-13c Таблицы H, 14a-14z Таблицы I и 18a-18n Таблицы J.

[0469] 66. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62 или 63, где точкой ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного

заместителя R^F или $R^{F'}$ соединения СРТ6, когда по меньшей мере один из R^F и $R^{F'}$ представляет собой C_1 - C_8 гидроксиалкил *N*, *N*-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)-амино- C_1 - C_8 алкил-, *N*- C_1 - C_4 гидроксиалкил- C_1 - C_8 aminoалкил-, C_1 - C_8 алкилC(O)-,

[0470] 67. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62 или 63, где точкой ковалентного присоединения D является атом азота аминного заместителя R^F или $R^{F'}$ соединения СРТ6, когда по меньшей мере один из R^F и $R^{F'}$ представляет собой C_1 - C_8 aminoалкил, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, *N*-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)- C_1 - C_8 aminoалкил- или C_1 - C_8 aminoалкилC(O)-,

[0471] 68. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62 или 63, где точкой присоединения D является атом азота аминного заместителя на СРТ1, при условии, что Z'-A- является отличным от малеимидо-капроил-β-аланила.

[0472] 69. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62 или 63, где точкой присоединения D является атом азота аминного заместителя на СРТ4.

[0473] 70. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62 или 63, где точкой присоединения D является атом азота заместителя на СРТ6 при условии, что по меньшей мере один из R^F и $R^{F'}$ представляет собой -H.

[0474] 71. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-70, имеющее формулу (i) или (ii).

[0475] 72. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-70, имеющее формулу (iii) или (iv).

[0476] 73. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-70, имеющее формулу (v) или (vi).

[0477] 74. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-70, имеющее формулу (i).

[0478] 75. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-70, имеющее формулу (ii).

[0479] 76. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-64, 66, 67 и 70-75, где D представляет собой СРТ6.

[0480] 77. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-64, 69 и 71-75, где D представляет собой СРТ4.

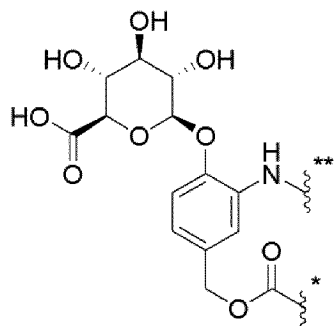
[0481] 78. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-64 и 71-75, где D выбран из группы, состоящей из СРТ1, СРТ2, СРТ3 и СРТ5.

[0482] 79. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-78, где Z' представляет собой малеимидо фрагмент.

[0483] 80. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-78, где Z'-A- представляет собой малеимидопропионил, малеимидопропионил-β-аланил или mDPR, основной азот которого необязательно протонирован или защищен кислотнo-лабильной защитной группой, при условии, что Z'-A- является отличным от малеимидо-капроил-β-аланильного фрагмента, когда D представляет собой СРТ1, имеющий ковалентное присоединение через атом азота его аминного заместителя.

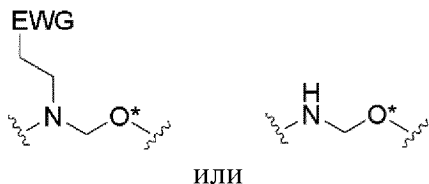
[0484] 81. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-70, имеющее формулу (iii), формулу (iv), формулу (v) и формулу (vi), где S^* представляет собой ПЭГ группу.

[0485] 82. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 63-81, где RL представляет собой Глюкуронидный Компонент, имеющий структуру:



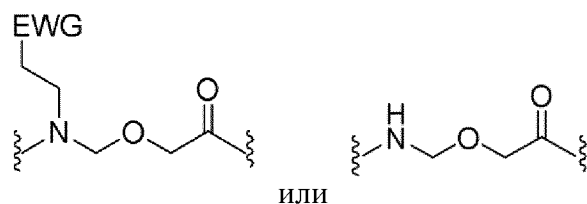
[0486] где волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает место ковалентного присоединения к D или к Спейсерному Компоненту (Y); и волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает точку ковалентного присоединения к A, B или S^* .

[0487] 83. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 82, имеющее формулу (ii), формулу (iv) или формулу (vi), где Спейсерный Компонент (Y) имеет формулу:



[0488] где EWG представляет собой электроноакцепторную группу; O^* представляет собой атом кислорода из гидроксидного заместителя в D; волнистая линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила Глюкуронидного Компонента; и волнистая линия рядом с O^* показывает место ковалентного присоединения к остальной части D.

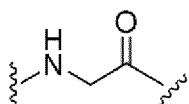
[0489] 84. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 82, имеющее формулу (ii), формулу (iv) или формулу (vi), где D выбран из группы, состоящей из CPT1, CPT4 и CPT6, где каждый из R^F и $R^{F'}$ представляет собой -H; и Спейсерный Компонент (Y) имеет формулу:



[0490] где EWG представляет собой электроноакцепторную группу; волнистая

линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила Глюкуронидного Компонента; и волнистая линия рядом с атомом углерода карбонила показывает место ковалентного присоединения к атому азота amino заместителя в CPT1, CPT4 или CPT6, где каждый из R^F и $R^{F'}$ представляет собой -H.

[0491] 85. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 82, имеющее формулу (ii), формулу (iv) или формулу (vi), где D выбран из группы, состоящей из CPT1, CPT4 и CPT6, где каждый из R^F и $R^{F'}$ представляет собой -H; и Спейсерный Компонент (Y) имеет формулу:



[0492] где EWG представляет собой электроноакцепторную группу; волнистая линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила Глюкуронидного Компонента; и волнистая линия рядом с атомом углерода карбонила показывает место ковалентного присоединения к атому азота amino заместителя в CPT1, CPT4 или CPT6, где каждый из R^F и $R^{F'}$ представляет собой -H.

[0493] 86. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-85, где A состоит из алкинильного фрагмента, который может подвергаться 1,3-диполярному циклоприсоединению азидо заместителя из химически модифицированного таргетирующего агента, который является предшественником Лигандного Компонента Конъюгата Камптотецина, для получения таким образом конъюгата, содержащего Соединительный Компонент, состоящий из триазилольного фрагмента.

[0494] 87. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-85, где Z'-A- состоит из малеимида-алканоильного фрагмента или малеимида и триазилольного фрагментов, при условии, что Z'-A- состоит из малеимида и триазилольного фрагментов, когда CPT1 имеет ковалентное присоединение через атом азота его amino заместителя.

[0495] 88. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-85, где Z'-A- состоит из малеимида-алканоил-β-аланильного фрагмента, при условии, что D имеет ковалентное присоединение к атому кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце, когда D представляет собой CPT1.

[0496] 89. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 58-79, где Z'-A- состоит из mDPR, основной атом азота которого необязательно протонирован или защищен кислотнo-лабильной защитной группой.

[0497] 90. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62, имеющее формулу (vii), формулу (viii) или формулу (ix), где A представляет собой Соединительный Компонент, или имеющее формулу (i), формулу (iii), формулу (x) или формулу (xi), где A представляет собой Соединительный Компонент и RL представляет собой Отщепляемый Линкер, отличный от Глюкуронидного Компонента.

[0498] 91. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62 или 90,

имеющее формулу (viii) или формулу (x).

[0499] 92. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62 или 90, имеющее формулу (i) или формулу (iii).

[0500] 93. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62 или 90, имеющее формулу (vii).

[0501] 94. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62 и 90-93, где D имеет формулу CPT2.

[0502] 95. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62 и 90-93, где D имеет формулу CPT3.

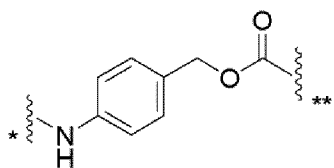
[0503] 96. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62 и 90-93, где D имеет формулу CPT1.

[0504] 97. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62 и 90-93, где D имеет формулу CPT4.

[0505] 98. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62 и 90-93, где D имеет формулу CPT5.

[0506] 99. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62 и 90-93, где D имеет формулу CPT6.

[0507] 100. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62 и 90-99, имеющее формулу (i), формулу (iii) или формулу (x), где RL имеет формулу:



[0508] где волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к D; и волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает точку ковалентного присоединения к A, S* или W.

[0509] 101. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 100, имеющее формулу (x), где W представляет собой Аминокислотный Компонент, выбранный из группы, состоящей из N-метил-глицина (саркозин), N-метил-аланина, N-метил-β-аланина, валина и N-метил-валина.

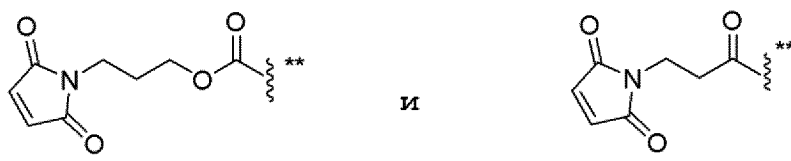
[0510] 102. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-101, где Z'-A- состоит из малеимидо-алканоильного фрагмента, малеимидного и триазолильного фрагментов, или mDPR, основной атом азота которого необязательно протонирован или защищен кислотнo-лабильной защитной группой.

[0511] 102. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-101, где Z'-A- состоит из малеимидо-алканоильного фрагмента.

[0512] 103. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-101, где Z'-A- состоит из mDPR.

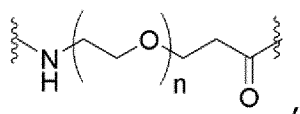
[0513] 104. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62-70,

имеющее формулу (iii) или формуле (x), где Z'-A- имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



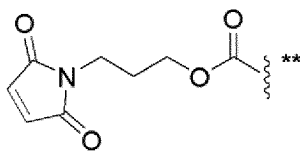
[0514] где волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к S*.

[0515] 105. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-70 и 94-104, имеющее формулу (iii) или формулу(x), где S* имеет формулу:



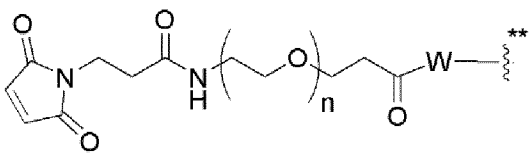
[0516] где нижний индекс n представляет собой целое число от 2 to 36.

[0517] 106. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-70 и 94-105, где Z'-A- имеет формулу:



[0518] где волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к S*.

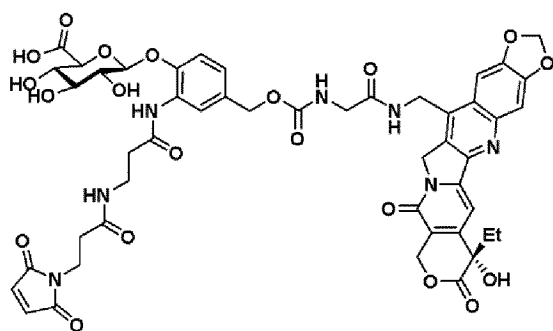
[0519] 107. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-70 и 94-105, имеющее формулу (viii) или формулу (x), где Z'-A-S*-W- имеет формулу:



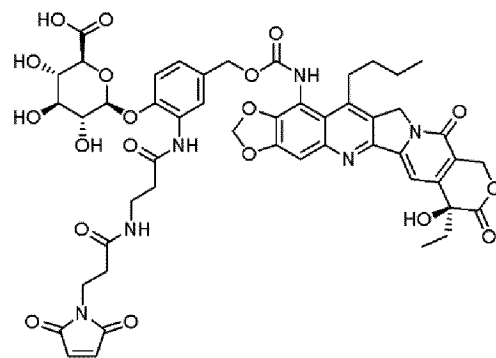
[0520] где нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 10; волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к D или RL; и волнистая линия, помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L.

[0521] 108. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 107, где нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 4.

[0522] 109. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62, имеющее структуру:

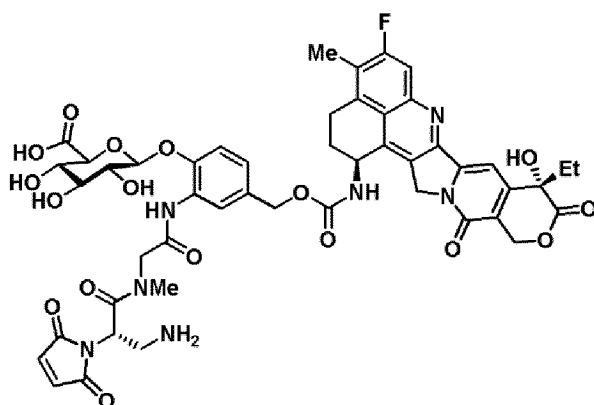


ИЛИ



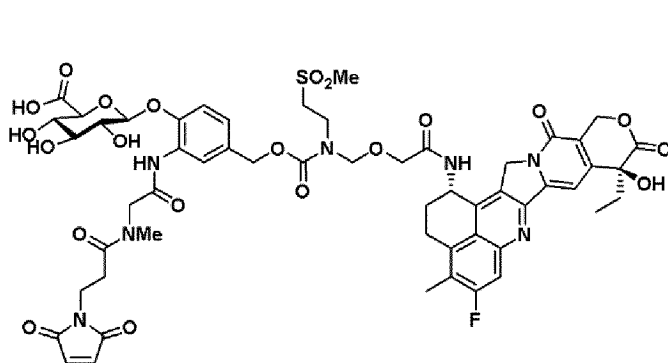
или его соль.

[0523] 110. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62, имеющее структуру:

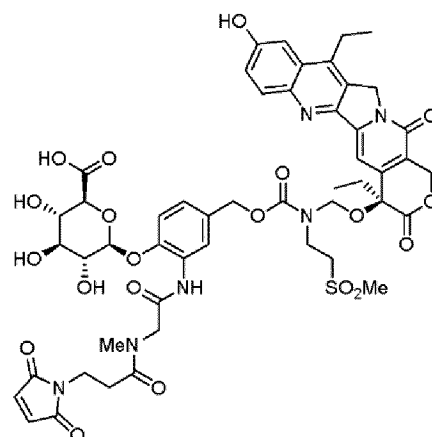


[0524] или его соль.

[0525] 111. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62, имеющее структуру:

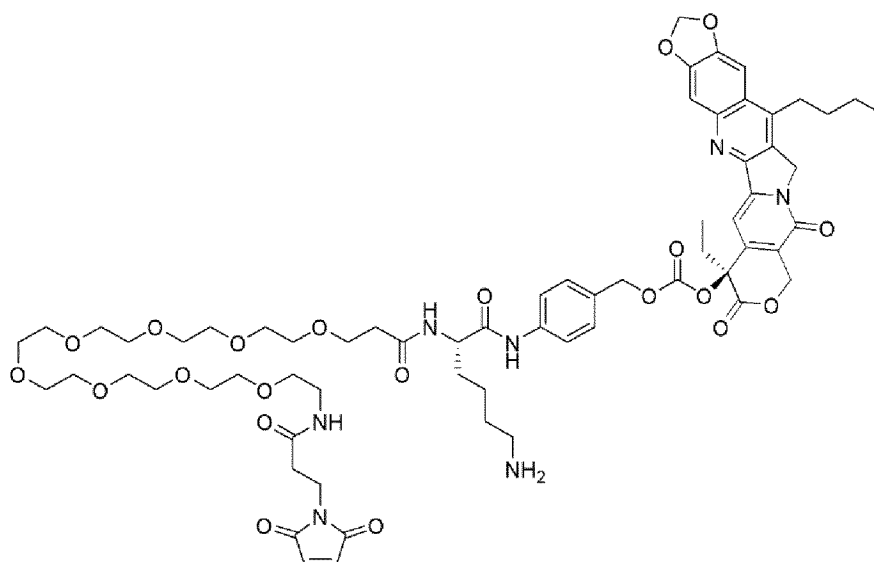


ИЛИ



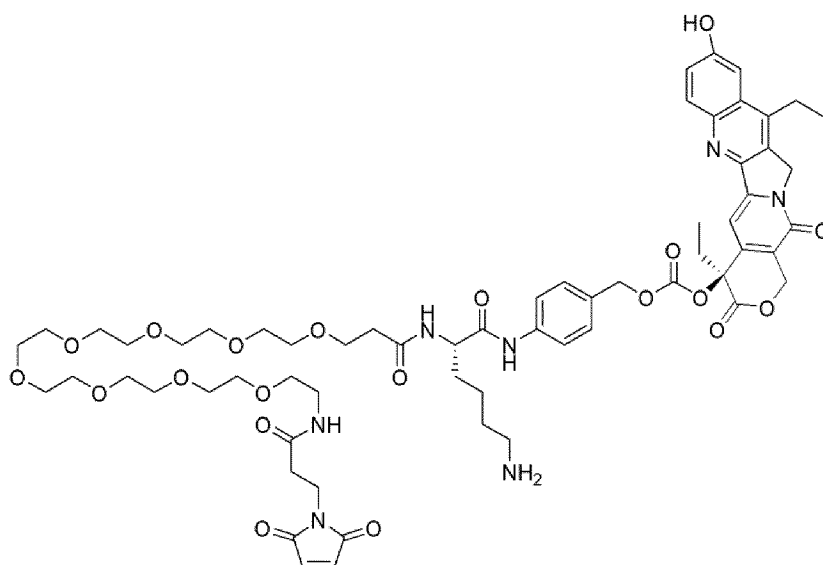
[0526] или его соль.

[0527] 112. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62, имеющее структуру:



[0528] или его соль.

[0529] 113. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 62, имеющее структуру:



[0530] или его соль.

[0531] 114. Применение Конъюгата Камптотецина для получения лекарственного средства для лечения рака у субъекта, где Конъюгат Камптотецина имеет формулу любого из вариантов осуществления 1-113.

[0532] 115. Применение в соответствии с вариантом осуществления 114, где указанный рак выбран из группы, состоящей из лимфом, лейкозов и солидных опухолей.

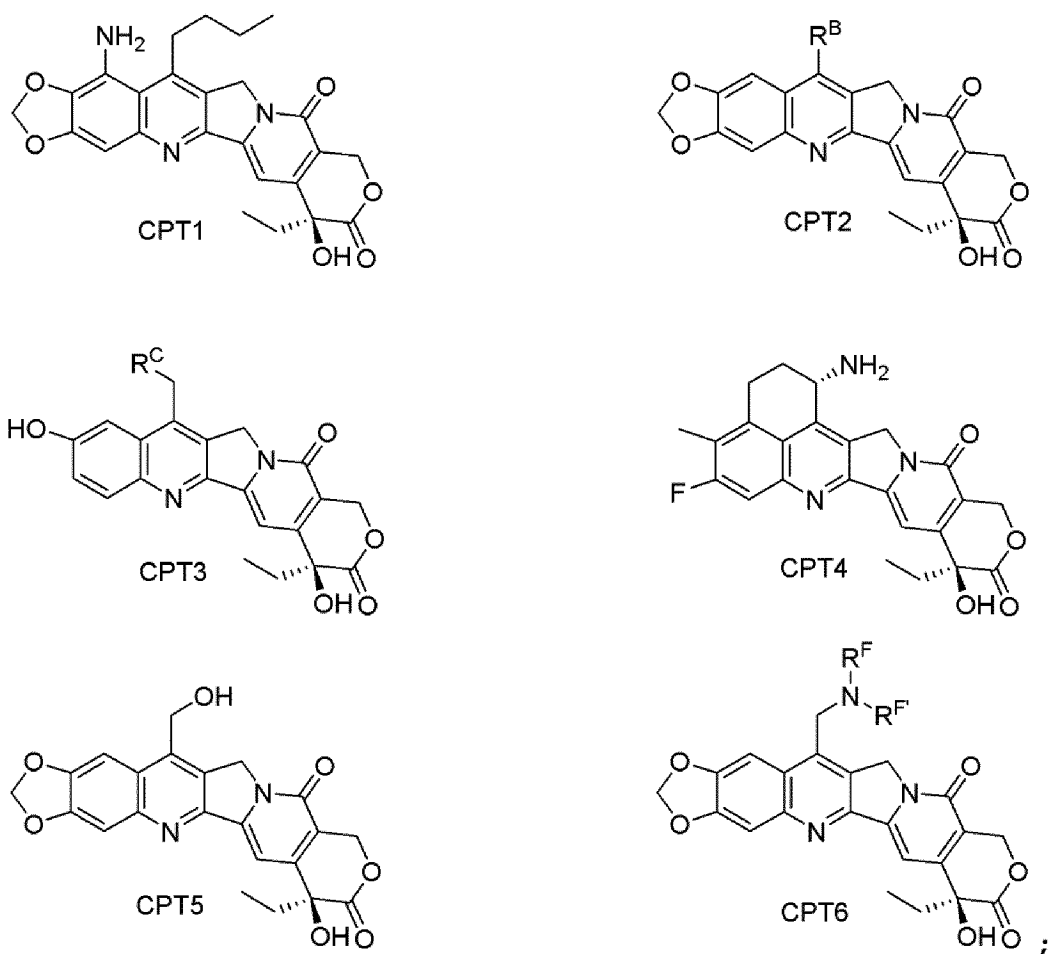
[0533] 116. Применение в соответствии с вариантом осуществления 114, где указанный рак представляет собой лимфому или лейкоз.

[0534] 117. Применение Конъюгата Камптотецина для получения лекарственного средства для лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, где Конъюгат Камптотецина имеет формулу любого из вариантов осуществления 1-113 и аутоиммунное заболевание

выбрано из группы, состоящей из связанных с Th2 лимфоцитами расстройств, связанных с Th1 лимфоцитами расстройств и связанных с активированными В-лимфоцитами расстройств.

[0535] 118. Способ получения Конъюгата Камптотецина любого из вариантов осуществления 1-61, где указанный способ включает стадию контактирования антитела, содержащего функциональную группу, реакционноспособную в отношении Z' соединения Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 62-113.

[0536] 1A. Конъюгат Камптотецина, имеющий формулу L-(Q-D)_p, или его соль, где L представляет собой Лигандный Компонент; Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-RL-Y- и -Z-A-B(S*)-RL-Y-, где Z представляет собой Удлиняющий Компонент, А представляет собой связь или Соединительный Компонент; В представляет собой Параллельный Соединительный Компонент; S* представляет собой Разделяющий Агент; RL представляет собой Глюкуронидный Компонент; и Y представляет собой Спейсерный Компонент; D представляет собой Лекарственный Компонент, выбранный из группы, состоящей из:



[0537] где R^B является членом, выбранным из группы, состоящей из H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, C₃-C₈циклоалкилC₁-C₄ алкила, фенила и фенилC₁-C₄ алкила; R^C является членом, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила и C₃-C₆

циклоалкила; каждый R^F и $R^{F'}$ является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_4 алкиламино C_1 - C_8 алкила, (C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино C_1 - C_8 алкила, ди(C_1 - C_4 алкил)амино C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_4 гидроксиалкил C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_8 алкилC(O)-, C_1 - C_8 гидроксиалкилC(O)-, C_1 - C_8 аминоалкилC(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_3 - C_{10} циклоалкил C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, C_3 - C_{10} гетероциклоалкил C_1 - C_4 алкила, фенила, фенил C_1 - C_4 алкила, дифенил C_1 - C_4 алкила, гетероарила и гетероарил C_1 - C_4 алкила; или R^F и $R^{F'}$ объединены с атомом азота, с которым каждый связан, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, содержащего 0-3 заместителя, выбранных из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC $_1$ - C_4 алкила, -NH $_2$, -NHC $_1$ - C_4 алкила и -N(C_1 - C_4 алкил) $_2$; и где циклоалкильные, гетероциклоалкильные, фенильные и гетероарильные части R^B , R^C , R^F и $R^{F'}$ замещены 0-3 заместителями, выбранными из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC $_1$ - C_4 алкила, -NH $_2$, -NHC $_1$ - C_4 алкила и -N(C_1 - C_4 алкил) $_2$; нижний индекс p представляет собой целое число от 1 до 16; и

[0538] где Q присоединен через любую из гидроксильных и аминовых групп, присутствующих на CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5 или CPT6; и где, когда D представляет собой CPT1, с присоединением через амино группу CPT1, тогда -Z-A- является отличным от малеимидо-капроил-β-аланила.

[0539] 2A. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1A, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-RL- и -Z-A-RL-Y-.

[0540] 3A. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1A, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-S*-RL- и -Z-A-S*-RL-Y-.

[0541] 4A. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1A, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-B(S*)-RL- и -Z-A-B(S*)-RL-Y-.

[0542] 5A. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1A - 4A, где D имеет формулу CPT1.

[0543] 6A. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1A - 4A, где D имеет формулу CPT2.

[0544] 7A. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1A - 4A, где D имеет формулу CPT3.

[0545] 8A. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1A - 4A, где D имеет формулу CPT4.

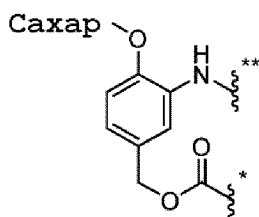
[0546] 9A. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1A - 4A, где D имеет формулу CPT5.

[0547] 10A. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1A - 4A, где D имеет формулу CPT6.

[0548] 11A. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1A - 4A,

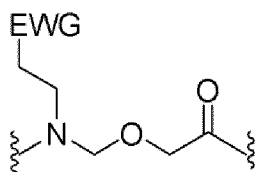
где L представляет собой антитело.

[0549] 12A. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1A, где Q включает Глюкуронидный Компонент (RL), имеющий формулу:



[0550] где Сахар представляет собой гексозную форму природного или не природного моносахарида, и где RL присоединен к первичному амину любого из CPT1, CPT4 или CPT6, где волнистая линия, помеченная одной *, показывает место присоединения к первичному амину CPT1, CPT4 или CPT6, или к Спейсерному Компоненту (Y); и волнистая линия, помеченная **, показывает точку присоединения к дополнительным линкерным компонентам Q.

[0551] 13A. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления A, где Спейсерный Компонент (Y) присутствует и включает:



[0552] где EWG представляет собой электроноакцепторную группу.

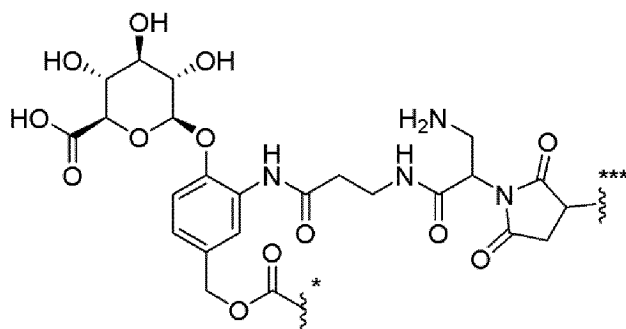
[0553] 14A. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 12A, где A включает триазол, образованный из алкина и азиды с использованием клик-химии.

[0554] 15A. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления A, где -Z-A- включает компонент малеимидо-алкановая кислота, малеимидо и триазольный компоненты или mDPR компонент.

[0555] 16A. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления A, где -Z-A- включает малеимидо-алканойл-β-аланильный компонент.

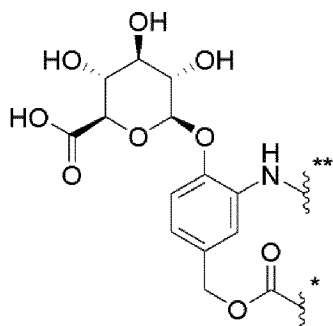
[0556] 17A. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления A, где Z-A- включает mDPR компонент.

[0557] 18A. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления A, где Q имеет формулу:



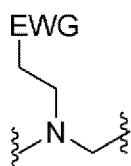
[0558] где волнистая линия, помеченная одной *, показывает место присоединения к первичному амину CPT1, CPT4 или CPT6, или к Спейсерному Компоненту; и волнистая линия, помеченная ***, показывает точку присоединения к атому серы L.

[0559] 19A. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1A, где Глюкуронидный Компонент имеет формулу:



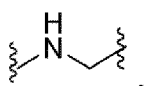
[0560] где волнистая линия, помеченная одной *, показывает точку присоединения к гидроксилу CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5 или CPT6, или к Спейсерному Компоненту (Y); и волнистая линия, помеченная **, показывает точку присоединения к A, B, S* или Z.

[0561] 20A. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления A, где Спейсерный Компонент присутствует и включает:



[0562] где EWG представляет собой электроноакцепторную группу.

[0563] 21A. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления A, где Спейсерный Компонент присутствует и включает:



[0564] 22A. Конъюгат Камптотецина по пункту 19A, где A включает триазол, образованный из алкина и азиды с использованием клик-химии.

[0565] 23A. Конъюгат Камптотецина по пункту 19A, где -Z-A- включает компонент малеимино-алкановая кислота, малеимино и триазольный компоненты, или mDPR

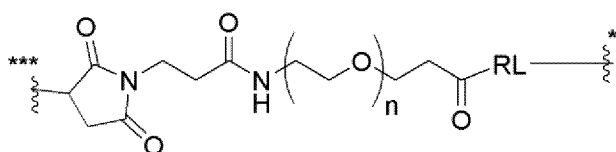
компонент.

[0566] 24А. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 19А, где -Z-A- включает малеимидо-алканоил-β-аланильный компонент.

[0567] 25А. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 19А, где -Z-A- включает mDPR компонент.

[0568] 26А. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 19А, где -Z-A- включает малеимидопропионильный компонент, и Разделяющий Агент (S^*) присутствует в указанном Линкерном Компоненте.

[0569] 27А. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 19А, где Q имеет формулу:

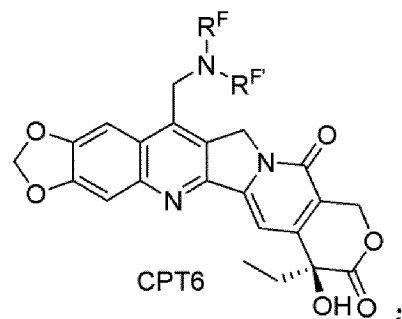
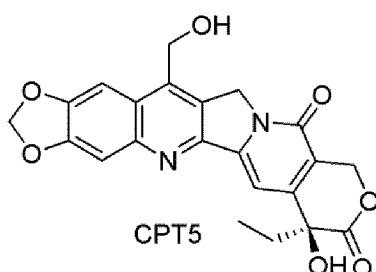
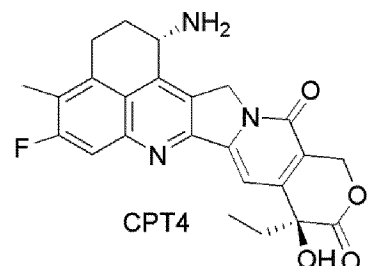
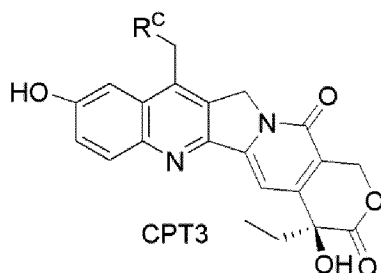
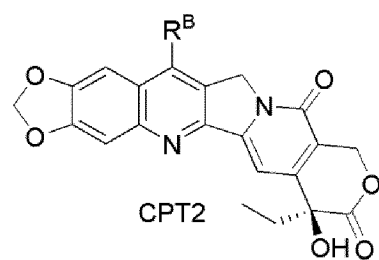
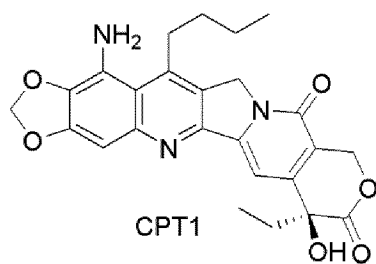


[0570] где n представляет собой целое число от 1 до 50; волнистая линия, помеченная одной *, показывает место присоединения к D или к Спейсерному Компоненту (Y); и волнистая линия, помеченная ***, показывает точку присоединения к атому серы L.

[0571] 28А. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 27А, где n имеет значение 4.

[0572] 29А. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1А - 28А, где L представляет собой антитело, которое специфически связывается с антигеном, выбранным из группы, состоящей из CD19, CD30, CD33, CD70 и LIV-1.

[0573] 30А. Соединение Камптотецин-Линкер, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из $Z'-A-RL-D$ (i), $Z'-A-RL-Y-D$ (ii), $Z'-A-S^*-RL-D$ (iii), $Z'-A-S^*-RL-Y-D$ (iv), $Z'-A-B(S^*)-RL-D$ (v) и $Z'-A-B(S^*)-RL-Y-D$ (vi), где Z' представляет собой Удлиняющий Компонент, А представляет собой связь или Соединительный Компонент; В представляет собой Параллельный Соединительный Компонент; S^* представляет собой Разделяющий Агент; RL представляет собой Глюкуронидный Компонент; Y представляет собой Спейсерный Компонент; и D представляет собой Камптотециновое Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



[0574] R^B является членом, выбранным из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_3 - C_8 циклоалкил C_1 - C_4 алкила, фенил и фенил C_1 - C_4 алкила; R^C является членом, выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; каждый R^F и $R^{F'}$ является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_4 алкиламино C_1 - C_8 алкила, (C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино C_1 - C_8 алкила, ди(C_1 - C_4 алкил)амино C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_4 гидроксиалкил C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_8 алкилC(O)-, C_1 - C_8 гидроксиалкилC(O)-, C_1 - C_8 аминоалкилC(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_3 - C_{10} циклоалкил C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, C_3 - C_{10} гетероциклоалкил C_1 - C_4 алкила, фенила, фенил C_1 - C_4 алкила, дифенил C_1 - C_4 алкила, гетероарила и гетероарил C_1 - C_4 алкила; или R^F и $R^{F'}$ объединены с атомом азота, с которым каждый связан, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, содержащего 0-3 заместителя, выбранных из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC $_1$ - C_4 алкила, -NH $_2$, NHC $_1$ - C_4 алкила и N(C_1 - C_4 алкил) $_2$; и где циклоалкильные, гетероциклоалкильные, фенильные и гетероарильные части R^B , R^C , R^F и $R^{F'}$ замещены 0-3 заместителями, выбранными из галогена, C_1 - C_4 алкила, OH, OC $_1$ - C_4 алкила, NH $_2$, NHC $_1$ - C_4 алкила и N(C_1 - C_4 алкил) $_2$;

[0575] нижний индекс p представляет собой целое число от 1 до 16; и где Q присоединен через любую из гидроксильных и аминовых групп, присутствующих на CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, или CPT6; и где, когда D представляет собой CPT1, с

присоединением через amino группу CPT1, тогда -Z-A- является отличным от малеимидо-капроил-β-аланила.

[0576] 31A. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 30A имеющ формулу (i) или (ii).

[0577] 32A. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 30A, имеющее формулу (iii) или (iv).

[0578] 33A. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 30A, имеющее формулу (v) или (vi).

[0579] 34A. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 30A, имеющее формулу (i).

[0580] 35A. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 30A, имеющее формулу (ii).

[0581] 36A. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 30A - 34A, где D представляет собой CPT6.

[0582] 37A. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 30A - 34A, где D представляет собой CPT4.

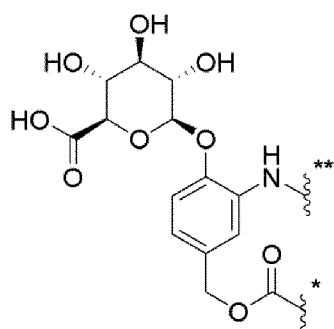
[0583] 38A. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 30A - 34A, где D выбран из группы, состоящей из CPT1, CPT2, CPT3 и CPT5.

[0584] 39A. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 30A - 34A, где Z' представляет собой малеимидо группу.

[0585] 40A. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 30A - 34A, где Z'-A- представляет собой малеимидопропионил, mDPR или малеимидопропионил-β-Аланил.

[0586] 41A. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 30A, и 32A - 34A, где S* представляет собой ПЭГ группу.

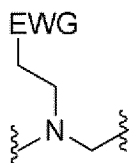
[0587] 42A. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 30A, где указанный Глюкуронидный Компонент имеет формулу:



[0588] где волнистая линия, помеченная одной *, показывает место присоединения к D или к Спейсерному Компоненту (Y); и волнистая линия, помеченная **, показывает точку присоединения к дополнительным линкерным компонентам, A, B, S* или Z' соединения Камптотецин-Линкер.

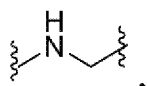
[0589] 42A. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 30A, где

Спейсерный Компонент присутствует и включает:



[0590] где EWG представляет собой электроноакцепторную группу.

[0591] 43A. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 42A, где Спейсерный Компонент присутствует и включает:



[0592] 44A. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 42A, где А включает триазол, образованный из алкина и азиды с использованием клик-химии.

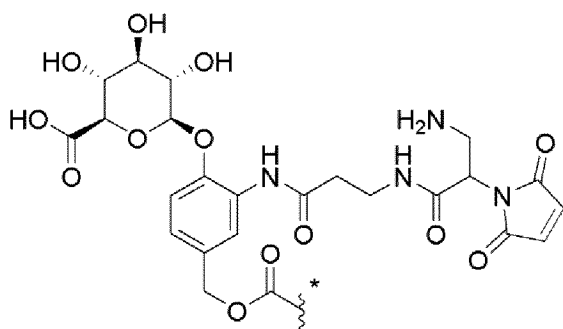
[0593] 45A. Соединение Камптотецин -Линкер варианта осуществления 42A, где Z'-А- включает компонент малеимидо-алкановая кислота, малеимидо и триазольный компоненты или mDPR компонент.

[0594] 46A. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 42A, где Z'-А- включает малеимидо-алканойл-β-аланильный компонент.

[0595] 47A. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 42A, где Z'-А- включает mDPR компонент.

[0596] 48A. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 42A, где Z'-А- включает малеимидопропионильный компонент, и Разделяющий Агент (S*) присутствует в указанном Линкерном Компоненте.

[0597] 49A. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 30A, где формулы (i) и (ii) включают формулу:



[0598] где волнистая линия, помеченная одной *, показывает место присоединения к первичному амину CPT1, CPT4 или CPT6, или к Спейсерному Компоненту.

[0599] 50A. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение субъекту Конъюгата Камптотецина любого из вариантов осуществления 1A - 29A.

[0600] 51A. Способ варианта осуществления 50A, где указанный рак выбран из группы, состоящей из лимфом, лейкозов и солидных опухолей.

[0601] 52A. Способ варианта осуществления 50A, где указанный рак представляет собой лимфому или лейкоз.

[0602] 53A. Способ любого из вариантов осуществления 50A - 53A, также включающий дополнительное терапевтическое средство.

[0603] 54A. Способ варианта осуществления 53A, где указанное дополнительное терапевтическое средство представляет собой одно или несколько химиотерапевтических средств или лучевую терапию.

[0604] 55A. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение субъекту Конъюгата Камптотецина любого из вариантов осуществления 1A - 29A.

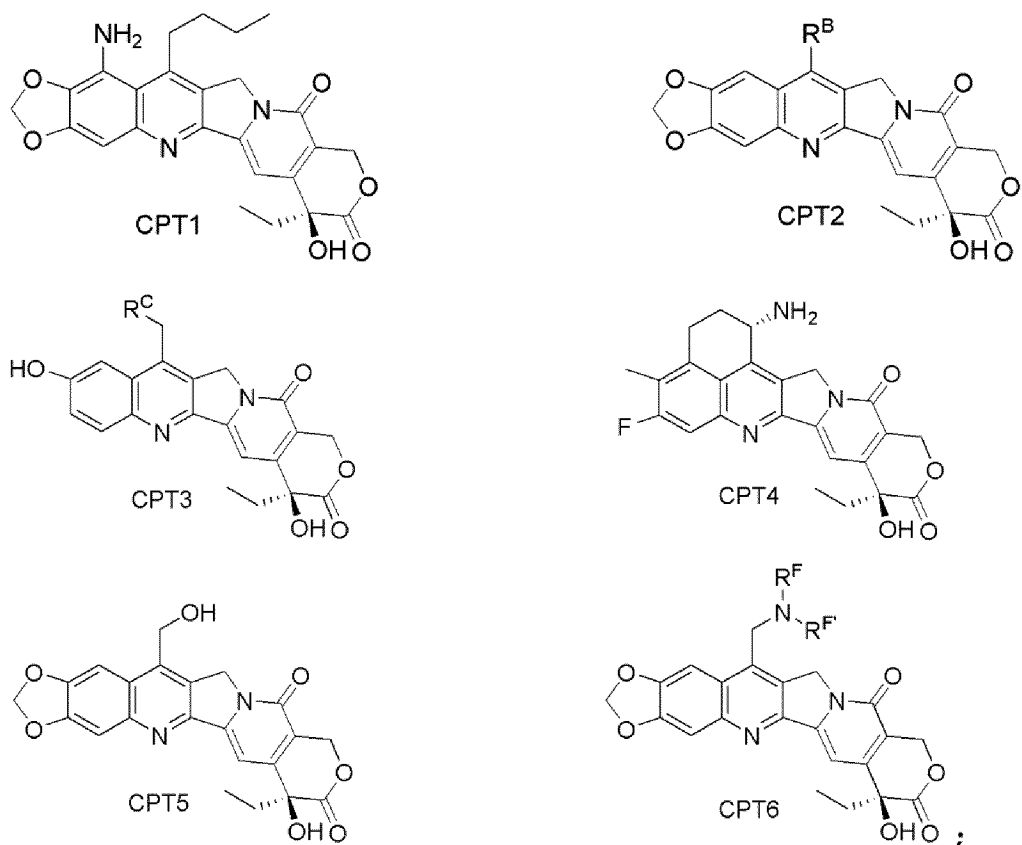
[0605] 56A. Способ варианта осуществления 55A, где указанное аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из связанных с Th2 лимфоцитами расстройств, связанных с Th1 лимфоцитами расстройств и связанных с активированными В-лимфоцитами расстройств.

[0606] 57A. Способ получения Конъюгата Камптотецина любого из вариантов осуществления 1A - 29A, где указанный способ включает взаимодействие антитела с соединением Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 30A - 49A.

[0607] 58A. Набор, включающий Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1A - 29A.

[0608] 59A. Набор варианта осуществления 58A, также включающий дополнительное терапевтическое средство.

[0609] 1B. Конъюгат Камптотецина, имеющий формулу $L-(Q-D)_p$, или его соль, где L представляет собой Лигандный Компонент; Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-, -Z-A-RL-, -Z-A-S*-W-, -Z-A-B(S*)-W-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-W-RL- и -Z-A-B(S*)-W-RL-, где Z представляет собой Удлиняющий Компонент, A представляет собой связь или Соединительный Компонент; B представляет собой Параллельный Соединительный Компонент; S* представляет собой Разделяющий Агент; RL представляет собой Отщепляемый Линкер; и W представляет собой Аминокислотный Компонент; D представляет собой Лекарственный Компонент, выбранный из группы, состоящей из:



[0610] где R^B является членом, выбранным из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_3 - C_8 циклоалкил C_1 - C_4 алкила, фенила и фенил C_1 - C_4 алкила; R^C является членом, выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; каждый R^F и $R^{F'}$ является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксyalкила, C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_4 алкиламино C_1 - C_8 алкила, (C_1 - C_4 гидроксyalкил)(C_1 - C_4 алкил)амино C_1 - C_8 алкила, ди(C_1 - C_4 алкил)амино C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_4 гидроксyalкил C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_8 алкилC(O)-, C_1 - C_8 гидроксyalкилC(O)-, C_1 - C_8 аминоалкилC(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_3 - C_{10} циклоалкил C_1 - C_4 алкила, фенила, фенил C_1 - C_4 алкила, дифенил C_1 - C_4 алкила, гетероарила и гетероарил C_1 - C_4 алкила; или R^F и $R^{F'}$ объединены с атомом азота, с которым каждый связан, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, содержащего 0-3 заместителя, выбранных из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC $_1$ - C_4 алкила, -NH $_2$, NHC $_1$ - C_4 алкила и N(C_1 - C_4 алкил) $_2$; и где циклоалкильные, гетероциклоалкильные, фенильные и гетероарильные части R^B , R^C , R^F и $R^{F'}$ замещены 0-3 заместителями, выбранными из галогена, C_1 - C_4 алкила, OH, OC $_1$ - C_4 алкила, NH $_2$, NHC $_1$ - C_4 алкил и N(C_1 - C_4 алкил) $_2$; и

[0611] где точкой присоединения D к Q является атом кислорода гидроксильного заместителя лактонового кольца CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5 или CPT6.

[0612] 2В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1В, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу -Z-A-S * -W-.

[0613] 3В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1В, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу -Z-A-S * -W-RL-.

[0614] 4В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1В, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу -Z-A-.

[0615] 5В. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1В - 4В, где D имеет формулу CPT2.

[0616] 6В. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1В - 4В, где D имеет формулу CPT3.

[0617] 7В. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1В - 4В, где D имеет формулу CPT1.

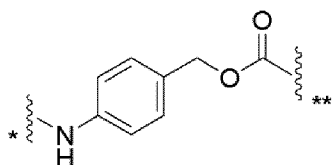
[0618] 8В. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1В - 4В, где D имеет формулу CPT4.

[0619] 9В. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1В - 4В, где D имеет формулу CPT5.

[0620] 10В. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1В - 4В, где D имеет формулу CPT6.

[0621] 11В. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1В - 4В, где L представляет собой антитело.

[0622] 12В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 3В, где RL имеет формулу:



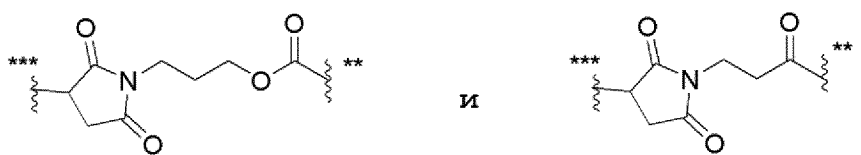
[0623] где волнистая линия, помеченная **, показывает место присоединения к D; и волнистая линия, помеченная *, показывает точку присоединения к другому линкерному компоненту Q.

[0624] 13В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 12В, где W представляет собой Аминокислотный Компонент, выбранный из группы, состоящей из N-метилглицина, N-метилаланина, N-метил β-аланина, валина и N-метилвалина.

[0625] 14В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 12В, где -Z-A- включает малеимидо-алканоильный фрагмент или малеимидо и триазиольный фрагменты, или mDPR фрагмент.

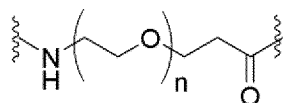
[0626] 15В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 12В, где -Z-A- включает малеимидо-алканоильный фрагмент.

[0627] 16В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 12В, где -Z-A- имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



[0628] где волнистая линия, помеченная **, показывает место присоединения к S^{*}; и волнистая линия, помеченная ***, показывает точку присоединения к атому серы L.

[0629] 17В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 12В, где S^{*} имеет формулу:



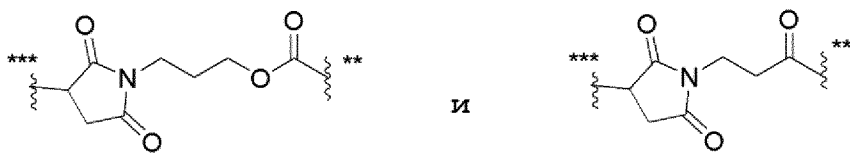
[0630] и нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 36.

[0631] 18В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 2В, где W представляет собой Аминокислотный Компонент, выбранный из группы, состоящей из N-метилглицина, N-метилаланина, N-метил β-аланина, валина и N-метилвалина.

[0632] 19В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 12В, где -Z-A- включает малеимидо-алканоильный фрагмент или малеимидо и триазиольный фрагменты, или mDPR фрагмент.

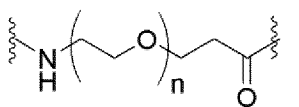
[0633] 20В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 2В, где -Z-A- включает малеимидо-алканоильный фрагмент.

[0634] 21В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 2В, где -Z-A- имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:

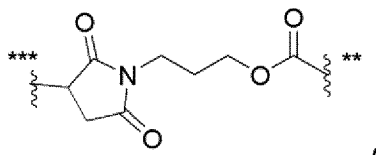


[0635] где волнистая линия, помеченная **, показывает место присоединения к S^{*}; и волнистая линия, помеченная ***, показывает точку присоединения к атому серы L.

[0636] 22В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 2В, где S^{*} имеет формулу:



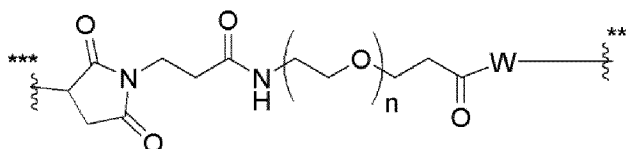
[0637] 23В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 18В, где -Z-A- представляет собой



[0638] где волнистая линия, помеченная **, показывает место присоединения к S^{*}; и волнистая линия, помеченная ***, показывает точку присоединения к атому серы L.

[0639] 24В. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 18В, где Q имеет

формулу:

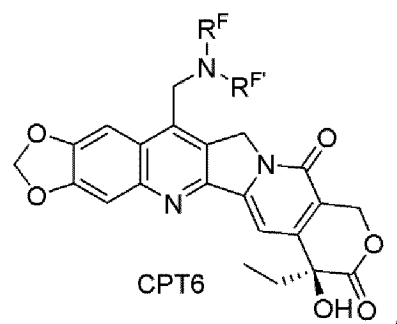
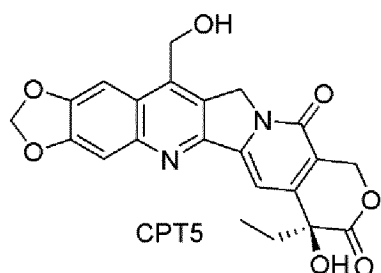
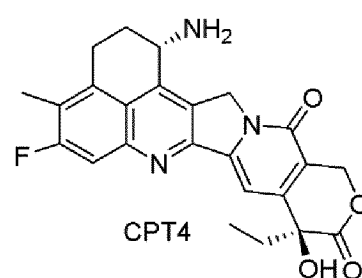
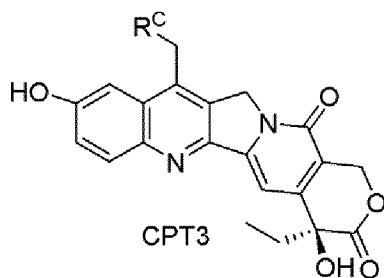
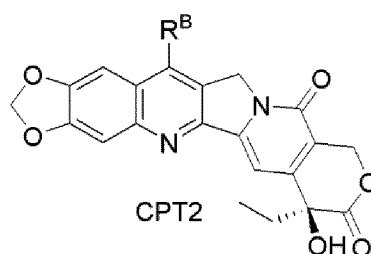
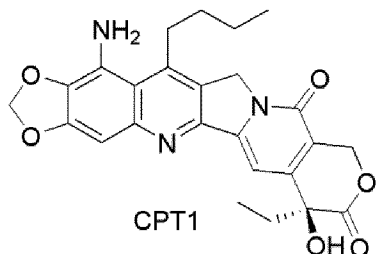


[0640] где n представляет собой целое число от 2 до 10; волнистая линия, помеченная **, показывает место присоединения к D; и волнистая линия, помеченная ***, показывает точку присоединения к атому серы L.

[0641] 25B. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 27B, где n имеет значение от 2 до 4.

[0642] 26B. Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1B - 25B, где L представляет собой антитело, которое селективно связывается антигеном, выбранным из группы, состоящей из CD19, CD30, CD33, CD70 и LIV-1.

[0643] 27B. Соединение Камптотецин-Линкер, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из: Z'-A-D (i), Z'-A-RL-D (ii), Z'-A-S*-W-D (iii), Z'-A-S*-W-RL-D (iv), Z'-A-B(S*)-RL-D (v) и Z'-A-B(S*)-W-RL-D, где Z' представляет собой Удлиняющий Компонент, A представляет собой связь или Соединительный Компонент; В представляет собой Параллельный Соединительный Компонент; S* представляет собой Разделяющий Агент; RL представляет собой Отщепляемый Линкерный Компонент; и D представляет собой Лекарственный Компонент, выбранный из группы, состоящей из:



[0644] где R^B является членом, выбранным из группы, состоящей из H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, C₃-C₈циклоалкилC₁-C₄ алкила, фенила и фенилC₁-C₄ алкила; R^C является членом, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила и C₃-C₆ циклоалкила; каждый R^F и $R^{F'}$ является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из -H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, C₁-C₄ алкиламиноC₁-C₈ алкила, (C₁-C₄ гидроксиалкил)(C₁-C₄ алкил)аминоC₁-C₈ алкила, ди(C₁-C₄ алкил)аминоC₁-C₈ алкила, C₁-C₄ гидроксиалкилC₁-C₈ аминоалкила, C₁-C₈ алкилC(O)-, C₁-C₈ гидроксиалкил-C(O)-, C₁-C₈ аминоалкилC(O)-, C₃-C₁₀ циклоалкила, C₃-C₁₀циклоалкилC₁-C₄ алкила, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, C₃-C₁₀ гетероциклоалкилC₁-C₄ алкила, фенила, фенилC₁-C₄ алкила, дифенилC₁-C₄ алкила, гетероарила и гетероарилC₁-C₄ алкила, или

[0645] R^F и $R^{F'}$ объединены с атомом азота, с которым каждый связан, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, содержащего 0-3 заместителя, выбранных из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, NHC₁-C₄ алкила и N(C₁-C₄ алкил)₂; и где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная группы в R^B , R^C , R^F и $R^{F'}$ замещены 0-3 заместителями, выбранными из галогена, C₁-C₄ алкила, OH, OC₁-C₄ алкила, NH₂, NHC₁-C₄ алкила и N(C₁-C₄ алкил)₂; и где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная группы в R^B , R^C , R^F и $R^{F'}$ замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, OH, OC₁-C₄ алкила, NH₂, NHC₁-C₄ алкила и N(C₁-C₄ алкил)₂; и

[0646] где точкой присоединения D к Q является атом кислорода гидроксильного заместителя лактонового кольца CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, или CPT6.

[0647] 28B. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 27B, имеющее формулу (i) или (ii).

[0648] 29B. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 27B, имеющее формулу (iii) или (iv).

[0649] 30B. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 27B, имеющее формулу (v) или (vi).

[0650] 31B. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 27B, имеющее формулу (i).

[0651] 32B. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 27B, имеющее формулу (ii).

[0652] 33B. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 27B - 31B, где D представляет собой CPT2.

[0653] 34B. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 27B - 31B, где D представляет собой CPT3.

[0654] 35B. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 27B - 31B, где D выбран из группы, состоящей из CPT1, CPT4, CPT5 и CPT6.

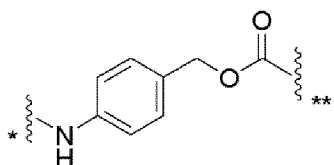
[0655] 36B. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 27B - 31B, где Z' представляет собой малеимидо группу.

[0656] 37B. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления

27В - 31В, где Z'-А- представляет собой малеимидопропионил, mDPR или малеимидопропионил-β-аланил.

[0657] 38В. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 27В и 29В - 31В, где S* представляет собой ПЭГ группу.

[0658] 39В. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 27В, где RL имеет формулу:



[0659] где волнистая линия, помеченная **, показывает место присоединения к D; и волнистая линия, помеченная *, показывает точку присоединения к другому линкерному компоненту Q.

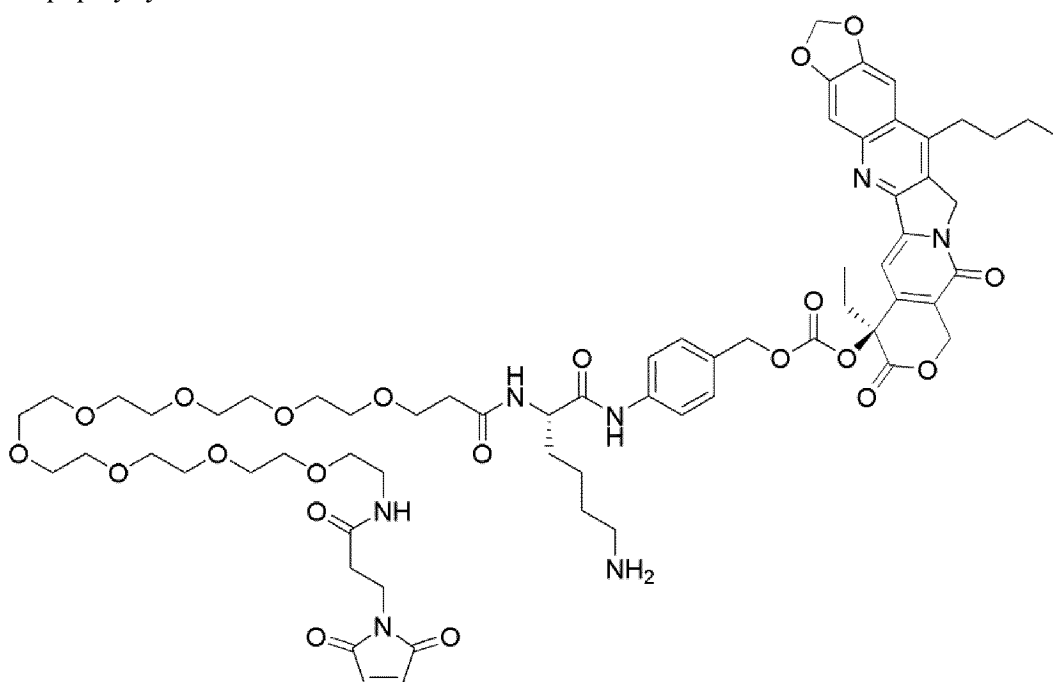
[0660] 40В. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 39В, где Z'-А- включает фрагмент малеимидо-алкановая кислота, или малеимидо и триазиольный фрагменты, или mDPR фрагмент.

[0661] 41В. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 39В, где Z'-А- включает малеимидо-алканойл-β-аланильный компонент.

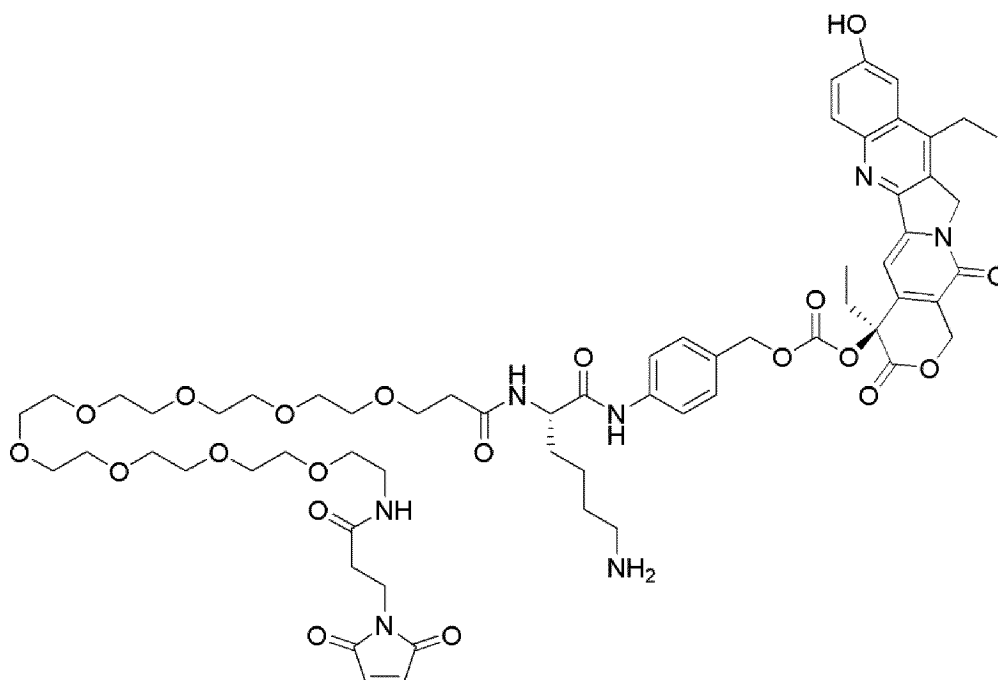
[0662] 42В. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 39В, где Z'-А- включает mDPR фрагмент.

[0663] 43В. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 39В, где Z'-А- включает малеимидопропионильный фрагмент, и где Разделяющий Агент (S*) присутствует.

[0664] 44В. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 39В, имеющее формулу:



[0665] 45В. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 39В, имеющее формулу:



[0666] 46В. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение субъекту Конъюгата Камптотецина любого из вариантов осуществления 1В - 29В.

[0667] 47В. Способ варианта осуществления 46В, где указанный рак выбран из группы, состоящей из лимфом, лейкозов и солидных опухолей.

[0668] 48В. Способ варианта осуществления 46В, где указанный рак представляет собой лимфому или лейкоз.

[0669] 49В. Способ любого из вариантов осуществления 46В - 48В, также включающий введение дополнительного терапевтического средства.

[0670] 50В. Способ варианта осуществления 39В, где указанное дополнительное терапевтическое средство представляет собой одно или несколько химиотерапевтических средств или лучевую терапию.

[0671] 51В. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение субъекту Конъюгата Камптотецина любого из вариантов осуществления 1В - 26В.

[0672] 52В. Способ варианта осуществления 51В, где указанное аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из связанных с Th2 лимфоцитами расстройств, связанных с Th1 лимфоцитами расстройств и связанных с активированными В-лимфоцитами расстройств.

[0673] 53В. Способ получения Конъюгата Камптотецина любого из вариантов осуществления 1В - 26В, где указанный способ включает взаимодействие антитела, содержащего свободный тиол, с соединением Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 27В - 43В.

[0674] 54В. Набор, включающий Конъюгат Камптотецина любого из вариантов осуществления 1В - 26В.

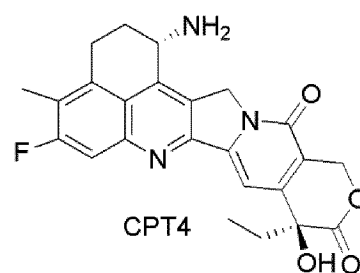
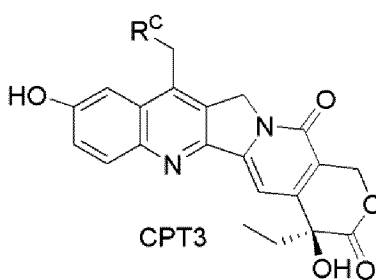
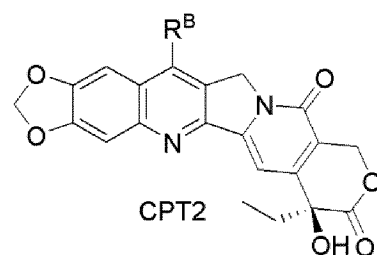
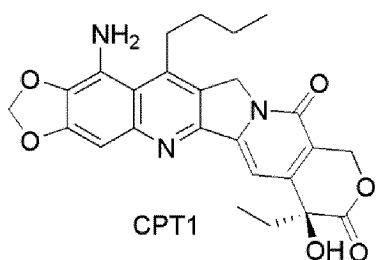
[0675] 55В. Набор варианта осуществления 54В, также включающий дополнительное терапевтическое средство.

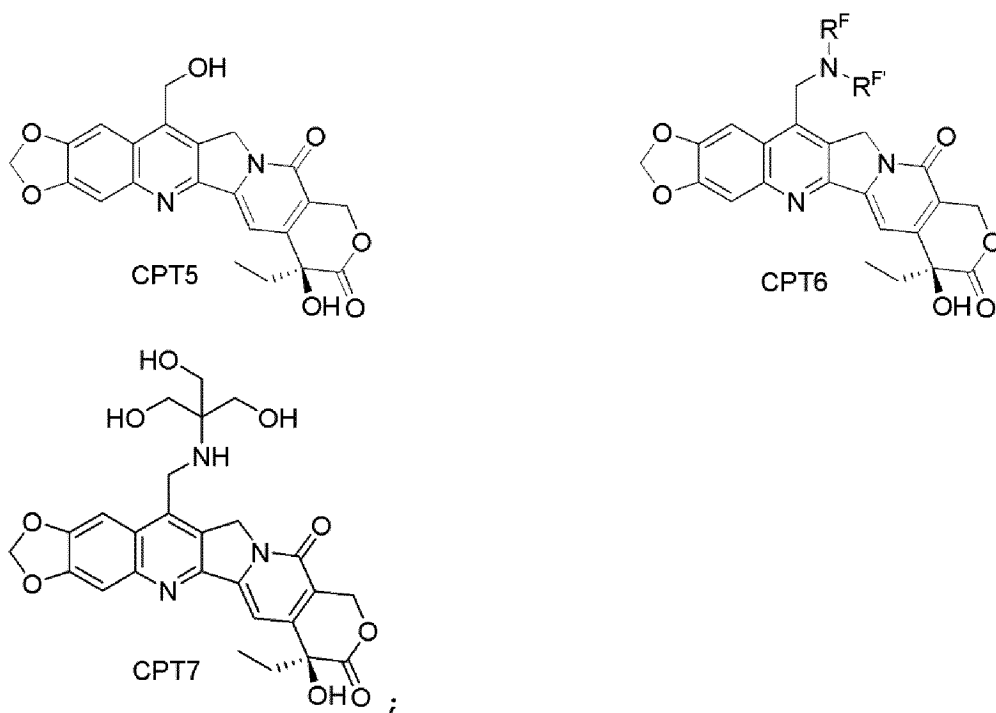
[0676] 1С. Конъюгат Камптотецина, имеющий формулу

$L-(Q-D)_p$

[0677] или его соль, где L представляет собой Лигандный Компонент из таргетирующего агента, в частности, из антитела, которое селективно связывается с антигеном раковой клетки; нижний индекс p представляет собой целое число от 1 до 16; Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из: -Z-A-, -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S^{*}-RL-, -Z-A-S^{*}-RL-Y-, -Z-A-S^{*}-W-, -Z-A-S^{*}-W-RL-, -Z-A-B(S^{*})-RL-, -Z-A-B(S^{*})-W-, и -Z-A-B(S^{*})-W-RL- и -Z-A-B(S^{*})-RL-Y-, где

[0678] Z представляет собой Удлиняющий Компонент; A представляет собой связь или Соединительный Компонент; B представляет собой Параллельный Соединительный Компонент; S^{*} представляет собой Разделяющий Агент; RL представляет собой Отщепляемый Линкер; W представляет собой Аминокислотный Компонент; Y представляет собой Спейсерный Компонент; и D представляет собой Лекарственный Компонент, выбранный из группы, состоящей из CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 и CPT7:





[0679] где R^B является членом, выбранным из группы, состоящей из H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ галогеналкила, C₃-C₈ циклоалкила, (C₃-C₈ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила и фенил-C₁-C₄ алкил-; R^C является членом, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила и C₃-C₆ циклоалкила; каждый R^F и $R^{F'}$ является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из -H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксyalкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, *N,N*-(C₁-C₄ гидроксyalкил)(C₁-C₄ алкил)-амино-C₁-C₈ алкил-, *N,N*-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*-C₁-C₄ гидроксyalкил-C₁-C₈ аминоалкил-, C₁-C₈ алкилC(O)-, C₁-C₈ гидроксyalкил-C(O)-, C₁-C₈ аминоалкилC(O)-, C₃-C₁₀ циклоалкила, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил-C₁-C₄ алкил-, гетероарила и гетероарил-C₁-C₄ алкил-, или R^F и $R^{F'}$ объединены с атомом азота, с которым каждый связан, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, содержащего 0-3 заместителя, выбранных из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂; и где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная группы в R^B , R^C , R^F и $R^{F'}$ замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -OH, -OC₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂, или где D является камптотециновым соединением, представляющим собой любое из 13a-13c Таблицы H, 14a-14a Таблицы I и 18a-18r Таблицы J; и

[0680] где точкой ковалентного присоединения D является гетероатом любого из гидроксильных или амино заместителей на CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5 CPT6 или CPT7 или любом из 13a-13c Таблицы H, 14a-14a Таблицы I и 18a-18r Таблицы J, когда Q представляет собой -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-RL-Y- или -Z-A-B(S*)-RL-Y-, или где точкой ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце соединения CPT1, CPT2,

CPT3, CPT4, CPT5 CPT6 или CPT7 или любого из 13a-13c Таблицы H, 14a-14a Таблицы I и 18a-18g Таблицы J, когда Q представляет собой -Z-A-, -Z-A-S*-W- или -Z-A-B(S*)-W-, или когда Q представляет собой -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-W-RL-, или -Z-A-B(S*)-W-RL-, где RL представляет собой Отщепляемый Компонент, отличный от Глюкуронидного Компонента; и

[0681] при условии, что по меньшей мере один из RF и RF' представляет собой -H, когда точкой ковалентного присоединения является атом азота аминокислотного заместителя на CPT6; и при условии, что -Z-A- в -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-RL-Y- и -Z-A-B(S*)-RL-Y- является отличным от сукцинимидо-капроил-β-аланильного фрагмента, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, когда D представляет собой CPT1, имеющий ковалентное присоединение через атом азота его аминокислотного заместителя.

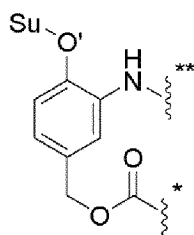
[0682] 2C. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1C, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из: -Z-A-RL-; -Z-A-RL-Y-; -Z-A-S*-RL-; -Z-A-B(S*)-RL-; -Z-A-S*-RL-Y-; и -Z-A-B(S*)-RL-Y-, где A представляет собой Соединительный Компонент и RL представляет собой Глюкуронидный Компонент.

[0683] 3C. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 2C, где точкой ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце любого из CPT1-CPT7.

[0684] 4C. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 2C, где D представляет собой CPT1, CPT4, CPT6 или CPT7, где точкой ковалентного присоединения к CPT1 является атом азота его аминокислотной функциональной группы, при условии, что -Z-A- является отличным от сукцинимидо-капроил-β-аланила, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты,

[0685] где точкой ковалентного присоединения к CPT4 является атом азота его аминокислотной функциональной группы, где точкой ковалентного присоединения к CPT6 является атом азота его аминокислотной функциональной группы, при условии, что по меньшей мере один из RF и RF' представляет собой -H, и где точкой ковалентного присоединения к CPT7 является атом кислорода одной из его первичных гидроксильных функциональных групп.

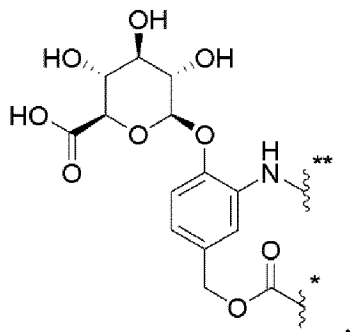
[0686] 5C. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 2C, 3C или 4C, где Глюкуронидный Компонент имеет формулу:



[0687] где Su представляет собой гексозную форму моносахарида; O' представляет

собой атом кислорода гликозидной связи, которая может расщепляться гликозидазой; волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает место ковалентного присоединения к атому азота amino заместителя на CPT1, CPT4 или CPT6, в котором по меньшей мере один из R^F и $R^{F'}$ представляет собой -H, или к Спейсерному Компоненту (Y), или показывает место ковалентного присоединения к атому кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце любого из CPT1-CPT7; и волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к остальной части Q,

[0688] в частности, Глюкуронидный Компонент имеет формулу:

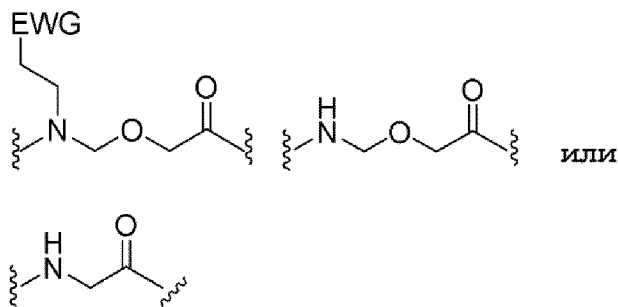


[0689] 6C. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 5C, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-Y- или -Z-A-B(S*)-RL-Y-; и Спейсерный Компонент (Y) имеет формулу:



[0690] где EWG представляет собой электроноакцепторную группу; O* представляет собой атом кислорода из гидрокси заместителя D; волнистая линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила Глюкуронидного Компонента; и волнистая линия рядом с O* показывает место ковалентного присоединения к остальной части D, или

[0691] Спейсерный Компонент (Y) имеет формулу:



[0692] когда D представляет собой CPT1, CPT4 или CPT6, где каждый из R^F и $R^{F'}$ представляет собой -H; и

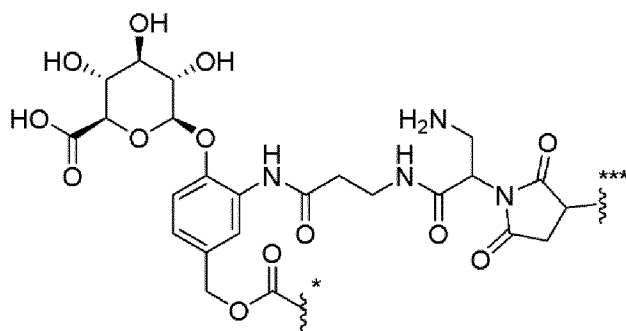
где EWG представляет собой электроноакцепторную группу; волнистая линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила Глюкуронидного Компонента; и волнистая линия рядом с атомом углерода карбонила показывает место ковалентного присоединения к атому азота аминокислотного заместителя CPT1, CPT4 или CPT6.

[0693] 7C. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 5C, где -Z-A- состоит из сукцинимидо-алканойльного фрагмента или сукцинимидо и триазиольного фрагментов, каждый из которых необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где триазиольный фрагмент необязательно образован путем 1,3-диполярного циклоприсоединения азида заместителя из химически модифицированного таргетирующего агента к алкинильному фрагменту соединения Лекарственное средство-Линкер, где таргетирующий агент представляет собой предшественника Лигандного Компонента Конъюгата, или

[0694] -Z-A- состоит из группы амида янтарной кислоты, получаемого из mDPR фрагмента соединения Камптотецин-Линкер, или состоит из сукцинимидо-пропионильного фрагмента, необязательно имеющего сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме,

[0695] при условии, что D имеет ковалентное присоединение через атом азота его аминокислотного заместителя, и -Z-A- состоит из сукцинимидо и триазиольного фрагментов, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, или состоит из группы амида янтарной кислоты, получаемой mDPR фрагмента, когда D представляет собой CPT1, или при условии, что D имеет ковалентное присоединение к атому кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце и -Z-A- состоит из сукцинимидо-алканойл-β-аланильного фрагмента, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, когда D представляет собой CPT1.

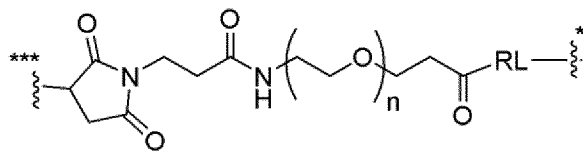
[0696] 8C. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 7C, где Q имеет формулу:



[0697] или его соль, где -Z-A- представляет собой сукцинимидо-алканойл-β-аланильный фрагмент, предпочтительно имеющий сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где сукцинимидное кольцо может быть образовано из mDPR фрагмента соединения Камптотецин-Линкер; волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает место ковалентного

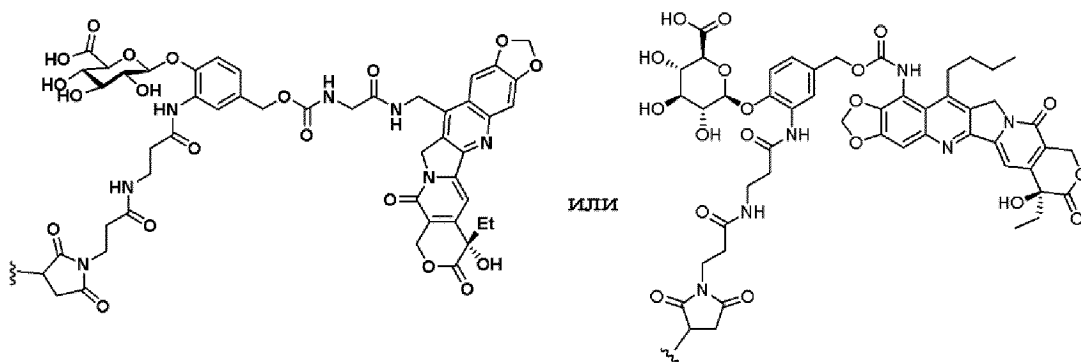
присоединения к атому кислорода гидроксильной функциональной группы, являющейся заместителем на лактоновом кольце любого из CPT1-CPT7, к атому азота аминной функциональной группы CPT1, CPT4 или CPT6, где R^F и R^F представляет собой -H, или к Спейсерному Компоненту; и волнистая линия, помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L, или

[0698] Q имеет формулу:



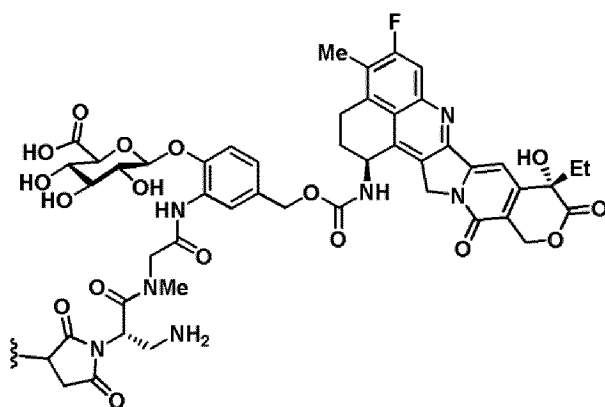
[0699] который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, когда Q представляет собой -Z-A-S*-RL, где нижний индекс n представляет собой целое число от 1 до 50, предпочтительно 4; волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает место ковалентного присоединения к гетероатому гидроксид или аминной функциональной группы любого из CPT1-CPT7, или к Спейсерному Компоненту (Y); и волнистая линия, помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L.

[0700] 9C. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 6C, где -Q-D имеет структуру:

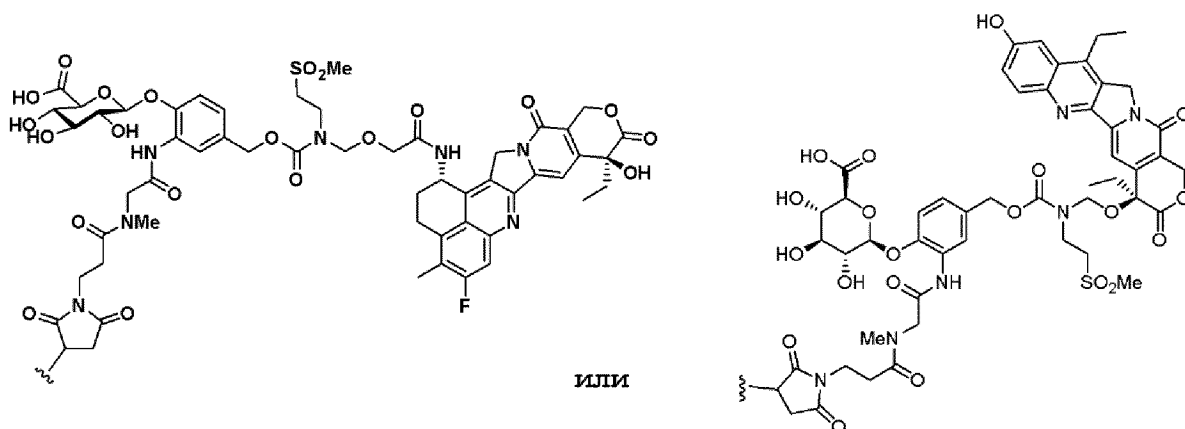


[0701] или его соль, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где волнистая линия показывает место ковалентного присоединения сукцинимидного кольца к атому серы Лигандного Компонента, или

[0702] -Q-D имеет структуру:



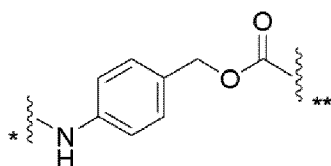
[0703] или его соль, или -Q-D имеет структуру:



[0704] или его соль, и где волнистая линия показывает место ковалентного присоединения сукцинимидного кольца к атому серы Лигандного Компонента, где сукцинимидное кольцо находится в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты.

[0705] 10C. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1C, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из: -Z-A-; -Z-A-S*-W- и -Z-A-B(S*)-W-, где A представляет собой Соединительный Компонент, или Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из: -Z-A-RL-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-W-RL-, и -Z-A-B(S*)-W-RL-, где A представляет собой Соединительный Компонент и RL представляет собой Отщепляемый Линкер, отличный от Глюкуронидного Компонента.

[0706] 11C. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 10C, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-RL-, -Z-A-S*-RL- и -Z-A-S*-W-RL-, где RL имеет формулу:

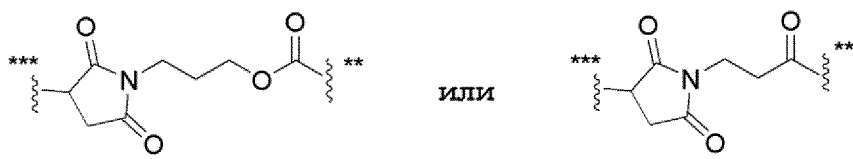


[0707] где волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к D; и волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает точку ковалентного присоединения к A, S* или W.

[0708] 12C. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 10C или 11C, где -Q-D имеет формулу -Z-A-S*-W-RL-D, где D представляет собой CPT1, CPT4 или CPT6, где каждый из R^F и R^{F'} представляет собой -H, каждый имеющий ковалентное присоединение к атому азота аминовой функциональной группы; и W представляет собой Аминокислотный Компонент, выбранный из группы, состоящей из N-метил-глицина (саркозин), N-метил-аланина, N-метил-β-аланина, валина, N-метил-валина, или

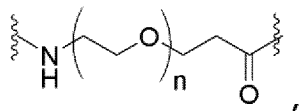
[0709] D представляет собой любой из CPT1-CPT7, имеющий ковалентное присоединение к атому кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце; и W представляет собой Аминокислотный Компонент, выбранный из группы, состоящей из глутаминовой кислоты или лизина.

[0710] 13C. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 12C, где -Z-A- состоит из сукцинимидо-алканоильного фрагмента или сукцинимидо и триазольного фрагментов, каждый из которых необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, или группы амида янтарной кислоты, получаемой из mDPR соединения Камптотецин-Линкер, или где -Z-A- имеет формулу:

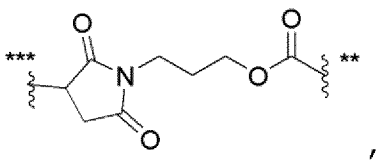


[0711] который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к S*; и волнистая линия, помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L.

[0712] 14C. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 11C, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-S*-RL- и -Z-A-S*-W-RL-, где S* имеет формулу:

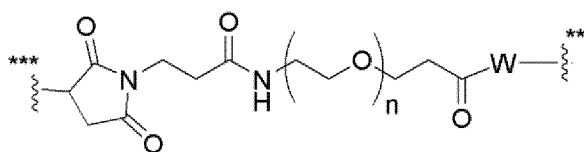


[0713] где нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 36, волнистая линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила A, и волнистая линия рядом с атомом углерода карбонила показывает место ковалентного присоединения к атому азота аминовой функциональной группы из RL в -Z-A-S*-RL- или W в -Z-A-S*-W-RL-, в частности, -Z A- в любой формуле Q имеет формулу:



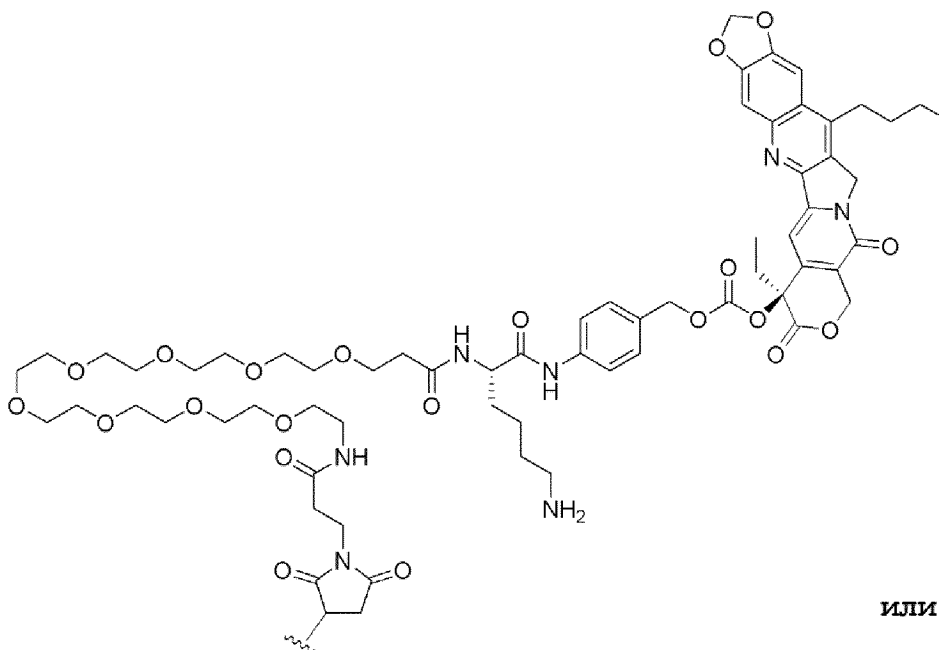
[0714] где волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к атому азота аминовой функциональной группы S*; и волнистая линия, помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L.

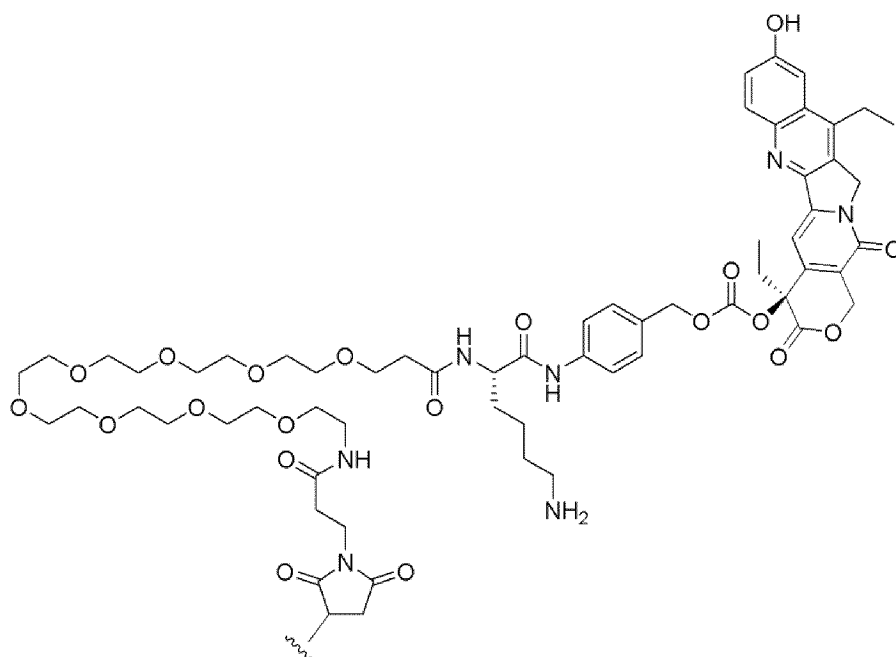
[0715] 15C. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 11C, где Q представляет собой Линкерный Компонент формулы -Z-A-S*-W- или -Z-A-S-W-RL-, где -Z-A-S*-W- в любой формуле имеет формулу:



[0716] который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 10, предпочтительно от 2 до 4; волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к D или RL; и волнистая линия, помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L.

[0717] 16C. Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 10C, где -Q-D имеет структуру:



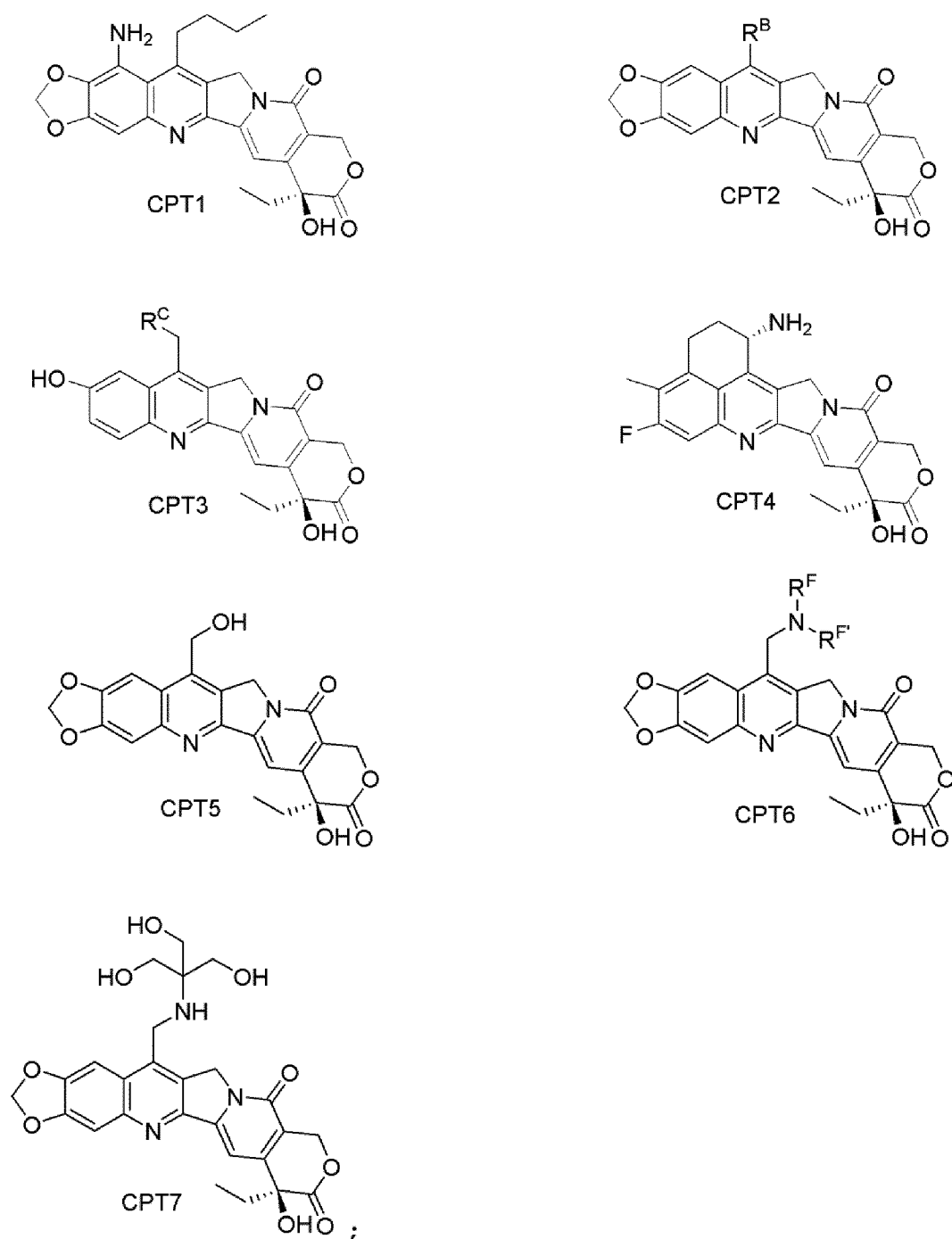


или его соль, где волнистая линия показывает точку ковалентного присоединения сукцинимидного кольца, необязательно в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, к атому серы Лигандного Компонента.

[0718] 17C. Соединение Камптотецин-Линкер, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:

- (i) $Z'-A-RL-D$;
- (ii) $Z'-A-RL-Y-D$;
- (iii) $Z'-A-S^*-RL-D$;
- (iv) $Z'-A-S^*-RL-Y-D$;
- (v) $Z'-A-B(S^*)-RL-D$;
- (vi) $Z'-A-B(S^*)-RL-Y-D$;
- (vii) $Z'-A-D$
- (viii) $Z'-A-S^*-W-D$
- (ix) $Z'-A-B(S^*)-W-D$
- (x) $Z'-A-S^*-W-RL-D$; и
- (xi) $Z'-A-B(S^*)-W-RL-D$

[0719] где Z' представляет собой Предшественника Удлиняющего Компонента; A представляет собой связь или Соединительный Компонент; B представляет собой Параллельный Соединительный Компонент; S^* представляет собой Разделяющий Агент; RL представляет собой Отщепляемый Линкер; Y представляет собой Спейсерный Компонент; и D представляет собой Камптотециновое Соединение, выбранное из группы, состоящей из CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 и CPT7:



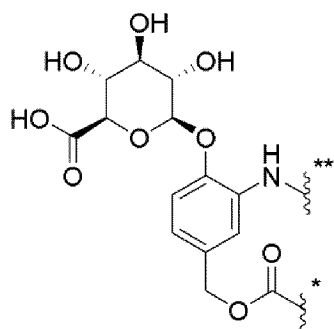
[0720] R^B представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, (C_3 - C_8 циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила и фенил- C_1 - C_4 алкил-; R^C представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; каждый R^F и $R^{F'}$ является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, *N*, *N*-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)-амино- C_1 - C_8 алкил-, *N*, *N*-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, *N*- C_1 - C_4 гидроксиалкил- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 алкилC(O)-, C_1 - C_8 гидроксиалкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкилC(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-,

дифенил-С₁-С₄ алкил-, гетероарила и гетероарил-С₁-С₄ алкил-, или R^F и R^{F'} объединены с атомом азота, с которым каждый связан, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, содержащего 0-3 заместителя, выбранных из галогена, С₁-С₄ алкила, -ОН, -ОС₁-С₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-С₄ алкила и -N(С₁-С₄ алкил)₂; и где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная группы в R^B, R^C, R^F и R^{F'} замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, С₁-С₄ алкила, -ОН, -ОС₁-С₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-С₄ алкила и -N(С₁-С₄ алкил)₂; и

[0721] где точкой ковалентного присоединения D является гетероатом любого из гидроксильных или amino заместителей на любом из CPT1-CPT7, когда соединение Камптотецин-Линкер имеет формулу (i), формулу (ii), формулу (iii), формулу (iv), формулу (v) или формулу (vi), или где точкой ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце любого из CPT1-CPT7, когда соединение Камптотецин-Линкер имеет формулу (vii), формулу (viii) или формулу (ix), или когда соединение Камптотецин-Линкер имеет формулу (iii), формулу (iv), формулу (x) или формулу (xi), в которой RL представляет собой Отщепляемый Компонент, отличный от Глюкуронидного Компонента; и

[0722] при условии, что по меньшей мере один из RF и RF' представляет собой -H, когда точкой ковалентного присоединения является атом азота amino заместителя на CPT6; и при условии, что Z'-A- соединения Камптотецин-Линкер формулы (i), формулы (ii), формулы (iii), формулы (iv), формулы (v) и формулы (vi) является отличным от малеимидо-капроил-β-аланильного фрагмента, когда D представляет собой CPT1, имеющий ковалентное присоединение через атом азота его amino заместителя.

[0723] 18C. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 17C, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из формулы (i), формулы (ii); формулы (iii), формулы (iv), формулы (v) и формулы (vi), где A представляет собой Соединительный Компонент; и RL представляет собой Глюкуронидный Компонент, в частности, имеющий структуру:



[0724] где волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает место ковалентного присоединения к D или к Спейсерному Компоненту (Y); и волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает точку ковалентного присоединения к A, B или S*.

[0725] 19C. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 18C, где

точкой ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце любого из CPT1-CPT7.

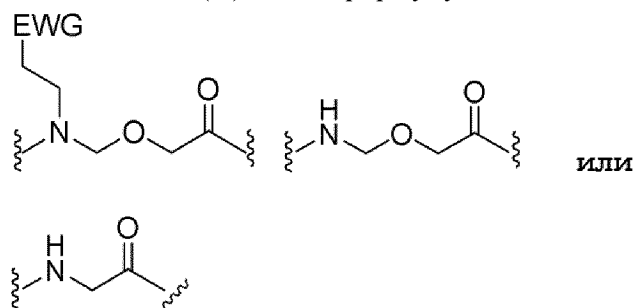
[0726] 20C. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 18C, где D представляет собой CPT1, CPT4 или CPT6, где точкой присоединения CPT1 является атом азота его аминовой функциональной группы, при условии, что Z'-A- является отличным от малеимида-капроил-β-аланила, точкой присоединения CPT4 является атом азота его аминовой функциональной группы, и точкой присоединения CPT6 является атом азота его аминовой функциональной группы, при условии, что по меньшей мере один из R^F и R^{F'} представляет собой -H.

[0727] 21C. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 17C, имеющее формулу (iii), формулу (iv), формулу (v) и формулу (vi), где S* представляет собой ПЭГ группу.

[0728] 22C. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 18C, имеющее формулу (ii), формулу (iv) или формулу (vi), где D представляет собой любое из CPT1-CPT7; и Спейсерный Компонент (Y) имеет формулу:



[0729] где EWG представляет собой электроноакцепторную группу; O* представляет собой атом кислорода из гидроксильной функциональной группы D; волнистая линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила Глюкуронидного Компонента; и волнистая линия рядом с O* показывает место ковалентного присоединения к остальной части D, или D выбран из группы, состоящей из CPT1, CPT4 и CPT6, где каждый из R^F и R^{F'} представляет собой -H; и Спейсерный Компонент (Y) имеет формулу:



[0730] где EWG представляет собой электроноакцепторную группу; волнистая линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила Глюкуронидного Компонента; и волнистая линия рядом с атомом углерода карбонила показывает место ковалентного присоединения к атому азота аминовой функциональной группы CPT1, CPT4 или CPT6, где каждый из R^F и R^{F'} представляет собой -H.

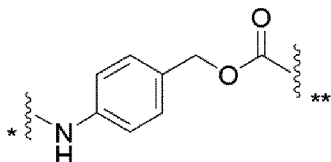
[0731] 23C. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления

17C-22C, где А состоит из алкинильного фрагмента, который может подвергаться 1,3-диполярному циклоприсоединению азидо заместителя из химически модифицированного таргетирующего агента, который является предшественником Лигандного Компонента Конъюгата Камптотецина, для получения таким образом конъюгата, содержащего Соединительный Компонент, состоящий из триазиольного фрагмента.

[0732] 23C. Соединение Камптотецин-Линкер любого из вариантов осуществления 17C-22C, где Z'-А- состоит из малеимидо-алканоильного фрагмента или mDPR, основной атом азота которого необязательно протонирован или защищен кислотнo-лабильной защитной группой, при условии, что Z'-А- состоит из mDPR, когда D представляет собой CPT1, имеющий ковалентное присоединение через атом азота его amino заместителя, в частности, Z'-А- состоит из mDPR или малеимидо-алканоил-β-аланильного фрагмента, при условии, что D имеет ковалентное присоединение к атому кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце, когда D представляет собой CPT1.

[0733] 24C. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 17C, имеющее формулу (vii), формулу (viii) или формулу (ix), где А представляет собой Соединительный Компонент, или имеющее формулу (i), формулу (iii), формулу (x) или формулу (xi), где А представляет собой Соединительный Компонент и RL представляет собой Отщепляемый Линкер, отличный от Глюкуронидного Компонента.

[0734] 25C. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 24C, имеющее формулу (i), формулу (iii) или формулу (x), где RL имеет формулу:

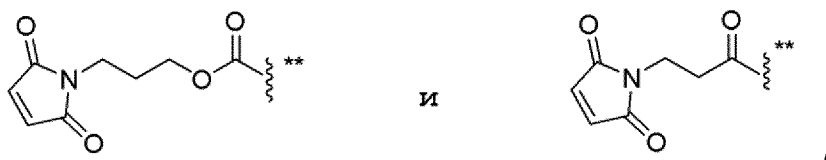


[0735] где волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к D; и волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает точку ковалентного присоединения к А, S* или W.

[0736] 26C. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 25C, имеющее формулу (x), где W представляет собой Аминокислотный Компонент, выбранный из группы, состоящей из N-метил-глицина (саркозин), N-метил-аланина, N-метил-β-аланина, валина и N-метил-валина.

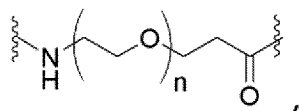
[0737] 27C. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 24C, 25C или 26C, где Z'-А- состоит из малеимидо-алканоильного фрагмента или mDPR, основной атом азота которого необязательно протонирован или защищен кислотнo-лабильной защитной группой.

[0738] 28C. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 24C, 25C или 26C, имеющее формулу (iii) или формулу (x), где Z'-А- имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



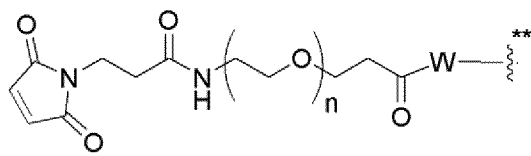
[0739] где волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к S*.

[0740] 29C. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 24C, 25C или 26C, имеющее формулу (iii) или формулу (x), где S* имеет формулу:



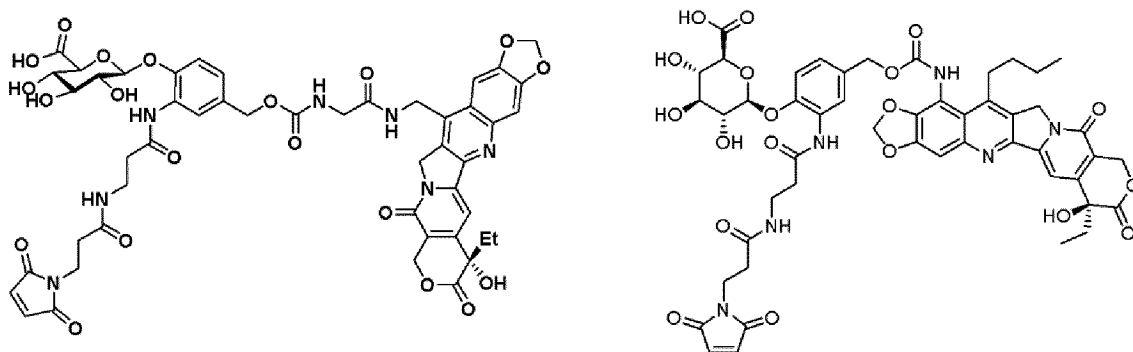
[0741] где нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 36.

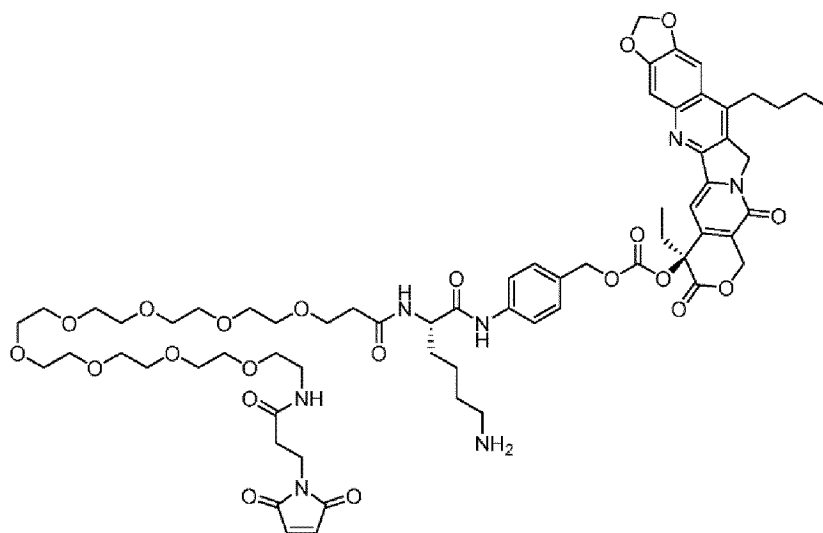
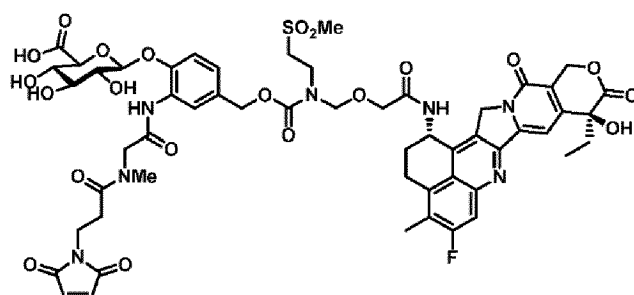
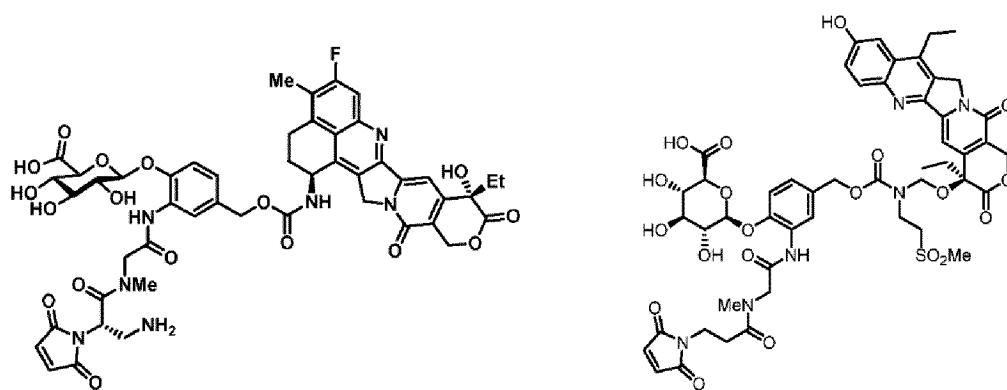
[0742] 30C. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 24C или 25C формулы (viii) или формулы (x), где Z'-A-S*-W- имеет формулу:

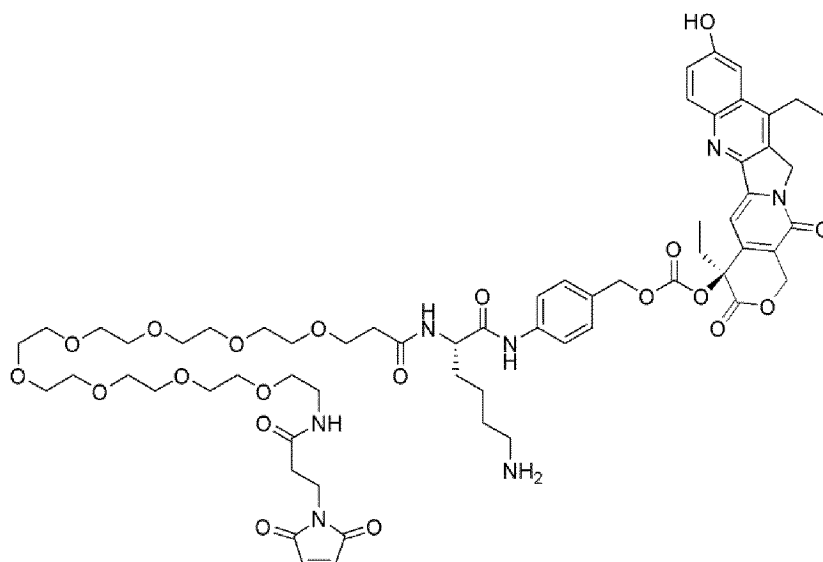


[0743] где нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 10, предпочтительно от 2 до 4; волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к D или RL.

[0744] 31C. Соединение Камптотецин-Линкер варианта осуществления 17C, имеющее структуру:







[0745] или его соль.

[0746] 32С. Применение Конъюгата Камптотецина для получения лекарственного средства для лечения рака у субъекта, где Конъюгат Камптотецина имеет формулу варианта осуществления 1С, в частности, указанный рак выбран из группы, состоящей из лимфом, лейкозов и солидных опухолей, предпочтительно из лимфомы или лейкоза.

[0747] 33С. Фармацевтически приемлемая композиция, включающая Конъюгат Камптотецина варианта осуществления 1С и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0748] 34С. Композиция для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где композиция состоит из эффективного количества Конъюгата Камптотецина варианта осуществления 1С, в частности, указанный рак выбран из группы, состоящей из лимфом, лейкозов и солидных опухолей, предпочтительно из лимфомы или лейкоза.

[0749] 35С. Способ получения Конъюгата Камптотецина варианта осуществления 1, где указанный способ включает стадию контактирования таргетирующего агента, содержащего функциональную группу, реакционноспособную в отношении Z' соединения Камптотецин-Линкер по пункту 17, с образованием таким образом ковалентного соединения между Лигандным Компонентом и Удлиняющим Компонентом (Z) Конъюгата Камптотецина, которые соответствуют по структуре таргетирующему агенту и Z' , соответственно, в частности

[0750] таргетирующий агент представляет собой антитело, содержащее по меньшей мере один цистеиновый остаток, в котором реакционноспособная функциональная группа представляет собой тиол, и Z' состоит из малеимидного фрагмента, или

таргетирующий агент представляет собой антитело, модифицированное таким образом, что оно имеет азид-содержащий остаток в качестве реакционноспособной функциональной группы, и Z' состоит из алкиновой функциональной группы, где указанные азидная и алкиновая функциональные группы способны подвергаться 1,3-диполярному циклоприсоединению с образованием триазольной кольцевой системы.

ПРИМЕРЫ

Материалы и методы

[0751] Следующие материалы и методы применимы к процедурам синтеза, описанным в этом разделе, если не указано иное. Все коммерчески доступные безводные растворители использовали без дополнительной очистки. Исходные вещества, реагенты и растворители были приобретены у коммерческих поставщиков (SigmaAldrich и Fischer). Продукты очищали флэш-хроматографией на колонке с использованием системы флэш-очистки Biotage Isolera One™ (Charlotte, NC). СВЭЖХ-МС осуществляли на масс-спектрометре Waters с одноквадрупольным детектором, связанным с системой Waters Acuity™ UPLC, с использованием методов СВЭЖХ, показанных в таблицах A-F. Препаративную ВЭЖХ осуществляли на системе доставки растворителя Waters 2454 Binary Gradient Module, оснащенной детектором Waters 2998 PDA. Продукты очищали на колонке с обращенной фазой Phenomenex Max-RP 4 мкм Synergi™ 80 Å 250 мм соответствующего диаметра, элюируя раствором 0,05% трифторуксусной кислоты в воде и 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле, если не указано иное.

[0752]

Таблица А

Колонка - Waters Acuity UPLC ВЕН C18 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм, колонка с обращенной фазой, Растворитель А - 0,1% водный раствор муравьиной кислоты, Растворитель В - ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты (Метод А)

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	А%	В%	Градиент
Начальное	0,5	97	3	
1,70	0,5	40	60	Линейный
2,00	0,5	5	95	Линейный
2,50	0,5	5	95	Линейный
2,80	0,5	97	3	Линейный
3,00	0,5	97	3	Линейный

[0753]

Таблица В

Колонка - Waters Acuity UPLC ВЕН C18 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм, колонка с обращенной фазой, Растворитель А - 0,1% водный раствор муравьиной кислоты, Растворитель В - ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты (Метод В)

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	А%	В%	Градиент
Начальное	0,6	97	3	
1,50	0,6	5	95	Линейный

2,40	0,6	5	95	Линейный
2,50	0,6	97	3	Линейный
2,80	0,6	97	3	Линейный

[0754]

Таблица С

Колонка - Kinetex F5 1,7 мкм 100 Å, 2,1 × 50 мм, колонка с обращенной фазой,
Растворитель А - 0,1% водный раствор муравьиной кислоты, Растворитель В -
ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты (Метод С)

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	А%	В%	Градиент
Начальное	0,5	97	3	
2,50	0,5	40	95	Линейный
3,50	0,5	5	95	Линейный
3,75	0,5	97	3	Линейный
4,00	0,5	97	3	Линейный

[0755]

Таблица D

Колонка - Waters CORTECS C18 1,6 мкм, 2,1 × 50 мм, колонка с обращенной фазой,
Растворитель А - 0,1% водный раствор муравьиной кислоты, Растворитель В -
ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты (Метод D)

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	А%	В%	Градиент
Начальное	0,6	97	3	
1,70	0,6	40	60	Линейный
2,00	0,6	5	95	Линейный
2,50	0,6	5	95	Линейный
2,80	0,6	97	3	Линейный
3,00	0,6	97	3	Линейный

[0756]

Таблица E

Колонка - Waters CORTECS C18 1,6 мкм, 2,1 × 50 мм, колонка с обращенной фазой,
Растворитель А - 0,1% водный раствор муравьиной кислоты, Растворитель В -
ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты (Метод E)

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	А%	В%	Градиент

Начальное	0,6	97	3	
1,50	0,6	5	95	Линейный
2,40	0,6	5	95	Линейный
2,50	0,6	97	3	Линейный
2,80	0,6	97	3	Линейный

[0757]

Таблица F

Колонка - Waters CORTECS C18 1,6 мкм, 2,1 × 50 мм, колонка с обращенной фазой, Растворитель А - 0,1% водный раствор муравьиной кислоты, Растворитель В - ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты (Метод F)

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	А%	В%	Градиент
Начальное	0,6	97	3	
1,50	0,6	5	95	Линейный
2,40	0,6	5	95	Линейный
2,50	0,6	97	3	Линейный
2,80	0,6	97	3	Линейный

[0758]

Таблица G

Перечень аббревиатур

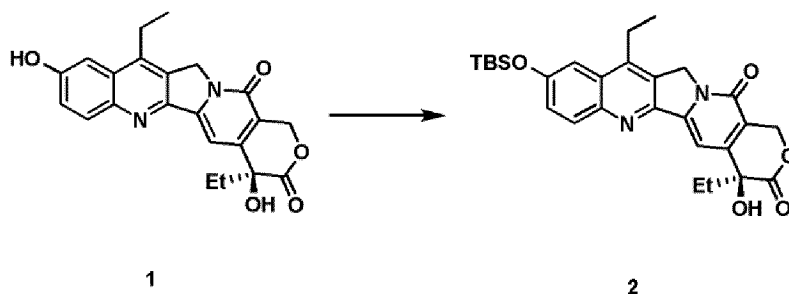
AcOH	уксусная кислота
Boc	трет-бутилоксикарбонильная защитная группа
DCM	дихлорметан
DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
DMA	N, N-диметилацетамид
DMF	N, N-диметилформамид
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Fmoc	9-флуоренилметилкарбаматы
HATU	1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиновый 3-оксид гексафторфосфат
Hex	гексаны
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
MeCN	ацетонитрил

MeOH	метанол
MP	3-малеимидопропил
МС	Масс-спектрометрия
OSu	N-гидроксисукцинимид
ПЭГ	полиэтиленгликоль
PPTS	Пиридиный пара-толуолсульфоновая кислота
Prep	препаративный
TFA	Трифторуксусная кислота
TSTU	N, N,N',N'-тетраметил-O-(N-сукцинимидил)уроний тетрафторборат
СВЭЖХ	Сверхэффективная жидкостная хроматография

Получение Камптотециновых Соединений

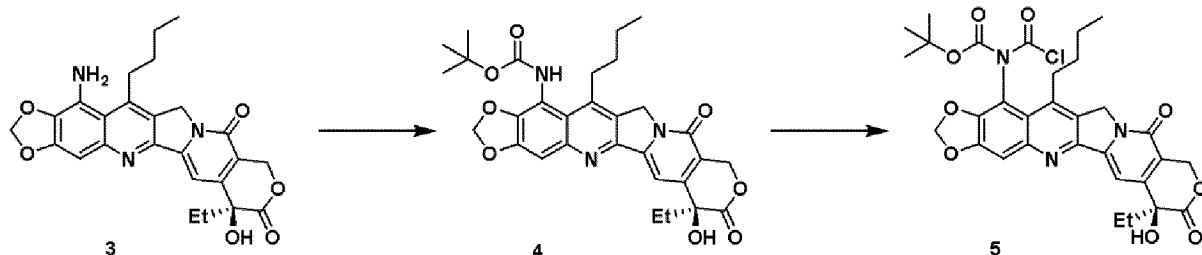
[0759] Камптотециновые Соединения, представленные в следующих Примерах, можно использовать в получении Соединений Камптотецин-Линкер, а также Конъюгатов Камптотецина, описанных в настоящей заявке.

[0760] Пример 1



[0761] SN-38 (соединение 1, 160,0 мг, 0,4077 ммоль), приобретенное у MedChemExpress, суспендировали в безводном DCM (2 мл). Добавляли DIPEA (0,22 мл, 1,3 ммоль) с последующим добавлением TBSCl (154 мг, 1,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, пока соединение 1 не стало растворимым, и полную конверсию наблюдали с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили при помощи MeOH, фильтровали через пробку из диоксида кремния и концентрировали в вакууме. Полученное бесцветное масло растирали в порошок с гексаном. Продукт осаждался из раствора. Осадок собирали фильтрованием и промывали гексаном с получением соединения 2 (TBS-SN-38) в виде не совсем белого твердого вещества (200 мг, 0,395 ммоль, 97%). ЖХ-МС (Метод В): $t_R=1,86$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{28}H_{35}N_2O_5Si$ 507,23, найдено 506,96.

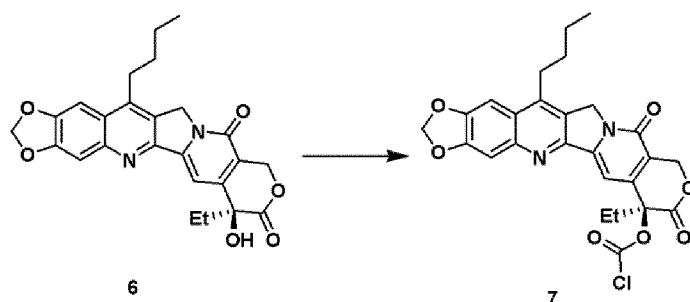
[0762] Пример 2



[0763] Соединение 3 синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в *Bioconjugate Chem.* 2009, 20, 1242-1250. Соединение 3 (50 мг, 0,108 ммоль) растворяли в DCM (1 мл). К реакционной смеси добавляли DMAP (13 мг, 0,11 ммоль) с последующим добавлением Woc_2O (24 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию в желаемый продукт. Защищенный продукт очищали колоночной хроматографией 10G Biotage Ultra 0-5% MeOH в DCM. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 4 в виде желтого твердого вещества (49 мг, 0,087 ммоль, 80%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=2,24$ мин; МС (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_8$ 564,23, найдено 564,10.

[0764] Соединение 4 (49 мг, 0,087 ммоль) растворяли в безводном DCM (2 мл). Добавляли DMAP (37 мг, 0,304 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C . Трифосген (12 мг, 0,039 ммоль), растворенный 10 мг/мл в DCM, добавляли по каплям к реакционной смеси в течение 15 минут. 2 мкл аликвоту гасили в 98 мкл MeOH разбавителя и вводили в систему СВЭЖХ-МС. Полную конверсию в MeOH аддукт наблюдали с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь (соединение 5) можно использовать непосредственно на стадиях связывания с подходящими линкерами. ЖХ-МС (Метод А): $t_R=2,09$ мин; МС (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_{10}$ 622,24, найдено 622,02.

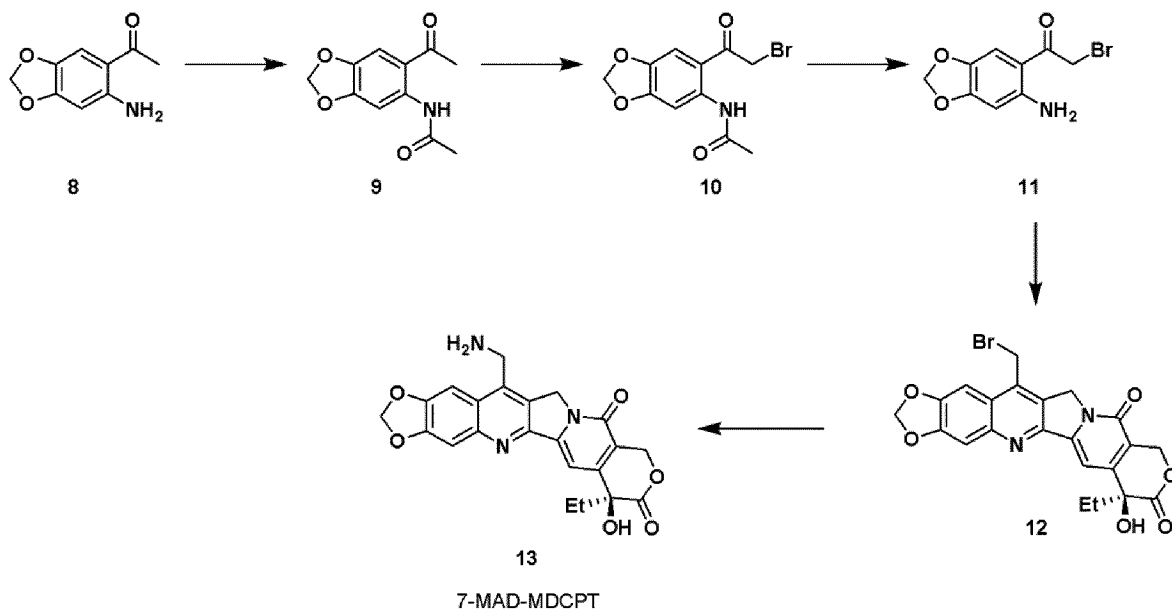
[0765] ПРИМЕР 3



[0766] Соединение 6 (150 мг, 0,334 ммоль), синтезированное в соответствии с процедурой, описанной в *Bioconjugate Chem.* (2009) 20: 1242-1250, растворяли в безводном DCM (2 мл). Добавляли DMAP (143 мг, 1,17 ммоль). Трифосген (45 мг, 0,15 ммоль), растворенный в безводном DCM (50 мг/мл), добавляли по каплям в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. 2 мкл аликвоту реакционной смеси гасили в 98 мкл MeOH разбавителя. Наблюдали почти полную конверсию в MeOH карбонат, указывающую на образование хлорформата. Соединение 7, которое было получено, использовали без дополнительной очистки на стадиях связывания

с подходящими линкерами. ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,55$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{27}H_{27}N_2O_8$ 507,18, найдено 507,06.

[0767] Пример 4



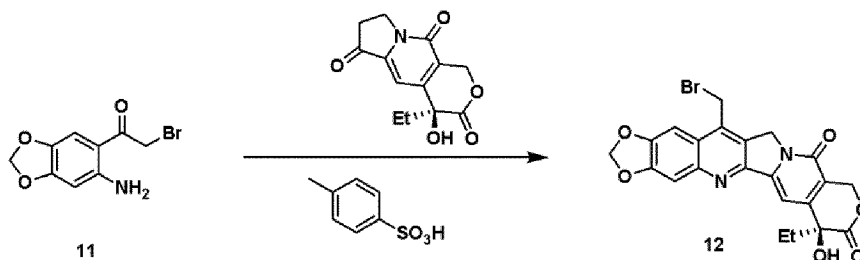
[0768] 6-Амино-3,4-(метилendioкси)-ацетофенон (8, 5,00 г, 27,9 ммоль), полученный от TCI Research Chemicals (Cat. No. A1356), растворяли в DCM (100 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли DIPEA (7,29 мл, 41,9 ммоль) с последующим медленным добавлением ацетилхлорида (2,49 мл, 34,9 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Полную конверсию наблюдали с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили при помощи MeOH (5 мл) и реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением соединения 9 в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,37$; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{11}H_{12}NO_4$ 222,08, найдено 222,11.

[0769] Соединение 9 (27,9 ммоль) растворяли в AcOH (100 мл). Медленно добавляли HBr 33% масс./масс. в AcOH (9,78 мл, 55,8 ммоль). Добавляли по каплям бром (1,44 мл, 27,9 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, в этот момент наблюдали конверсию в желаемый продукт. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и осадок собирали фильтрованием и промывали водой. Фильтрат сушили с получением желтого порошка, который представлял собой смесь желаемого продукта соединения 10 с примесями исходного вещества и дибромированного продукта, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (7,2 г, 24 ммоль, 86%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,58$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{11}H_{11}BrNO_4$ 299,99, найдено 299,90.

[0770] Соединение 10 (7,2 г, 24 ммоль) растворяли в EtOH (100 мл). Добавляли концентрированную HBr (5 мл) и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 60 минут. Наблюдали почти полную конверсию в продукт с

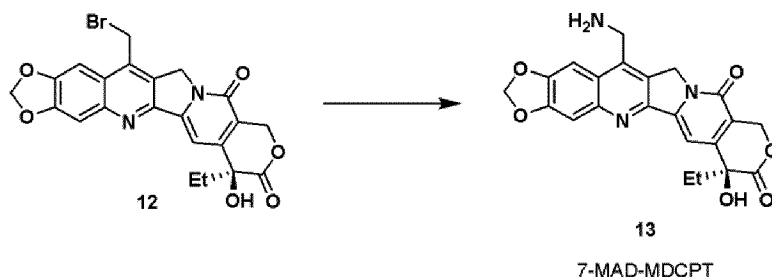
удаленной защитой. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли при помощи DCM (200 мл) и H₂O (200) мл. Водную фазу экстрагировали при помощи DCM (3×200 мл), собранные органические фазы сушили при помощи MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией 0-10% MeOH в DCM. Фракции, содержащие желаемый продукт с незначительными примесями, концентрировали с получением соединения 11 в виде желтого порошка (4,05 г, 15,7 ммоль, 65%). ЖХ-МС (Метод А): t_R =1,57 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₉H₉BrNO₃ 257,98, найдено 257,71.

[0771] Пример 5



[0772] Соединение 11 (1,00 г, 3,87 ммоль), p-TSA (667 мг, 3,87 ммоль) и 4-Этил-4-гидрокси-7,8-дигидро-1H-пирано[3,4-f]индолизин-3,6,10(4H)-трион (1,02 г, 3,87 ммоль, полученный от Avra Laboratories Pvt. Ltd.) загружали в колбу. Добавляли DCM (5 мл) для гомогенизирования твердых веществ и затем упаривали в атмосфере азота. Чистые твердые вещества затем нагревали до 120°C в условиях высокого вакуума (1 мбар) в течение 60 минут. Реакцию охлаждали до комнатной температур, неочищенный продукт осаждали при помощи H₂O, фильтровали и промывали H₂O. Осадок очищали колоночной хроматографией 0-10% MeOH в DCM. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 12 в виде коричневого твердого вещества (989 мг, 2,04 ммоль, 53%). ЖХ-МС (Метод А): t_R =1,62 мин (общий метод СВЭЖХ); МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₂₂H₁₇BrN₂O₆ 485,03, найдено 484,95.

[0773] Пример 6



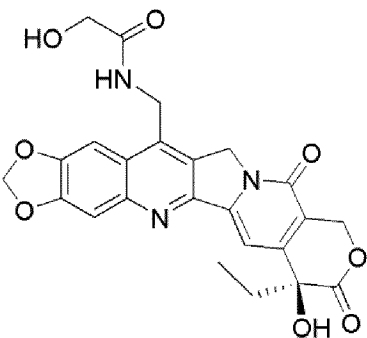
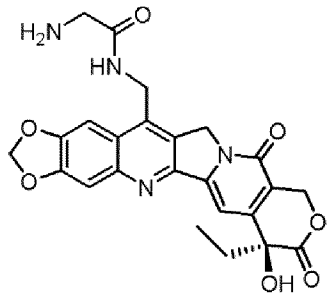
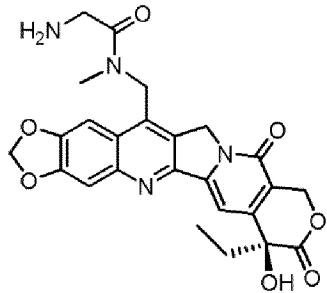
[0774] Соединение 12 (188 мг, 0,387 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл). Добавляли гексаметиленetetрамин (163 мг, 1,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали и добавляли концентрированный водный раствор HCl (0,1 мл). Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 13 в виде не совсем белого твердого

вещества (109 мг, 0,259 ммоль, 67%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=0,89$; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{22}H_{20}N_3O_6$ 422,14, найдено 422,16.

[0775]

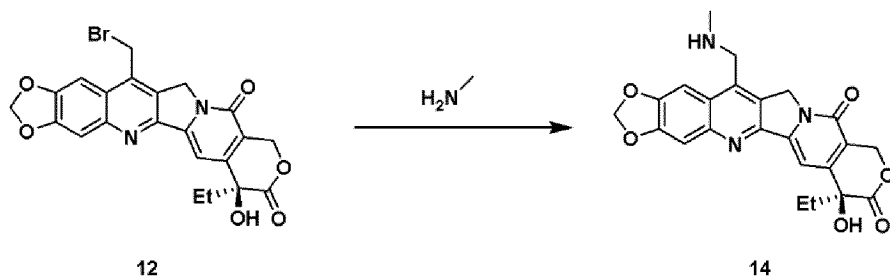
Таблица Н

Камптотециновые соединения, полученные из соединения 13 (7-MAD-MDCPT)

№	Структура	Исходная точная масса	Рассчитанная МС (m/z) $[M+H]^+$	Наблюдаемая МС m/z	t_R
13a		479,13	480,14	480,08	1,20
13b		478,15	479,16	479,11	1,05
13c		492,16	493,17	493,00	1,4

[0776] Камптотециновые соединения Таблицы Н являются иллюстративными соединениями формулы W-CPT, которые включены в Конъюгаты Камптотецина, включающие Камптотецин, в котором Q-D имеет формулу -Z-A-S*-W-D или -Z-A-B(S*)-W-D, или включены в соединения Лекарственное средство-Линкер формулы Z'-A-S*-W-D или Z'-A-B(S*)-W-D через ковалентное присоединение к атому кислорода или атому азота первичной гидроксильной или аминной функциональной группы, соответственно.

[0777] Пример 7

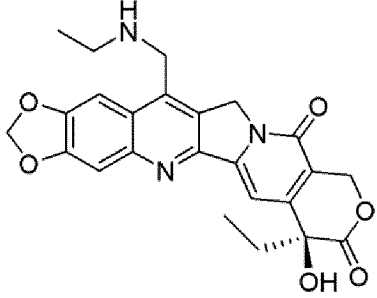
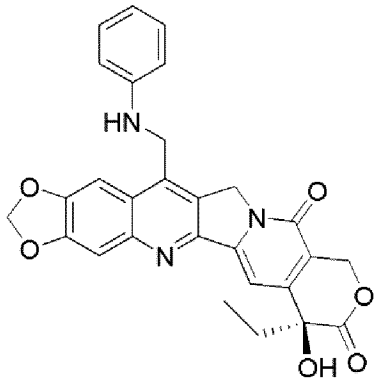
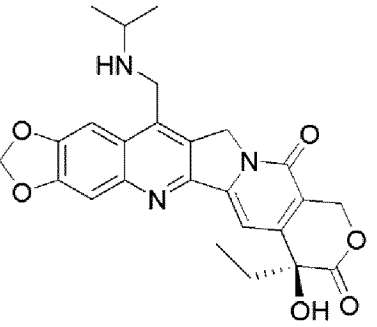
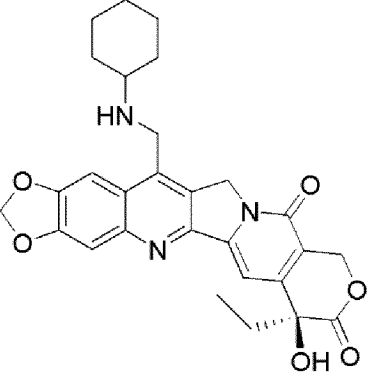


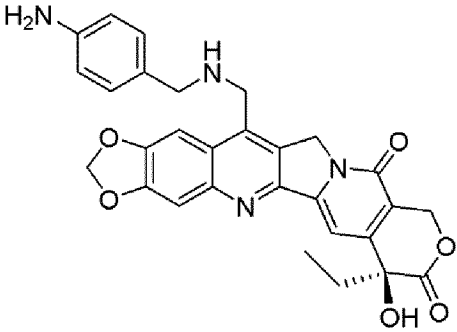
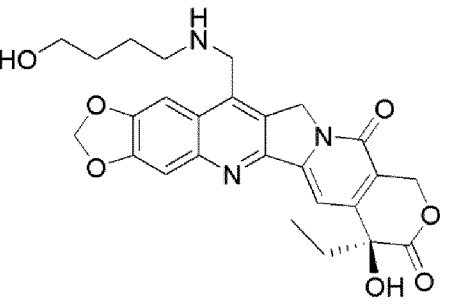
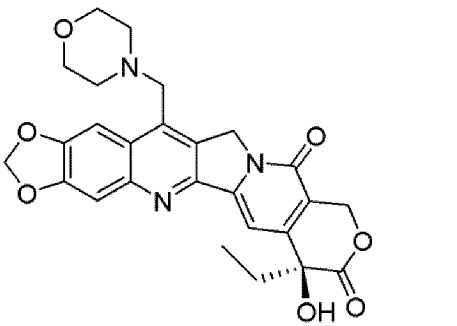
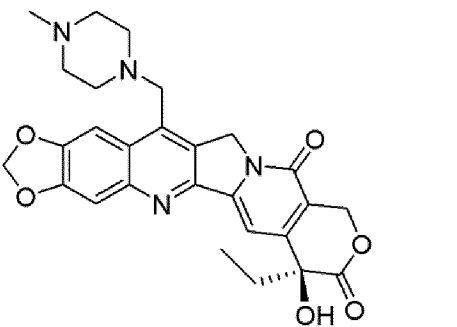
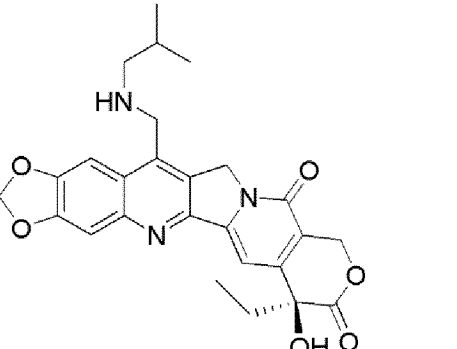
[0778] Соединение 12 (10,0 мг, 20,6 мкмоль) из Примера 4 растворяли в безводном DMF (0,25 мл). Добавляли метиламин (2М в THF, 0,031 мл, 62 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем гасили при помощи АсОН (20 мкл). Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие желаемый продукт (14), лиофилизировали с получением желтого твердого вещества (3,27 мг, 7,51 мкмоль, 36%). ЖХ-МС (Метод D): $t_R=1,57$ мин; МС (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrNO}_3$ 257,98, найдено 257,71. $t_R=0,93$ мин (Метод А); МС (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6$ 436,15, найдено 435,78.

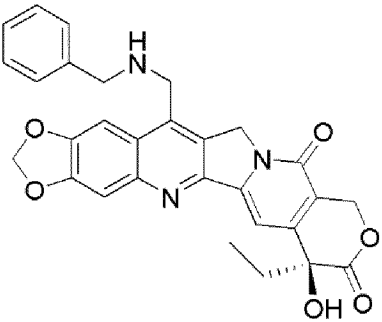
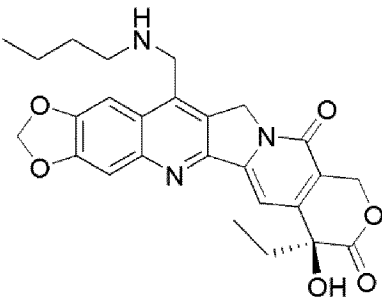
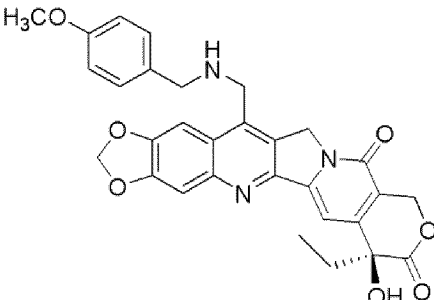
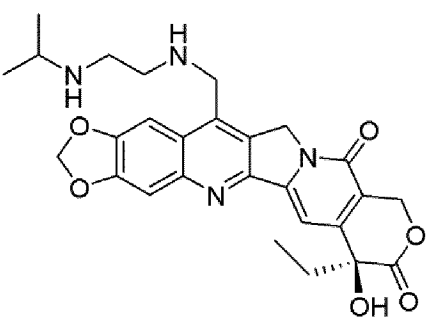
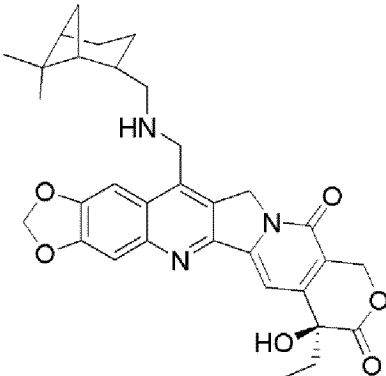
[0779]

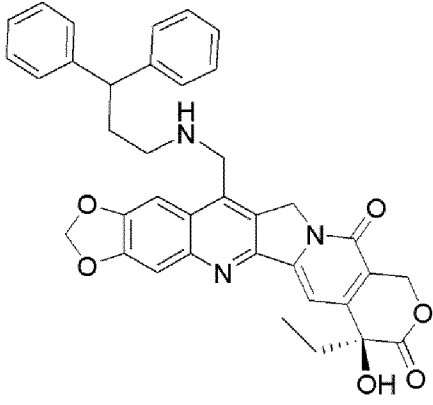
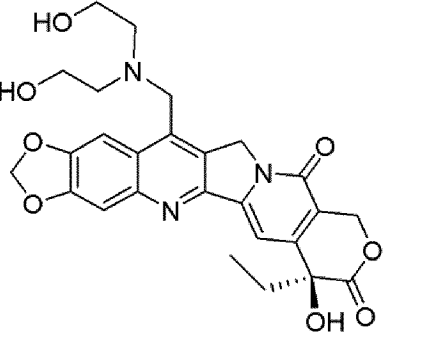
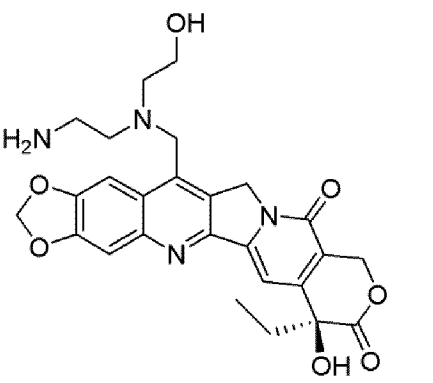
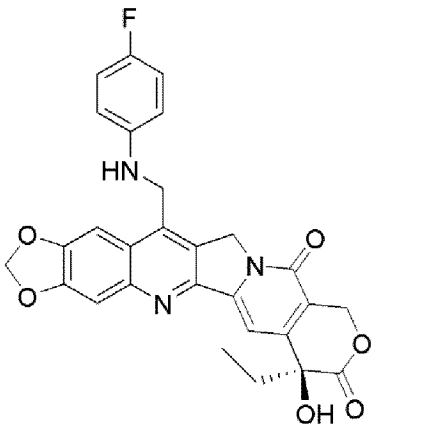
Таблица I

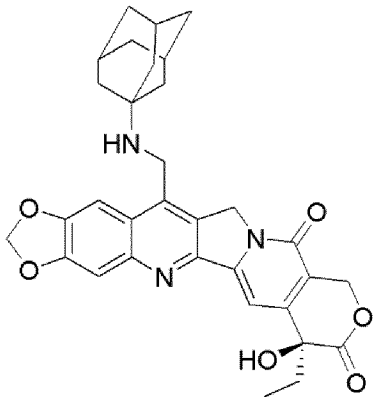
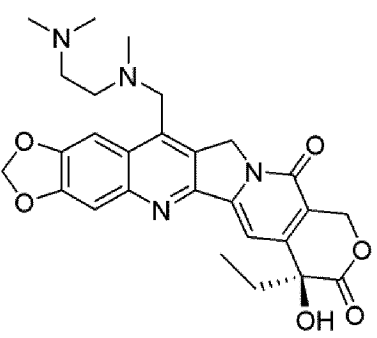
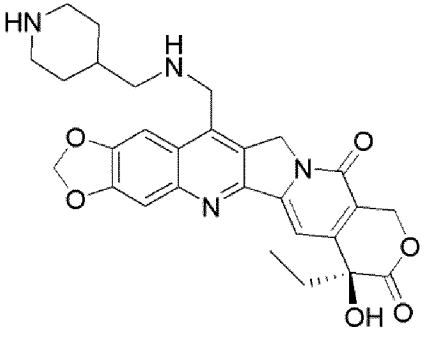
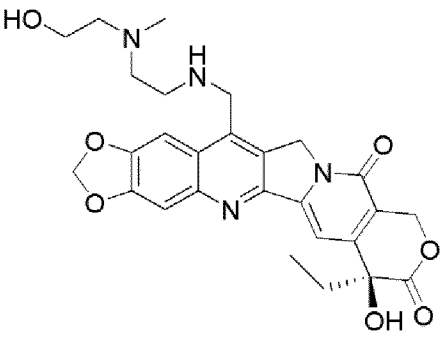
Другие Камптотециновые соединения, полученные в соответствии с Примером 7

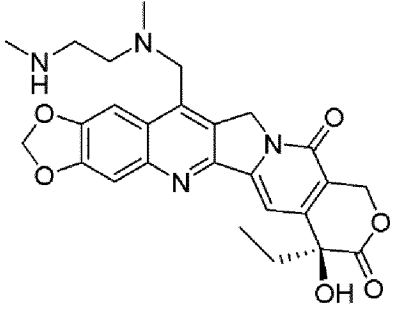
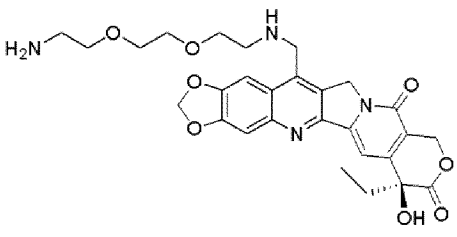
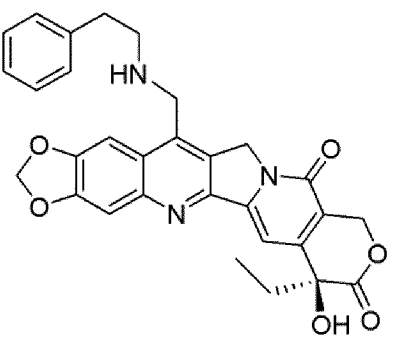
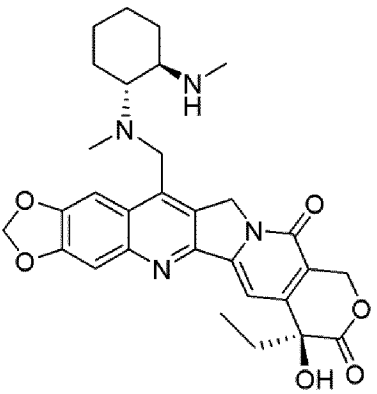
№	Структура	Исходная точная масса	Рассчитан ная МС m/z) [M+H]	Наблюдае мая МС (m/z)	t_R^*
14a		449,158685	450,17	450,14	1,19
14b		497,158685	498,17	498,05	1,22
14c		463,174336	464,18	464,00	0,98
14d		503,205636	504,22	504,16	1,16

14e		526,185235	527,20	526,08	1,11
14f		493,1849	494,19	493,88	1,03
14g		491,16925	492,18	491,74	1,19
14h		504,200885	505,21	504,93	1,10
14i		477,189986	478,20	478,26	1,30

14j		511,174336	512,18	512,21	1,20
14k		477,189986	478,20	477,68	1,13
14l		541,1849	542,19	542,37	1,30
14m		506,216535	507,23	507,94	0,76
14n		557,252586	558,26	557,89	1,51

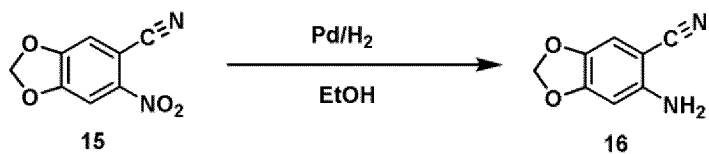
14o		615,236936	616,25	615,60	1,56
14p		509,179815	510,19	509,69	1,09
14q		508,195799	509,21	508,91	1,11
14r		515,149264	516,16	515,09	1,33

14s		555,236936	556,25	555,85	1,49
14t		506,216535	507,23	506,58	1,17
14u		518,216535	519,23	519,09	1,00
14v		522,211449	523,22	522,68	1,04

14w		492,200885	493,21	492,71	1,07
14x		552,222014	553,23	553,14	1,08
14y		525,189986	526,20	525,59	1,31
14z		546,247835	547,26	546,64	1,26

* ЖХ-МС Метод А

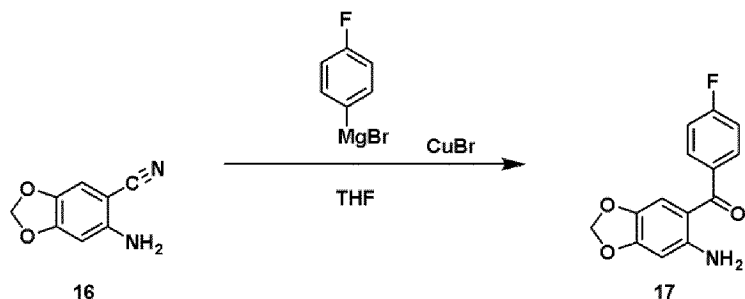
[0780] ПРИМЕР 8



[0781] Как описано в *Heterocycles*, (2007) 71: 39-48) получали 6-нитро-1,3-бензодиоксол-5-карбонитрил (соединение 15, 2,00 г, 10,4 ммоль) и затем растворяли в EtOH (50 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота. К реакционной смеси добавляли

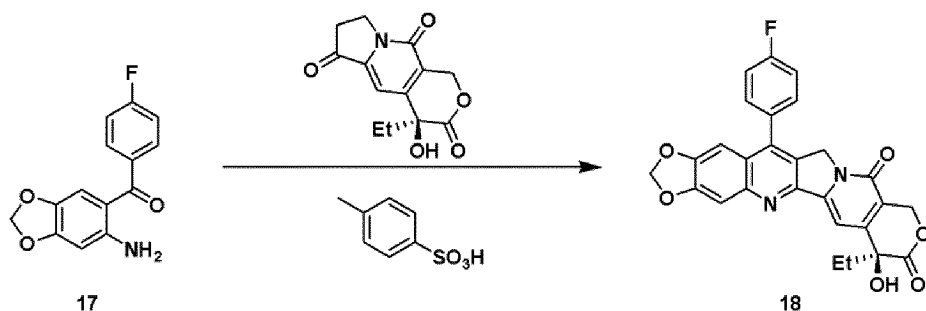
Pd/C (2,22 г, 10% масс./масс., 2,08 ммоль), смесь помещали в атмосферу водорода. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, затем промывали при помощи MeOH. Элюент концентрировали в вакууме и очищали by flash хроматографией 0-10% DCM в MeOH. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали с получением соединения 16 в виде красного твердого вещества (1,46 г, 9,00 ммоль, 87%). ЖХ-МС (Метод D): $t_R=1,14$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_8H_7N_2O_2$ 163,05, найдено 162,37.

[0782] Пример 9



[0783] 6-амино-1,3-бензодиоксол-5-карбонитрил (соединение 16, 50 мг, 0,31 ммоль) помещали в атмосферу азота и растворяли в безводном THF (1 мл). Добавляли CuBr (1,5 мг, 0,010 ммоль) с последующим добавлением 4-фторфенилмагниий бромида 1М в THF (1,23 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 30 минут и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси медленно добавляли раствор 15% H_2SO_4 , затем перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), затем экстрагировали при помощи EtOAc (3×50 мл). Органический слой сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией 10G Biotage Ultra 0-10% EtOAc в Hex. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 17 в виде красного твердого вещества (46,2 мг, 0,178 ммоль, 58%). ЖХ-МС (Метод D): $t_R=1,81$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{14}H_{11}FNO_3$ 260,07, найдено 259,46.

[0784] Пример 10



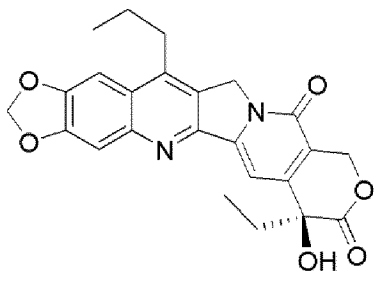
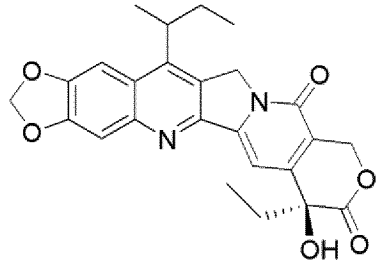
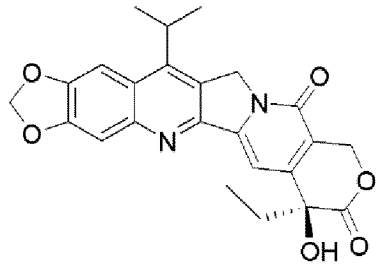
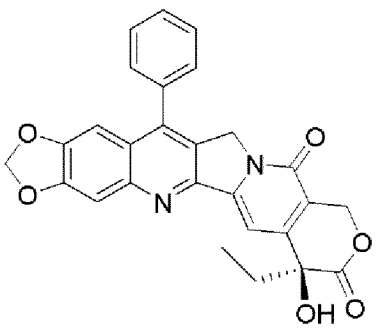
[0785] Соединение 17 (46,2 мг, 0,178 ммоль), p-TSA (30,7 мг, 0,178 ммоль) и 4-Этил-4-гидрокси-7,8-дигидро-1H-пирано[3,4-f]индолизин-3,6,10(4H)-трион (46,9 мг, 0,178

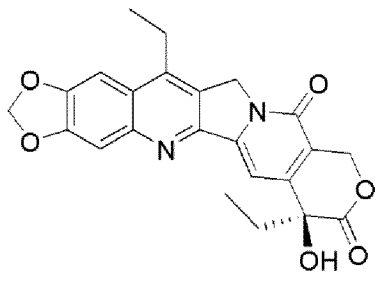
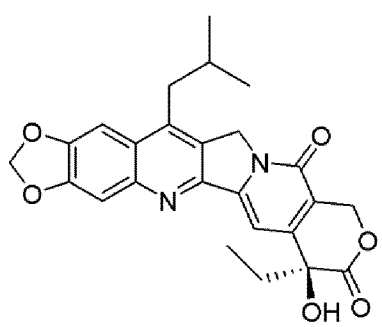
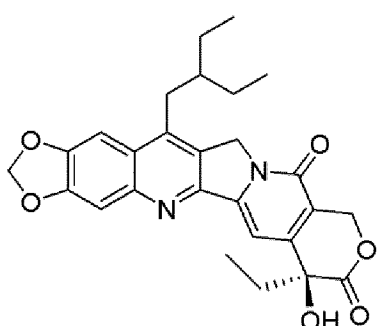
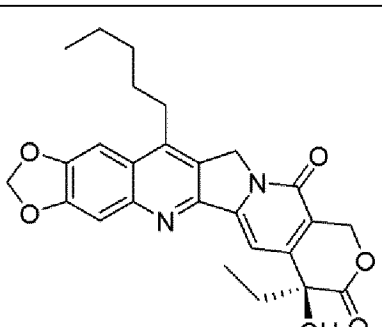
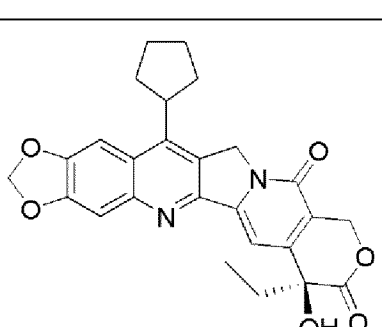
ммоль, полученный от Avra Laboratories Pvt. Ltd.) загружали в сцинтилляционный флакон. Добавляли DCM (1 мл) для гомогенизации твердых веществ. Растворитель выпаривали в атмосфере азота. Чистые твердые вещества нагревали до 120°C в условиях высокого вакуума (1 мбар) в течение 60 минут. Реакционную смесь снова растворяли в DCM (50 мл), промывали H₂O, органическую фазу промывали и сушили при помощи MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией 10G Biotage Ultra 0-10% MeOH в DCM. Фракции, содержащие желаемый продукт (18), концентрировали в вакууме с получением красного твердого вещества (32,9 мг, 0,0676 ммоль, 38%). ЖХ-МС (Метод D): t_R =1,81 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₂₇H₂₀FN₂O₆ 487,13, найдено 487,19.

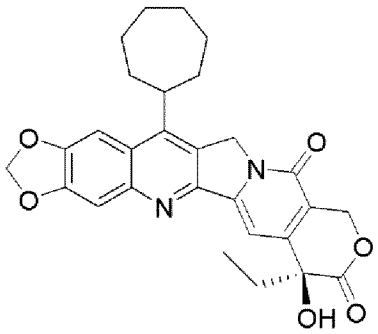
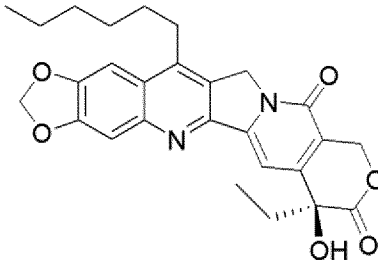
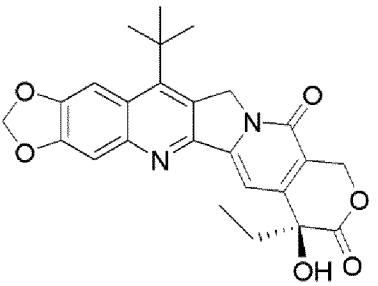
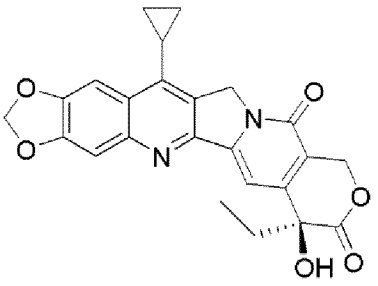
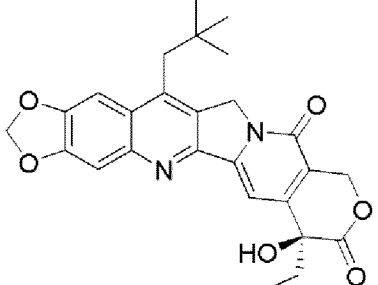
[0786]

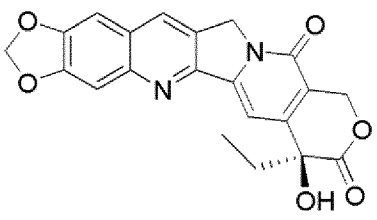
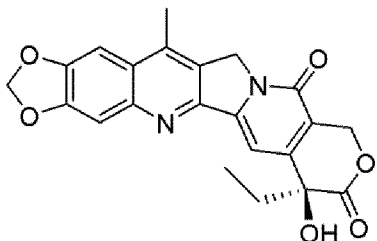
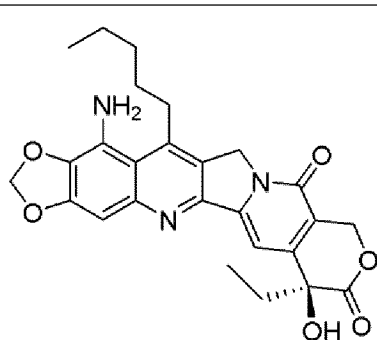
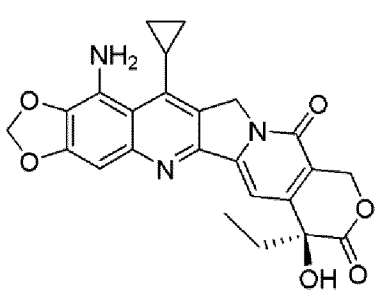
Таблица J

Другие Камптотециновые соединения, полученные в соответствии с процедурами
Примеров 9 и 10

№	Структура	Исходная точная масса	Рассчитан ная МС (m/z) [M+H] ⁺	Наблюдае мая МС (m/z)	<i>t_R</i> [*]
18a		434,147786	435,16	434,81	1,62
18b		448,163437	449,17	448,78	1,71
18c		434,147786	435,16	434,81	1,59
18d		468,132136	469,14	469,15	1,77

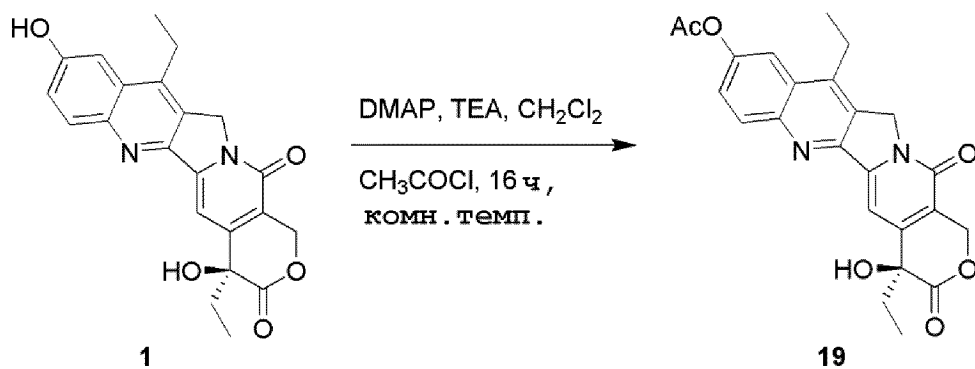
18e		420,132136	421,14	420,85	1,48
18f		448,163437	449,17	448,78	1,76
18g		476,194737	477,20	476,81	2,00
18h		462,179087	463,19	462,94	1,93
18i		460,163437	461,17	460,80	1,79

18j		488,194737	489,20	489,12	2,03
18k		476,194737	477,20	478,07	2,06
18l		448,163437	449,17	448,87	1,69
18m		432,132136	433,14	433,16	1,56
18n		462,179087	463,19	463,04	1,83

18o		392,100836	393,11	393,01	1,31
18p		406,12	407,13	407,07	1,42
18q		477,18999	478,20	478,17	1,26
18r		447,14304	448,15	448,00	1,33

* ЖХ-МС Метод А за исключением 18q (Метод Е) и 18r (Метод D)

[0787] Пример 11



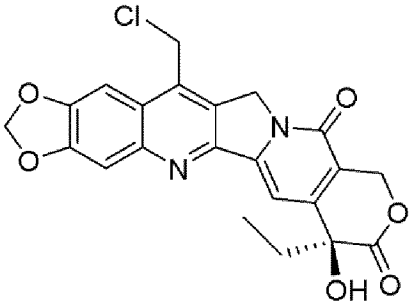
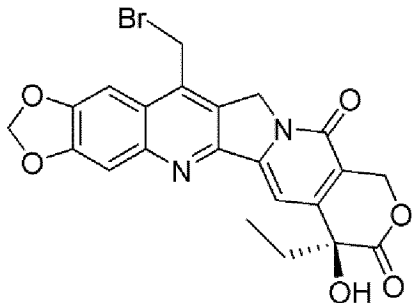
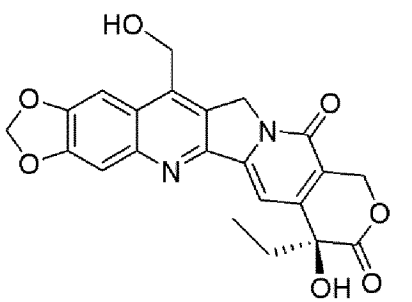
[0788] SN-38 (соединение 1, 76,0 мг, 0,19 ммоль), полученное от MedChemExpress, растворяли в дихлорметане, с последующим добавлением триэтиламина (128 мкл, 0,92 ммоль) и DMAP (2,60 мг, 0,02 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане с

последующим добавлением по каплям ацетилхлорида (15,9 мкл, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным раствором NH_4Cl , водой и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу затем сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния на системе Biotage ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 0-15%) с получением ацетилированного SN-38 (19). МС (m/z) рассчитано 435,15 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, найдено 435,07.

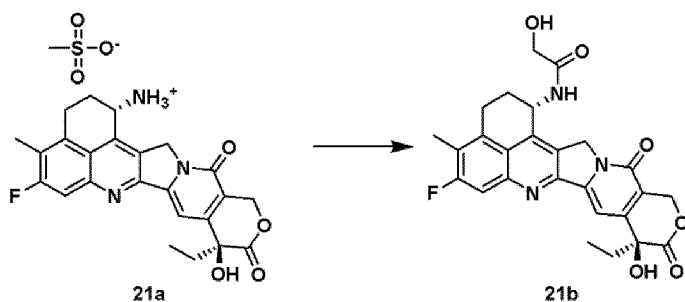
[0789]

Таблица К

Камптотециновые соединения, полученные как описано в настоящей заявке

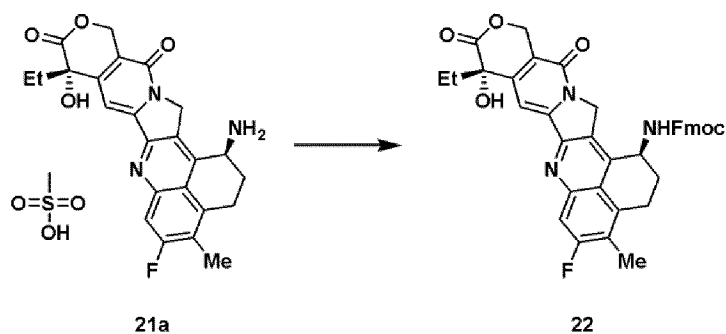
Пр. №	Структура	Исходная точная масса	Рассчитанная МС (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	Наблюдаемая МС (m/z)	t_R
20a		440,077514	441,09	441,02	1,49
20b		484,026999	485,04	484,95	1,53
20c		422,11	423,12	423,04	1,29

[0790] Пример 12



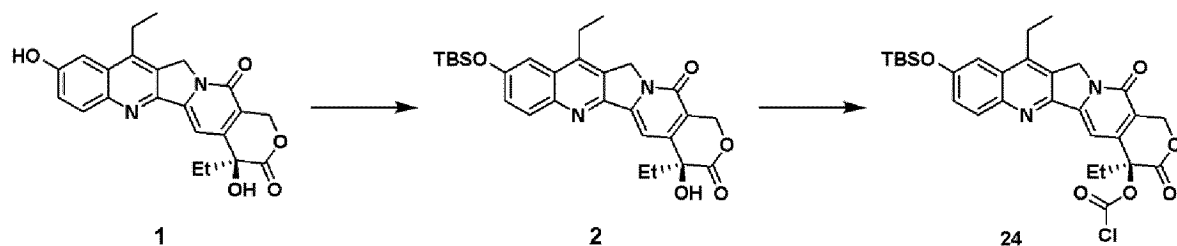
[0791] Экзатекан мезилат (соединение 21a) 20,0 мг, 0,0376 ммоль, полученный от MedChemExpress Cat. №: HY-13631A) суспендировали в безводном DCM (1 мл). Добавляли DIPEA (20,0 мкл, 0,0146 ммоль) с последующим добавлением ацетоксиацетилхлорида (5,0 мкл, 0,046 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем гасили при помощи MeOH и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь снова растворяли в MeOH (1 мл). Добавляли LiOH (20 мг). Наблюдали полное удаление ацетатной защиты. Гасили AcOH. Очищали препаративной ВЭЖХ 10мм 10-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 21b в виде желтого твердого вещества (15,3 мг, 0,0310 ммоль, 82%). ЖХ-МС (Метод А): t_R =1,46 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₂₆H₂₅N₃O₆ 494,17, найдено 494,05.

[0792] ПРИМЕР 13



[0793] Экзатекан мезилат (соединение 21a, 20,0 мг, 0,0376 моль) растворяли в MeCN (1 мл) и NaHCO₃ 0,75M в H₂O. Добавляли Fmoc-OSu (19,0 мг, 0,0564 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов 30 минут. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл), pH доводили до нейтрального и экстрагировали при помощи DCM (3×50 мл). Органическую фазу сушили при помощи MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ 0-5% MeOH в DCM. Полоску, содержащую желаемый продукт, соскребали, фильтровали, промывая 10% MeOH в DCM, и элюент концентрировали в вакууме с получением соединения 22 в виде оранжевого твердого вещества (19,1 мг, 0,0290 ммоль, 77%). ЖХ-МС (Метод А): t_R =2,23 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₃₉H₃₃FN₃O₆ 658,24, найдено 658,09.

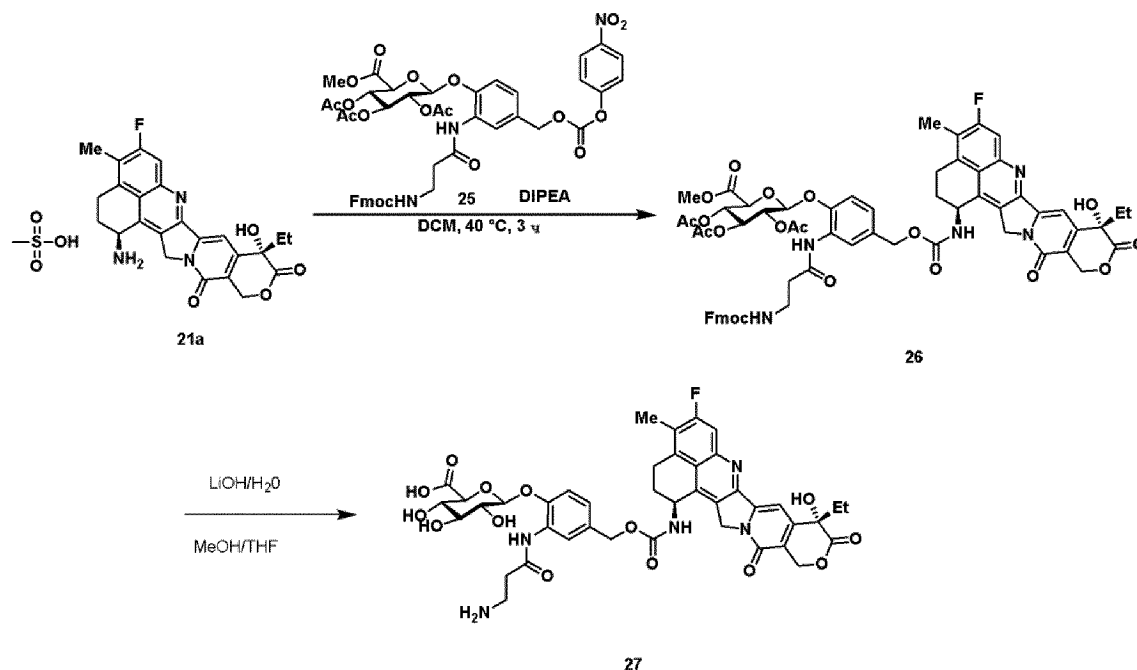
[0794] ПРИМЕР 14



[0795] Соединение 2 (132 мг, 0,260 ммоль), полученное в соответствии с Примером 1, растворяли в 2 мл безводного DCM. Добавляли DMAP (111 мг, 0,911 ммоль). Трифосген (34,8 мг, 0,117 ммоль) растворяли 50 мг/мл в безводном DCM и раствор добавляли по каплям к перемешиваемому реакционному раствору в течение 5 минут. 2 мкл алиquotу реакционного раствора гасили в 98 мкл MeOH разбавителя. Через 15 минут наблюдали почти полную конверсию в Me-карбонат, используя СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь, содержащую соединение 24, использовали непосредственно в реакциях связывания, описанных в настоящей заявке.

Получение соединений Камптотециновое Лекарственное средство-Линкер

[0796] ПРИМЕР 15

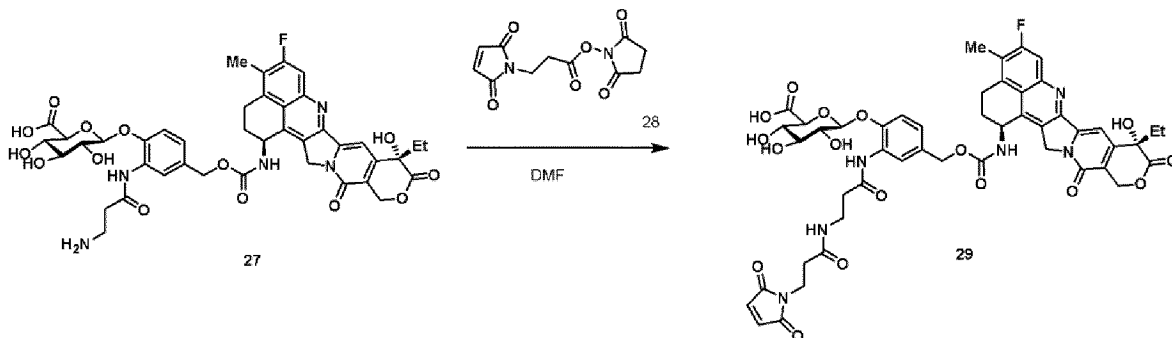


[0797] Экзатекан мезилат (соединение 21a, 5,00 мг, 9,41 мкмоль) растворяли в безводном DCM. Добавляли DIPEA (5,0 мкл, 28 мкмоль) с последующим добавлением соединения 25 (17,2 мг, 18,8 мкмоль), ранее описанного в *Bioconjugate Chem.* (2006) 17: 831–840. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов. Реакцию гасили при помощи MeOH и концентрировали в вакууме. Неочищенную реакционную смесь использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (Метод А): $t_R=2,32$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{63}H_{61}FN_5O_{19}$ 1210,39, найдено 1210,08.

[0798] Неочищенное соединение 26 (9,41 мкмоль) с предыдущей стадии растворяли в THF (1 мл) и 1M LiOH в MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5

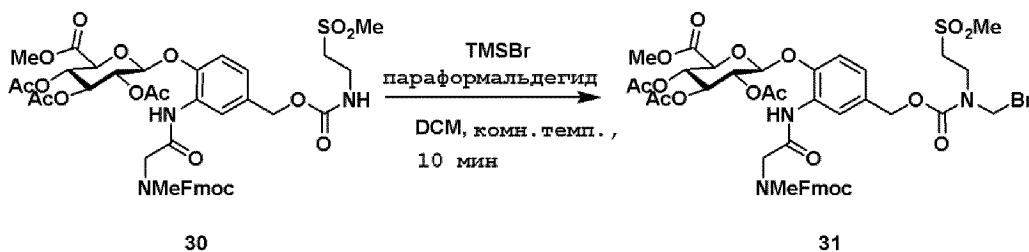
минут, затем добавляли H_2O и перемешивали еще в течение 5 минут. Реакцию гасили AcOH (100 мкл), концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ 21 мм 5-60-95% MeCN в H_2O 0,05% TFA . Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 27 в виде желтого порошка (1,1 мг, 1,3 мкмоль). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,29$ мин; МС (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{FN}_5\text{O}_{14}$ 848,28, найдено 848,03.

[0799] *Пример 16*



[0800] Соединение 27 (1,1 мг, 1,3 мкмоль) растворяли в безводном DMF (0,5 мл). Добавляли DIPEA (1 мкл) с последующим добавлением N -Сукцинимидил 3-Малеимидопропионата (28, 0,63 мг, 2,4 мкмоль), приобретенного у TCI (CAS: 55750-62-4). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили AcOH (10 мкл), затем очищали препаративной ВЭЖХ 10 мм 5-60-95% MeCN в H_2O 0,05% TFA . Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 29 в виде желтого порошка (1,21 мг, 1,21 мкмоль, 93%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,52$ мин; МС (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{48}\text{H}_{48}\text{FN}_6\text{O}_{17}$ 999,31, найдено 999,07.

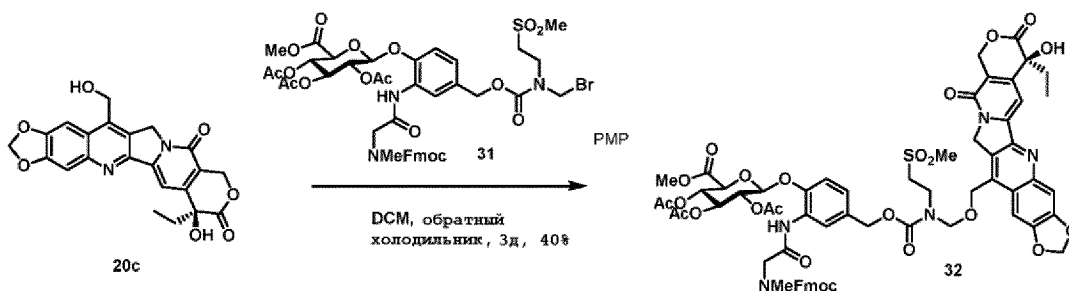
[0801] *ПРИМЕР 17*



[0802] Соединение 30 (210 мг, 0,234 ммоль), полученное как описано в Примерах 21 и 22, растворяли в DCM (3 мл). Добавляли параформальдегид (300-600 мг, xs). При интенсивном перемешивании добавляли TMSBr (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр, промывали DCM (2×3 мл), добавляли толуол (3 мл) для азеотропной перегонки полученной смеси. Концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MeOH разбавитель использовали для наблюдения MeOH гашеного аддукта при помощи СВЭЖХ-МС. ЖХ-МС

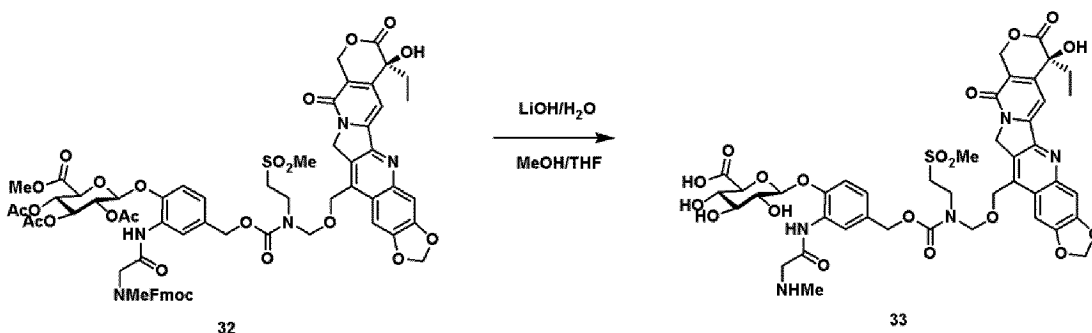
(Метод А): $t_R=2,19$ мин; МС (m/z) $[M+Na]^+$ рассчитано для $C_{44}H_{51}N_3NaO_{18}S$ 964,28, найдено 965,17.

[0803] ПРИМЕР 18



[0804] Соединение 20с (20 мг, 0,047 ммоль), указанное как 7-BAD-MDCPT, 3 раза подвергали азеотропной перегонке с толуолом и сушили в условиях высокого вакуума перед использованием. Неочищенное соединение 31 (231 мг, 0,234 ммоль) из Примера 16 растворяли в безводном DCM и добавляли 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин (PMP, 51,4 мкл, 0,284 ммоль). После добавления основания наблюдали минимальный гидролиз соединения 31 в растворе с использованием метода СВЭЖХ-МС. Раствор соединения 31 добавляли непосредственно в реакционный сосуд с лекарственным средством, затем нагревали при кипячении с обратным холодильником. Соединение 20с только слабо растворимо в DCM. Реакцию отслеживали методом СВЭЖХ-МС на завершение, что требовало нагревания при кипячении с обратным холодильником в течение 3 дней. После этого реакцию гасили при помощи MeOH, концентрировали в вакууме и очищали при помощи FCC Biotage 10G Ultra 0-10% MeOH в DCM. Фракции, содержащие желаемый продукт (соединение 32), концентрировали с получением желтого твердого вещества (50 мг, ~50% масс./масс., 0,019 ммоль, 40%) в виде приблизительно 50% масс./масс. смеси с димеризованным гидролизованным линкером. $t_R=1,46$ мин (общий метод СВЭЖХ); МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{65}H_{66}N_5O_{24}S$ 1332,38, найдено 1332,54.

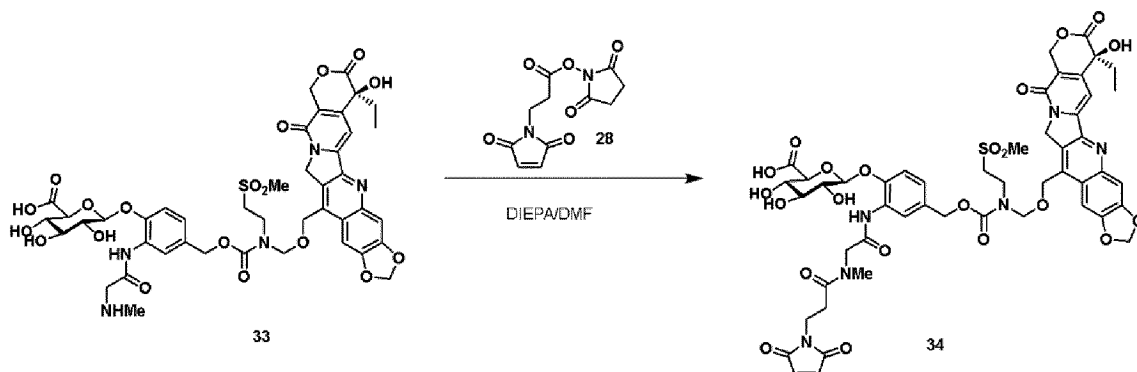
[0805] Пример 19



[0806] Соединение 32 (50 мг, 50% масс./масс., 0,019 ммоль) растворяли в MeOH:THF 1:1 (1 мл). Добавляли LiOH (20 мг, 0,84 ммоль) и перемешивали в течение 60 минут. Добавляли воду (0,5 мл). Наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили AcOH, концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением желаемого

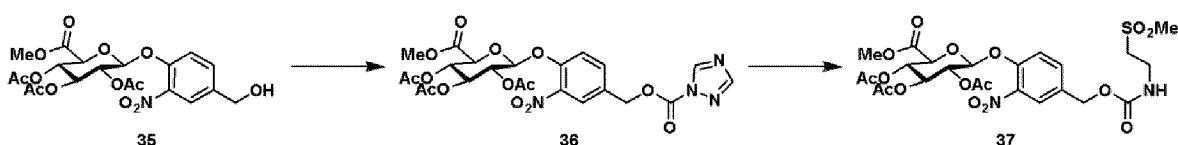
продукта, соединения 33, в виде желтого твердого вещества (5 мг, 0,005 ммоль, 27%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=0,84$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{43}H_{48}N_5O_{19}S$ 970,27, найдено 969,92.

[0807] *Пример 20*



[0808] Соединение 33 (5 мг, 0,005 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл). Добавляли DIPEA (10 мкл) с последующим добавлением N-гидроксисукцинимидного эфира 3-(малеимида)-пропионовой кислоты (28, 4,1 мг, 0,016 ммоль) и перемешивали в течение 45 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили AcOH (20 мкл) и очищали препаративной ВЭЖХ 10 мм Max-RP C12 5-60-95% MeCN в H_2O . Фракции, содержащие желаемый продукт, соединение 34, лиофилизировали с получением желтого порошка (2,33 мг, 2,08 мкмоль, 40,3%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,35$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{50}H_{53}N_6O_{22}S$ 1121,29, найдено 1121,25.

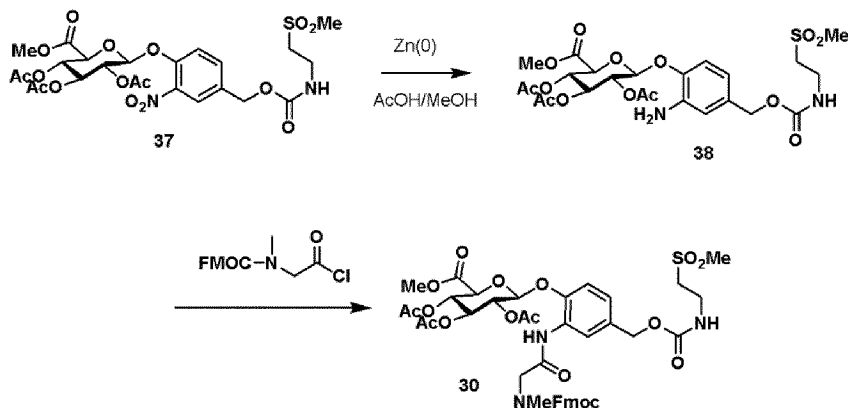
[0809] *ПРИМЕР 21*



[0810] Соединение 35 (2,00 г, 4,12 ммоль), полученное в соответствии с процедурой, описанной в *Bioconjugate Chem.* (2006) 17: 831–840, растворяли в безводном DCM (20 мл). Добавляли DIPEA (3,59 мл, 20,60 ммоль) с последующим добавлением 1,1'-Карбонил-ди-(1,2,4-триазол) (744 мг, 4,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут и реакционную смесь, содержащую соединение 36, использовали на следующей стадии.

[0811] К реакционной смеси, содержащей соединение 36 (4,12 ммоль), добавляли 2-(метилсульфонил)-этанамин (0,61 мл, 6,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией KP-Sil 100G 10-100% EtOAc в Hex. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 37 в виде бесцветного твердого вещества (2,40 г, 3,78 ммоль, 92%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,71$ мин; МС (m/z) $[M+Na]^+$ рассчитано для $C_{24}H_{30}N_2NaO_{16}S$ 657,12, найдено 656,93.

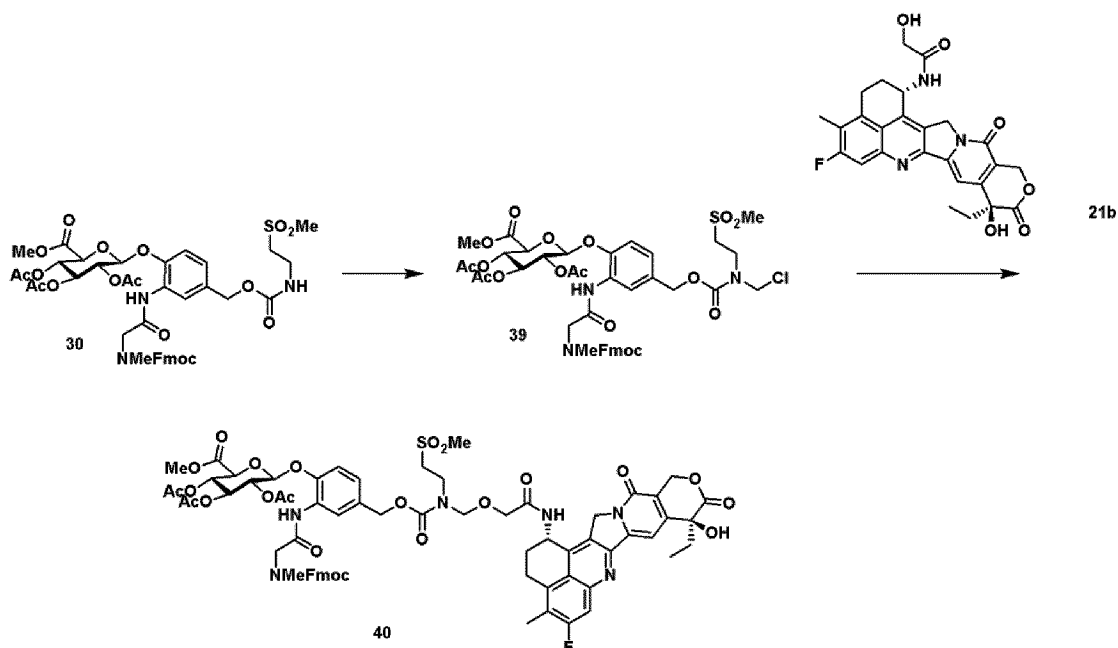
[0812] Пример 22



[0813] Соединение 37 (2,40 г, 3,78 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл). К реакционной смеси добавляли AcOH (10 мл) с последующим добавлением цинковой пыли (7,42 г, 113 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали через диоксид кремния, элюируя 20% MeOH в DCM. Элюент концентрировали и использовали на следующей стадии.

[0814] Неочищенное соединение 38 (3,78 ммоль) растворяли в безводном DCM (10 мл). Добавляли DIPEA (3,30 мл, 18,9 ммоль) с последующим добавлением Fmoc-Sar-Cl (2,50 г, 7,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией KP-Sil 100G 10-100% EtOAc в Hex. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 30 в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС (Метод А): $t_R=2,17$ мин; МС (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{S}$ 898,27, найдено 898,09.

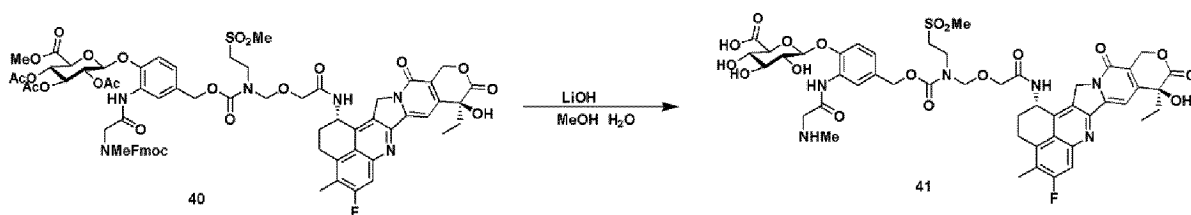
[0815] Пример 23



[0816] Соединение 30 (200 мг, 0,223 ммоль) растворяли в DCM (2 мл). Добавляли параформальдегид (200 мг, 6,68 ммоль) с последующим добавлением TMSCl (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, затем фильтровали, промывали DCM (2 × 2 мл) и добавляли толуол (2 мл) для азеотропной перегонки полученной смеси. Элюент концентрировали с получением белого твердого вещества. Неочищенное соединение 39 was использовали непосредственно на следующей стадии.

[0817] Неочищенное соединение 39 (0,223 ммоль) растворяли в безводном DCM (1 мл). К реакционной смеси добавляли DIPEA (0,047 мл, 0,27 ммоль). Реакционный раствор добавляли непосредственно к твердому соединению 21-b (22 мг, 0,045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 120 минут. Реакцию гасили при помощи MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией 0-10% MeOH в DCM. Фракции, содержащие желаемый продукт и незначительное количество примесей, концентрировали в вакууме с получением соединения 40 в виде белого твердого вещества (30 мг, 80% масс./масс., 0,021 ммоль, 48%). ЖХ-МС (Метод А): t_R =2,25 мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{69}H_{72}FN_6O_{23}S$ 1403,44, найдено 1404,03.

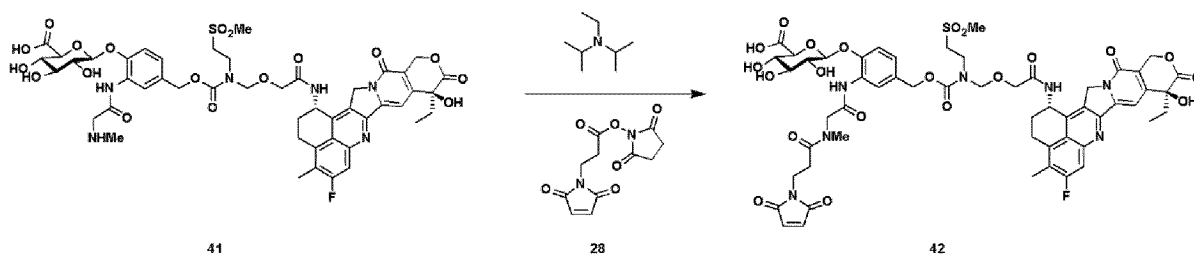
[0818] Пример 24



[0819] Соединение 40 (30 мг, 0,021 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл). К реакционной смеси добавляли LiOH (25 мг, 1,1 ммоль) и реакционную смесь обрабатывали ультразвуком для облегчения растворения. Реакционную смесь перемешивали в течение 10

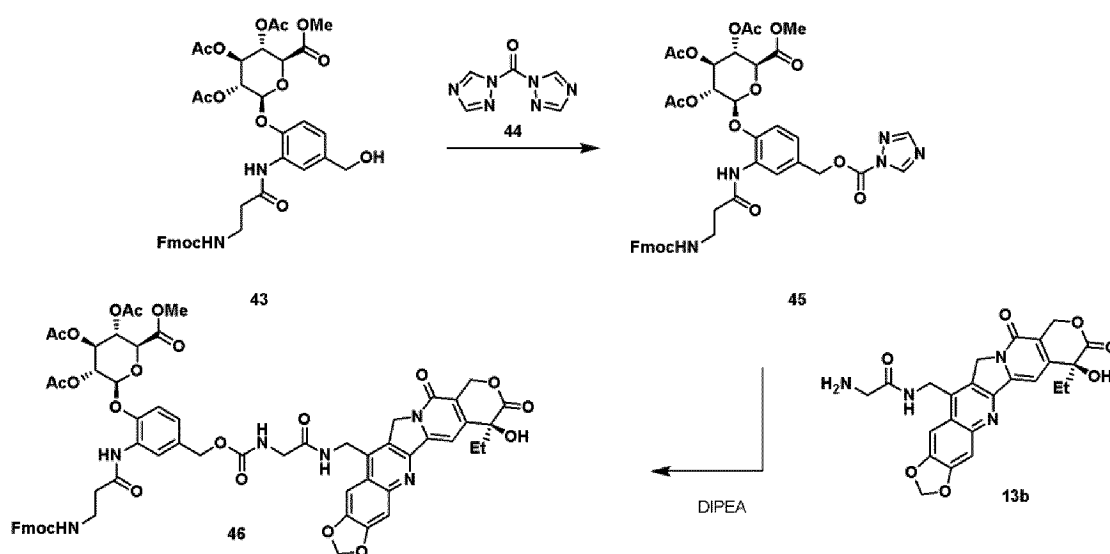
минут затем добавляли H₂O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали еще в течение 20 минут, затем гасили при помощи AcOH. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ 21 мм 5-60-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемый продукт, очищали с получением соединения 41 в виде белого твердого вещества (14,5 мг, 0,0139 ммоль, 65%). ЖХ-МС (Метод А): t_R =1,29 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₄₇H₅₄FN₆O₁₈S 1041,32, найдено 1041,24.

[0820] *Пример 25*



[0821] Соединение 41 (14,5 мг, 0,0139 ммоль) растворяли в безводном DMF (0,5 мл). Добавляли DIPEA (15 мкл, 0,084 ммоль) с последующим добавлением N-гидроксисукцинимидного эфира 3-(maleimido)-пропионовой кислоты (28, 11 мг, 0,042 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 80 минут. Реакцию гасили при помощи AcOH и очищали препаративной ВЭЖХ 10 мм 5-60-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 42 в виде желтого твердого вещества (2,24 мг, 1,88 мкмоль, 13%). ЖХ-МС (Метод А): t_R =1,49 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₅₄H₅₉FN₇O₂₁S 1192,35, найдено 1192,31.

[0822] *Пример 26*

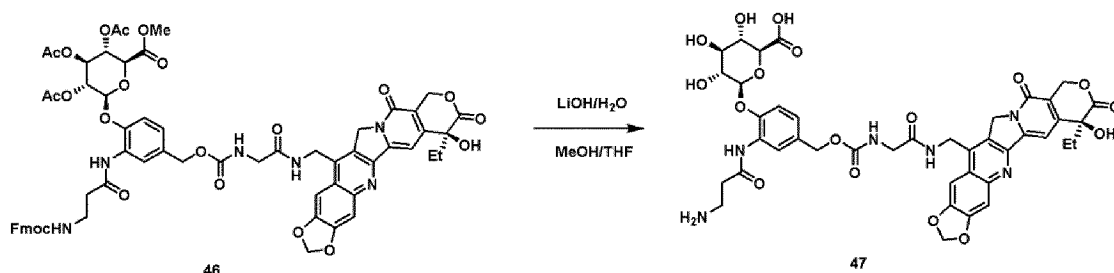


[0823] Соединение 43 (200 мг, 0,267 ммоль), полученное в соответствии с процедурой, описанной в *Bioconjugate Chem.* (2006) 17: 831–840), растворяли в DCM (1 мл).

Добавляли карбонил дитриазол (44, 131,52 мг, 0,801 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали H₂O (3 × 50 мл). Органический слой сушили при помощи MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения 45 в виде белого твердого вещества (209 мг, 0,248 ммоль, 93%). ЖХ-МС (Метод D): t_R =2,07 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₄₁H₄₂N₅O₁₅ 844,27, найдено 844,02. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

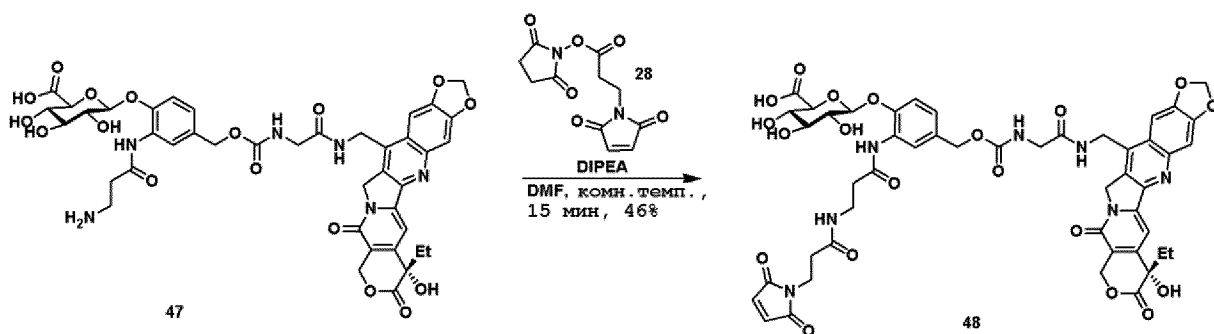
[0824] Соединение 45 (100 мг, 0,119 ммоль) и соединение 13b (18 мг, 0,039 ммоль), указанное как H-Gly-7-MAD-MDCPT, растворяли в DMF (0,5 мл). Добавляли DIPEA (0,1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 15 минут наблюдали приблизительно 50% конверсию в желаемый продукт, соединение 46, с гидролизом соединения 45. Примечание: Соединение 46 и продукт гидролиза имели одинаковое время удерживания по данным СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили AcOH и концентрировали в вакууме, затем очищали колоночной хроматографией 0-5% MeOH в DCM. Фракции, содержащие соединение 46 с примесью 50% соединения 13b, концентрировали с получением белого твердого вещества (46 мг, 50% масс./масс., 0,018 ммоль, 46%). ЖХ-МС (Метод E): t_R =1,32 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₆₃H₆₁N₆O₂₂ 1253,38, найдено 1253,47.

[0825] *Пример 27*



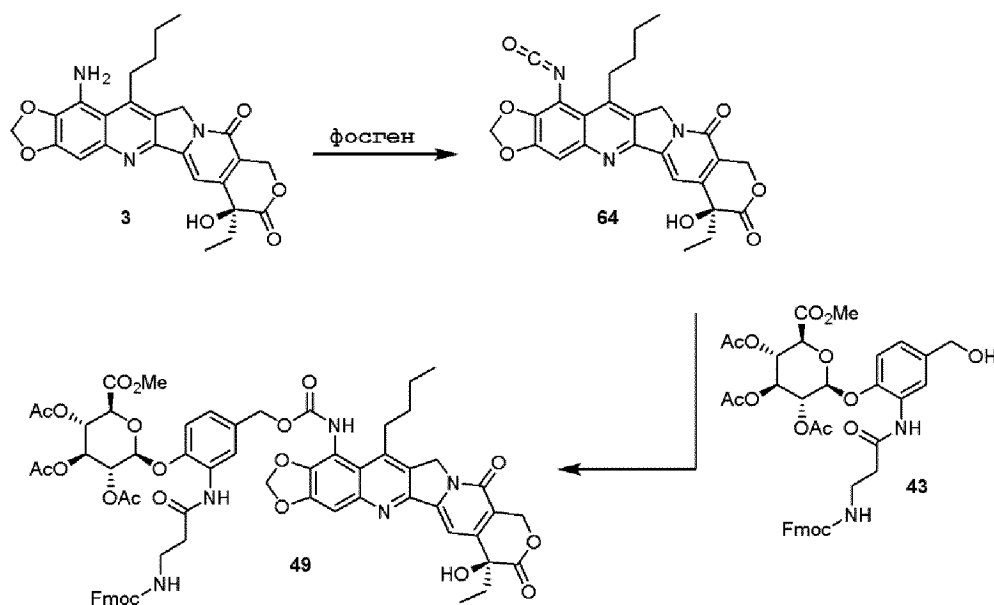
[0826] Соединение 46 (0,018 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл) и THF (0,5 мл). Добавляли LiOH (25 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком для солюбилизации LiOH и перемешивали. Через 10 минут добавляли воду (0,5 мл). Полную конверсию наблюдали с использованием метода СВЭЖХ-МС через 100 минут. Реакцию гасили AcOH (0,2 мл). Реакционную смесь концентрировали, затем очищали препаративной ВЭЖХ с использованием 10 мм Max-RP с градиентом 5-60-95 MeCN в H₂O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемый продукт, соединение 47, концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества (8,4 мг, 9,4 мкмоль, 51%). ЖХ-МС (Метод D): t_R =0,92 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₄₁H₄₃N₆O₁₇ 891,27, найдено 891,06.

[0827] *Пример 28*



[0828] Соединение 47 (8,4 мг, 9,4 мкмоль) растворяли в DMF (0,2 мл). Добавляли N-гидроксисукцинимидный эфир 3-(малеимидо)пропионовой кислоты (28, 7,5 мг, 0,028 ммоль). Добавляли DIPEA (9 мкл, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили AcOH (0,05 мл), очищали препаративной ВЭЖХ 10 мм Max RP C12. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением желтого порошка с 10% примеси. Неочищенный лиофилизированный продукт снова очищали препаративной ВЭЖХ 10 мм Max-RP C12. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 48 в виде желтого твердого вещества (1,33 мг, 1,28 мкмоль, 13,5%). ЖХ-МС (Метод D): $t_R=1,08$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{48}H_{48}N_7O_{20}$ 1042,30, найдено 1042,19.

[0829] Пример 29

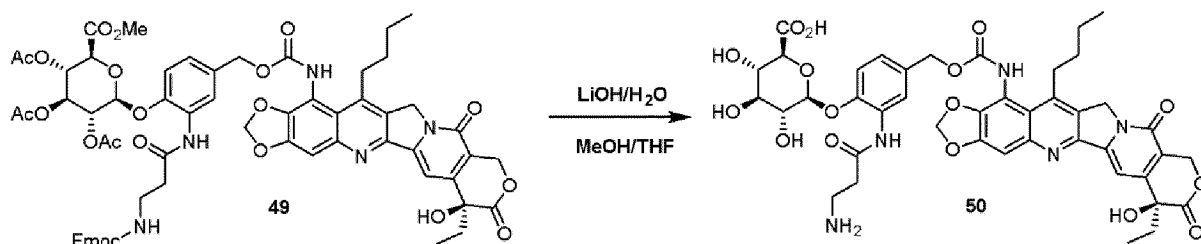


[0830] В высушенную пламенем колбу загружали соединение 3 (30 мг, 65 мкмоль) и продували N_2 . Добавляли безводный DCM (3,25 мл) с последующим добавлением фосгена (20% в толуоле, 1,2 мл). Реакционный сосуд закрывали крышкой и перемешивали в течение 24 ч. Образование изоцианата подтверждали разбрызгиванием реакционной смеси в MeOH и наблюдая метилкарбаматный аддукт. ЖХ-МС (Метод A): $t_R=1,58$ мин, MS m/z (ES+) найдено 522,32. Реакционную смесь перемешивали досуха под потоком N_2 , помещали в условия высокого вакуума на 1 ч с получением соединения 64, которое использовали далее

без дополнительной очистки.

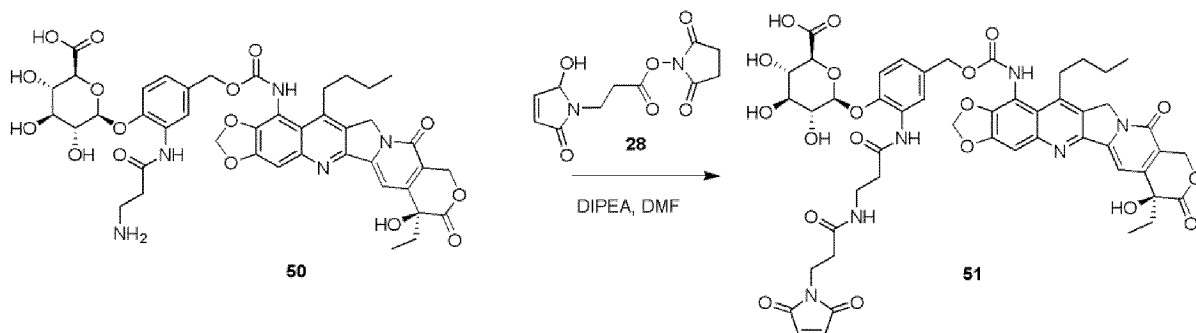
[0831] Соединение 43 (103 мг, 138 мкмоль), полученное в соответствии с процедурой, описанной в *Bioconjugate Chem.* (2006) 17: 831–840, солюбилизировали в безводном DMF (1,5 мл) и добавляли в колбу, содержащую соединение 64 (32 мг, 65 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали под потоком N_2 в течение 24 ч, затем концентрировали в вакууме досуха. Неочищенную смесь загружали на 1 мМ пластину хроматотрона и элюировали смесью DCM/MeOH (1%, 2%, 3% MeOH градиент) с получением соединения 49 (25 мг, 31%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=2,23$ мин; МС (m/z) рассчитано 1238,22 ($M+H$)⁺, найдено 1238,40.

[0832] *Пример 30*



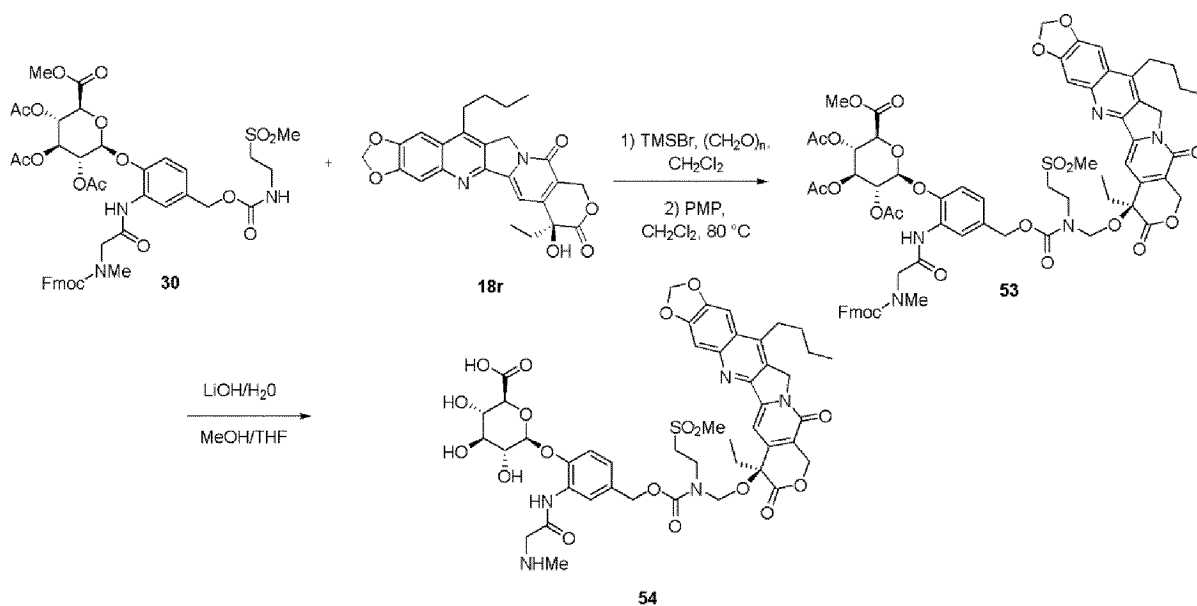
[0833] Соединение 49 (3, 41 мг, 33 мкмоль) солюбилизировали в MeOH (1,1 мл) и THF (1,1 мл), затем охлаждали до 0°C. LiOH моногидрат (14 мг, 333 мкмоль) поглощали в H_2O (1,1 мл), затем добавляли к реакционной смеси по каплям при перемешивании. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и реакцию останавливали через 4,5 ч. MeOH и THF удаляли в вакууме, добавляли DMSO для солюбилизации, затем реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 50 (9 мг, 31%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,16$ мин; MS m/z (ES⁺) найдено 876,23.

[0834] *Пример 31*



[0835] N-гидроксисукцинимидный эфир 3-(малеимида)пропионовой кислоты (28) растворяли в безводном DMF и добавляли к соединению 50 до конечной концентрации 30 мМ с последующим добавлением DIPEA. Реакцию отслеживали методом ЖХ-МС. После завершения раствор нейтрализовали уксусной кислотой, концентрировали и затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 51. ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,36$ мин, МС (m/z) рассчитано 1026,96 ($M+H$)⁺, найдено 1027,21.

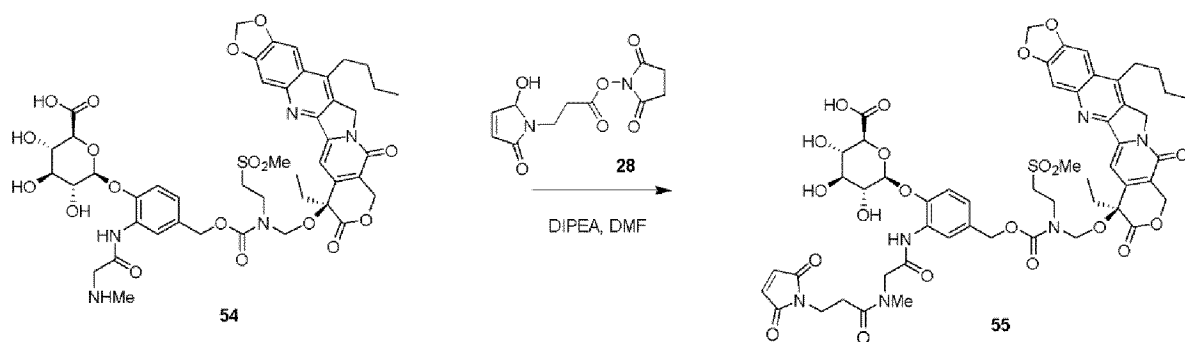
[0836] *ПРИМЕР 32*



[0837] В высушенной в печи колбе соединение 30 (162 мг, 180 мкмоль), полученное как описано в Примере 21, растворяли в безводном дихлорметане (1 мл) с последующим добавлением параформальдегида (10,8 мг, 0,36 ммоль) и TMSBr (250 мкл, 1,40 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, отслеживая реакцию при гашении метанолом и наблюдая образование метанольного аддукта с использованием метода ЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали, промывали безводным толуолом и дихлорметаном и сушили в вакууме в течение 3 циклов с получением неочищенного продукта, который использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Неочищенное соединение снова растворяли в безводном дихлорметане и добавляли к соединению 18r (32,3 мг, 72 мкмоль), полученному в соответствии с процедурой, описанной в *Bioconjugate Chem.* (2009) 20: 1242-1250, с последующим добавлением 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидина (PMP, 200 мкл, 0,96 ммоль). Реакционный сосуд закрывали крышкой, нагревали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 2 ч и реакцию отслеживали методом ЖХ-МС. После завершения растворитель удаляли и очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта, соединения 53. МС (m/z) рассчитано 1358,39 ($M+H$)⁺, найдено 1358,03.

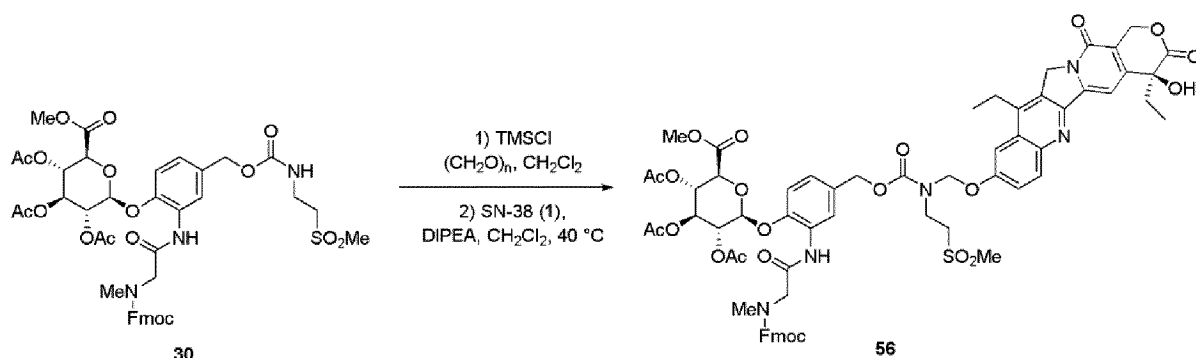
[0838] Неочищенное соединение 53 растворяли в MeOH и THF и охлаждали до 0°C. К реакционной смеси медленно добавляли LiOH в H₂O до конечной концентрации 10 mM. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и реакцию отслеживали методом ЖХ-МС. После завершения раствор нейтрализовали уксусной кислотой, концентрировали и затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 54. МС (m/z) рассчитано 996,01 ($M+H$)⁺, найдено 996,36.

[0839] *Пример 33*



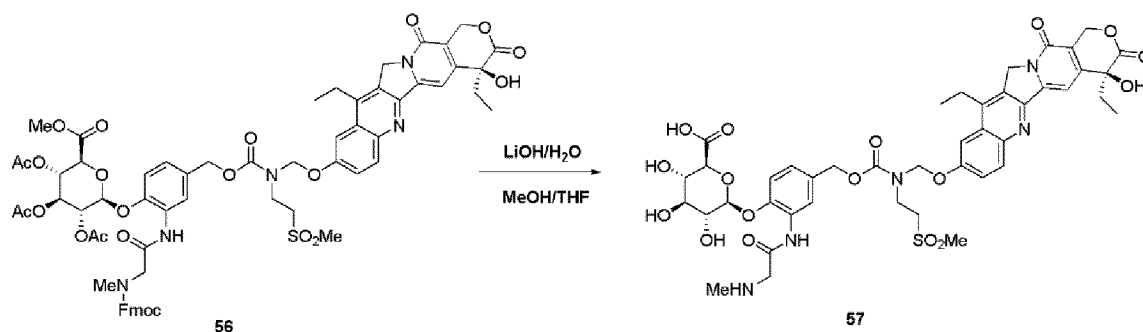
[0840] N-гидроксисукцинимидный эфир 3-(Малеимида)пропионовой кислоты (28) растворяли в безводном DMF и добавляли к соединению 54 до конечной концентрации 30 мМ с последующим добавлением DIPEA. Реакцию отслеживали методом ЖХ-МС. После завершения раствор нейтрализовали уксусной кислотой, концентрировали и затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 55. ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,75$ мин, МС (m/z) рассчитано 1147,13 (M+H)⁺, найдено 1147,02.

[0841] ПРИМЕР 34



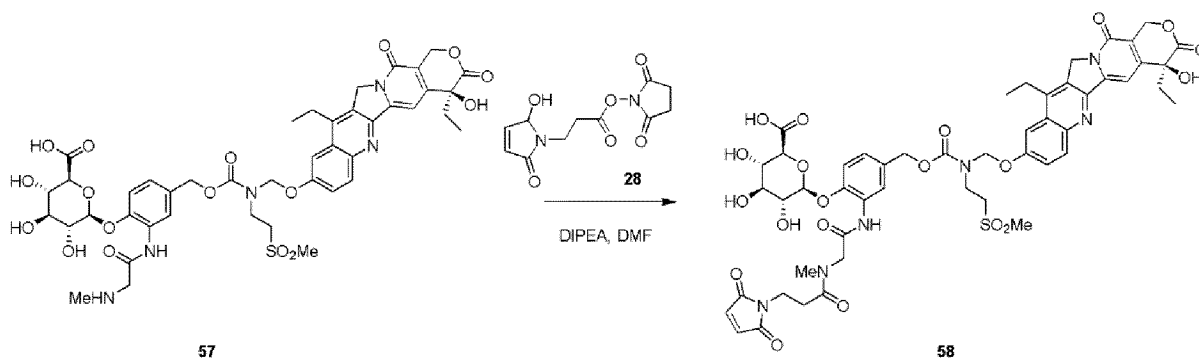
[0842] В высушенной в печи колбе соединение 30 (1235 мг, 1,38 ммоль), полученное как описано в Пример 21, растворяли в безводном дихлорметане (5 мл), с последующим добавлением параформальдегида (13,8 мг, 0,46 ммоль) и TMSCl (1,0 мл, 7,88 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, отслеживая реакцию при гашении метанолом и наблюдая образование метанольного аддукта с использованием метода ЖХ-МС. МС (m/z) рассчитано для метанольного аддукта 942,29 (M+H)⁺, найдено 942,28. Реакционную смесь фильтровали, промывали безводным толуолом и дихлорметаном и сушили в вакууме в течение 3 циклов. Неочищенный продукт растворяли в безводном дихлорметане (6 мл) и DIPEA (359 мкл, 2,06 ммоль) и добавляли в колбу, содержащую SN-38 (соединение 1, 90 мг, 0,23 ммоль). Реакционный сосуд закрывали крышкой и перемешивали при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния на системе Biotage (CH₂Cl₂/MeOH, 0-10%) с получением соединения 56. МС (m/z) рассчитано 1302,40 (M+H)⁺, найдено 1302,36.

[0843] Пример 35



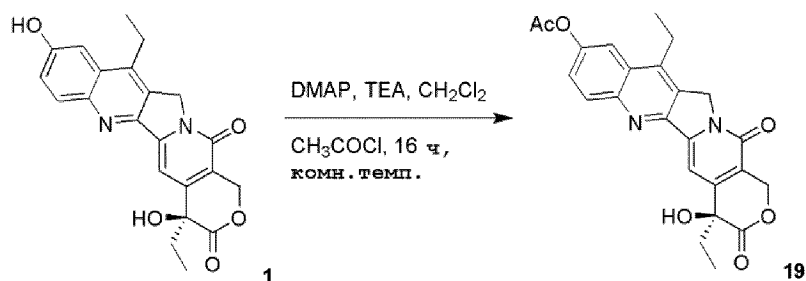
[0844] Соединение 56 (282,6 мг, 0,22 ммоль) растворяли в THF и MeOH и охлаждали до 0°C на ледяной бане. LiOH (91,1 мг, 2,17 ммоль) растворяли в H₂O и добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и реакция завершалась через 45 мин. Реакционную смесь нейтрализовали уксусной кислотой, концентрировали и сразу очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 57.

[0845] *Пример 36*



[0846] N-гидроксисукцинимидный эфир 3-малеимидо)пропионовой кислоты (28) растворяли в DMF и DIPEA и добавляли к соединению 57. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч вплоть до завершения реакции, которую отслеживали методом ЖХ-МС. Реакционную смесь нейтрализовали уксусной кислотой и сразу очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 58. ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,40$ мин; МС (m/z) рассчитано 1091,31 (M+H)⁺, найдено 1091,47.

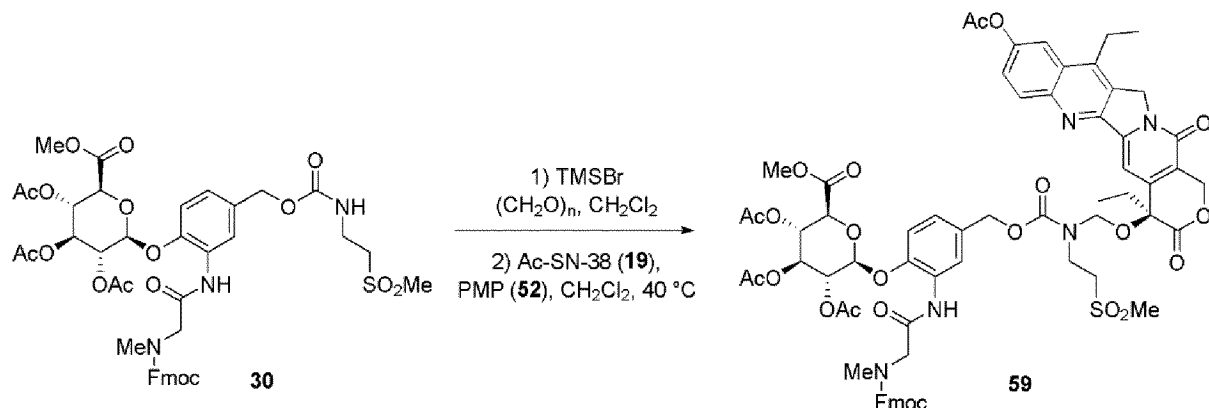
[0847] *ПРИМЕР 37*



[0848] SN-38 (1, 76,0 мг, 0,19 ммоль, приобретенный у MedChemExpress) растворяли в дихлорметане с последующим добавлением триэтиламина (128 мкл, 0,92 ммоль) и DMAP (2,60 мг, 0,02 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане с последующим добавлением по каплям ацетилхлорида (15,9 мкл, 0,22 ммоль). Реакционную смесь

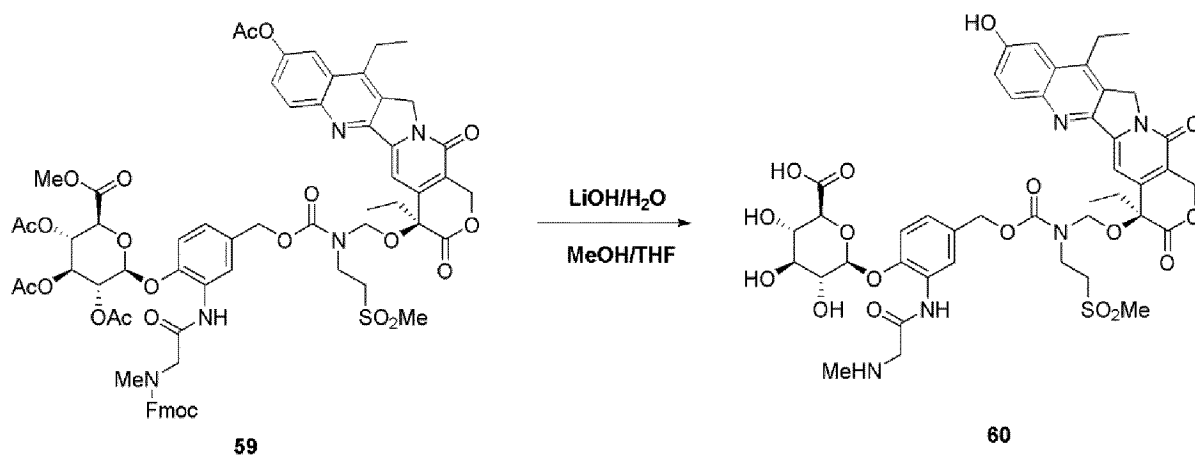
перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным раствором NH_4Cl , водой и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу затем сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния на системе Biotage ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 0-15%) с получением соединения 19 (Ac-SN-38). МС (m/z) рассчитано 435,15 ($\text{M}+\text{H}^+$), найдено 435,07.

[0849] *Пример 38*

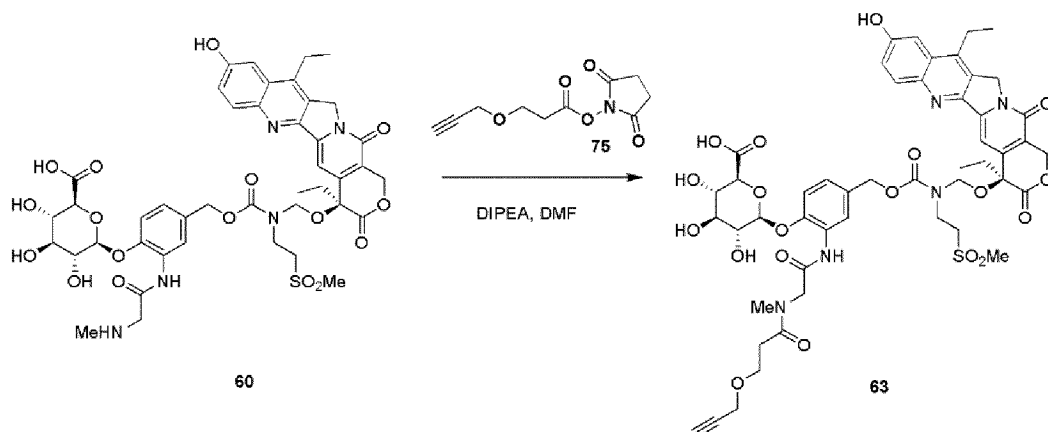


[0850] В высушенной в печи колбе Соединение 30 (1,12 г, 1,24 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (5 мл) с последующим добавлением параформальдегида (12,4 мг, 0,41 ммоль) и TMSBr (300 мкл, 1,68 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, отслеживая реакцию при гашении метанолом и наблюдая образование метанольного аддукта с использованием метода ЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали, промывали безводным толуолом и дихлорметаном и сушили в вакууме в течение 3 циклов. Неочищенный продукт растворяли в безводном дихлорметане и добавляли к соединению 19 (90,0 мг, 0,21 ммоль) с последующим добавлением 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидина (3,90 мл, 1,86 ммоль). Реакционный сосуд закрывали крышкой и перемешивали при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния на системе Biotage ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 0-10%) с получением соединения 59. МС (m/z) рассчитано 1344,41 ($\text{M}+\text{H}^+$), найдено 1344,46.

[0851] *Пример 39*

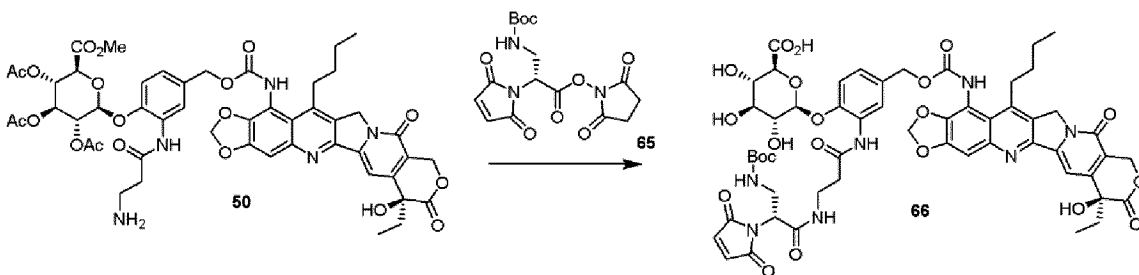


[0856] ПРИМЕР 41



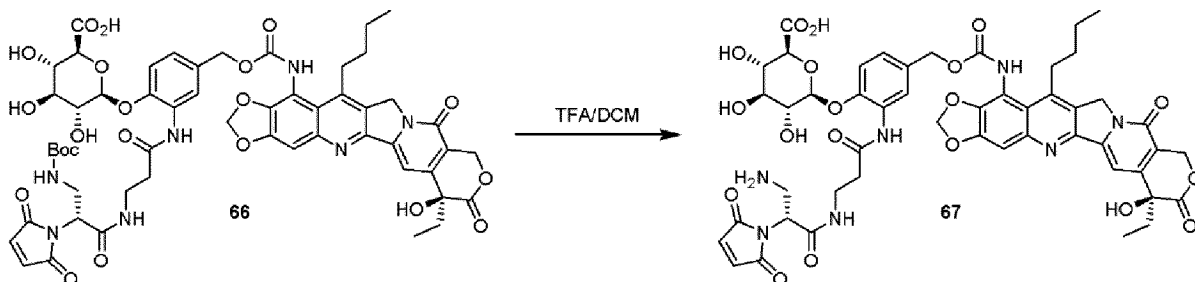
[0857] Соединение 63 получали в соответствии с процедурой Примера 37. ЖХ-МС (Метод А); $t_R=1,44$ мин; МС (m/z) рассчитано 1050,06 ($M+H$)⁺, найдено 1050.

[0858] Пример 42



[0859] Соединение 65 (6 мг, 16 мкмоль), указанное как mDPR(Boc)-OSu, полученное в соответствии с процедурой, описанной в *Nature Biotechnology* (2014) 32: 1059-1065), растворяли в безводном DMF (0,25 мл) и добавляли к колбу, содержащую соединение 50 (9 мг, 10 мкмоль), полученное в соответствии с процедурой, описанной в Примере 30. Реакционную смесь перемешивали при добавлении DIPEA (9 мкл), и реакция завершалась через 1,5 ч. Реакционную смесь затем гасили AcOH (9 мкл), разбавляли в DMSO, затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 66 (7 мг, 61%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,57$ мин; MS m/z (ES⁺) найдено 1143,51.

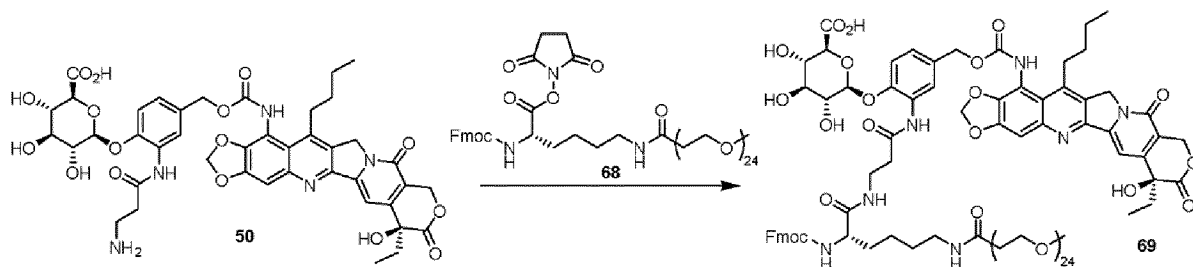
[0860] Пример 43



[0861] Соединение 66 (7 мг, 6 мкмоль) перемешивали при 0°C в безводном DCM (0,54 мл) с последующим добавлением по каплям TFA (0,06 мл). Реакция завершалась через 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли в DMSO, DCM удаляли в вакууме, затем очищали

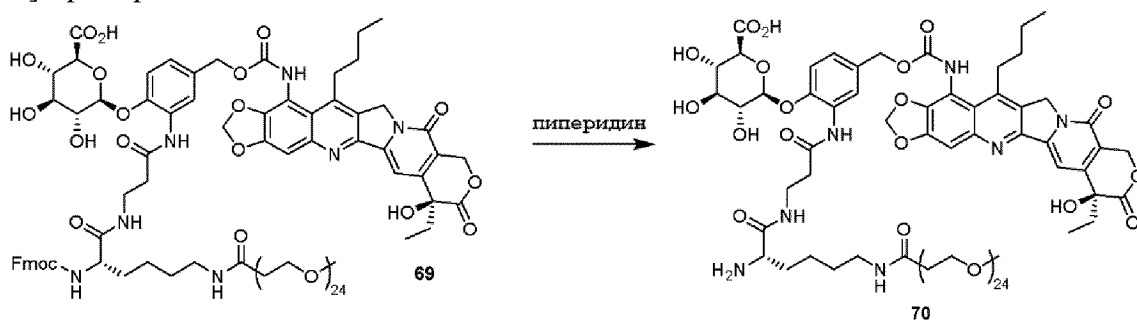
препаративной ВЭЖХ с получением соединения 67 (4 мг, 64%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,18$ мин; MS m/z (ES⁺) найдено 1041,22.

[0862] *Пример 44*



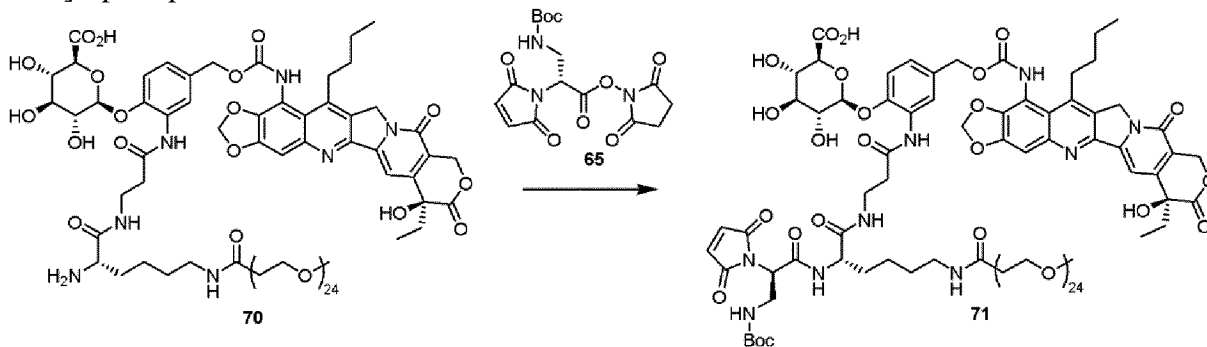
[0863] Соединение 68 (86 мг, 56 мкмоль), указанное как Fmoc-Lys(PEG24)-OSu и полученное в соответствии с процедурой WO 2017165851, поглощали в безводный DMF (0,93 мл) и добавляли в колбу, содержащую соединение 50 (32 мг, 37 мкмоль), полученное в соответствии с процедурой, описанной в Примере 30. Добавляли DIPEA (32 мкл), реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли в DMSO и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 69 (25 мг, 29%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,68$ мин; MS m/z (ES⁺) найдено 1163,50 ($\frac{1}{2}$ mass).

[0864] *Пример 45*



[0865] Соединение 69 (10, 25 мг, 11 мкмоль) поглощали в 20% раствор пиперидина в DMF (0,55 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли в DMSO и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 70 (22 мг, 95%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,31$ мин, MS m/z (ES⁺) найдено 1052,41 ($\frac{1}{2}$ mass).

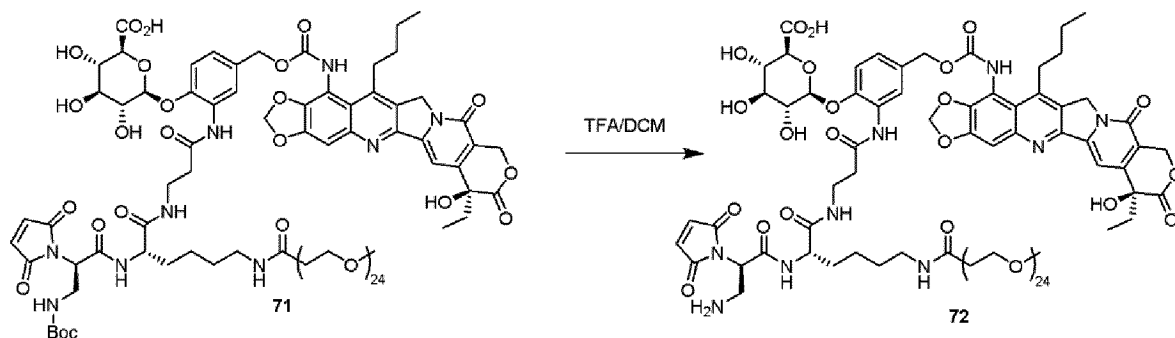
[0866] *Пример 46*



[0867] Соединение 65 (8 мг, 21 мкмоль), указанное как mDPr(Boc)-Osu, сольбилизировали в DMF (0,2 мл) затем переносили в колбу, содержащую соединение 70

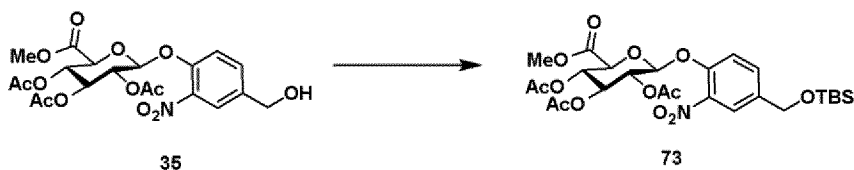
(11, 22 мг, 10 мкмоль), с последующим добавлением DIPEA (9 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, гасили AcOH (9 мкл), разбавляли в DMSO и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 71 (12 мг, 51%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,58$ мин; MS m/z (ES⁺) найдено 1185,52 ($\frac{1}{2}$ mass).

[0868] *Пример 47*



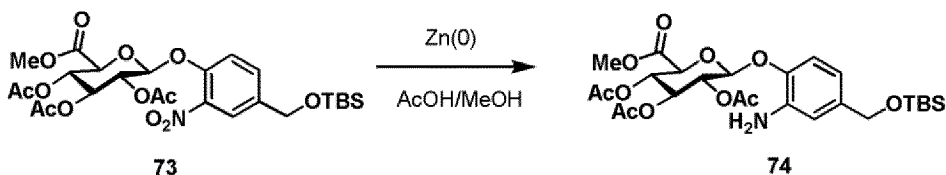
[0869] Соединение 71 солибилизировали в безводном DCM (0,45 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли TFA (0,05 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем разбавляли DMSO, DCM удаляли в вакууме, затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 72 (10 мг, 88%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,32$ мин; MS m/z (ES⁺) найдено 1135,85 ($\frac{1}{2}$ mass).

[0870] *ПРИМЕР 48*



[0871] Соединение 35 (660 мг, 1,36 ммоль), полученное в соответствии с процедурой, описанной в *Bioconjugate Chem.* (2006) 17: 831–840, растворяли в DCM (5 мл). Добавляли DIPEA (0,71 мл, 4,1 ммоль) с последующим медленным добавлением TBSOTf (0,34 мл, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, гасили при помощи MeOH и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией 25G KP-Sil 10-80% EtOAc в Hex. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 73 в виде бесцветного твердого вещества (731 мг, 1,22 ммоль, 90%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=2,44$ мин; MC (m/z) $[M+Na]^+$ рассчитано для $C_{26}H_{37}NNaO_{13}Si$ 622,19, найдено 622,10.

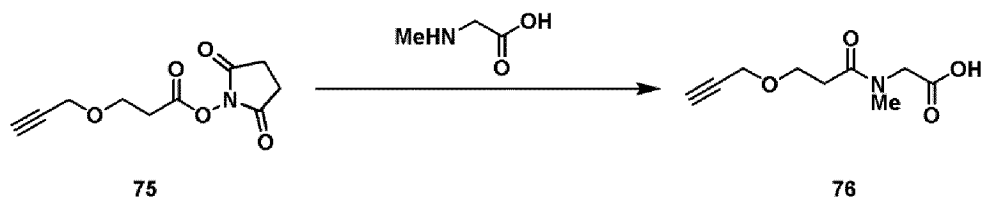
[0872] *Пример 49*



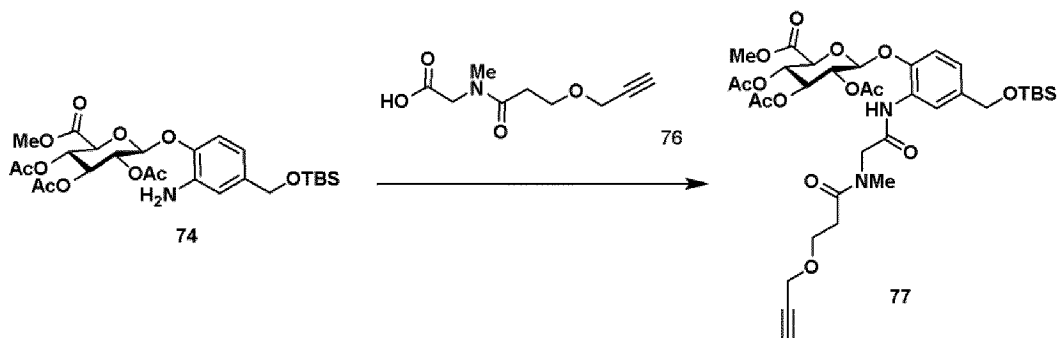
[0873] Соединение 73 (731 мг, 1,22 ммоль) растворяли в 5:1 MeOH:AcOH (10 мл). К

реакционной смеси добавляли цинковую пыль (2,39 г, 36,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем фильтровали через слой целита и промывали при помощи MeOH. Элюент концентрировали и очищали колоночной хроматографией 25G KP-Sil 10-100% EtOAc в Hex. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали с получением соединения 74 в виде бесцветного твердого вещества (693 мг, 1,22 ммоль, 99%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=2,40$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{26}H_{40}NO_{11}Si$ 570,24, найдено 571,08.

[0874] *Пример 50*



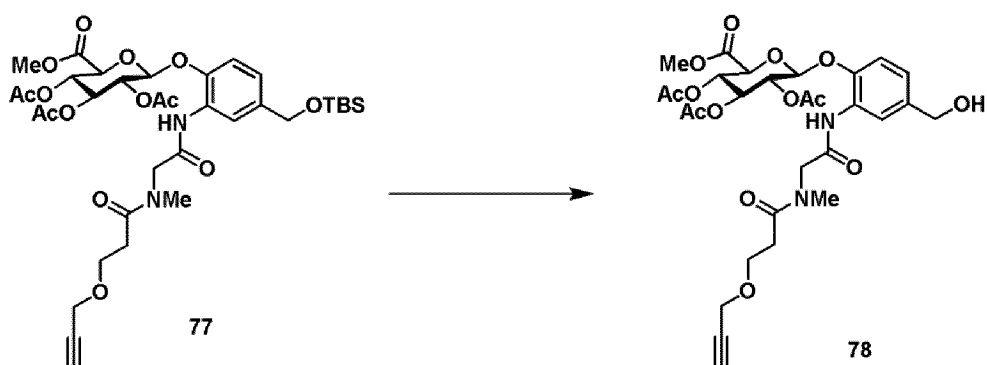
[0875] Соединение 75 (1,05 г, 4,66 ммоль), указанное как PropargOPr и полученное от Click Chemistry Tools (CAS:1174157-65-3), растворяли в DMF (10 мл). Добавляли H-Sar-OH (831 мг, 9,33 ммоль), который представляет собой N-метил глицин, и DIPEA (2,4 мл, 14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут, гасили при помощи AcOH и очищали препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали с получением соединения 76 в виде бесцветного твердого вещества (821,3 мг, 4,12 ммоль, 88%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=0,81$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_9H_{14}NO_4$ 200,09, найдено 199,72.



[0876] *Пример 51*

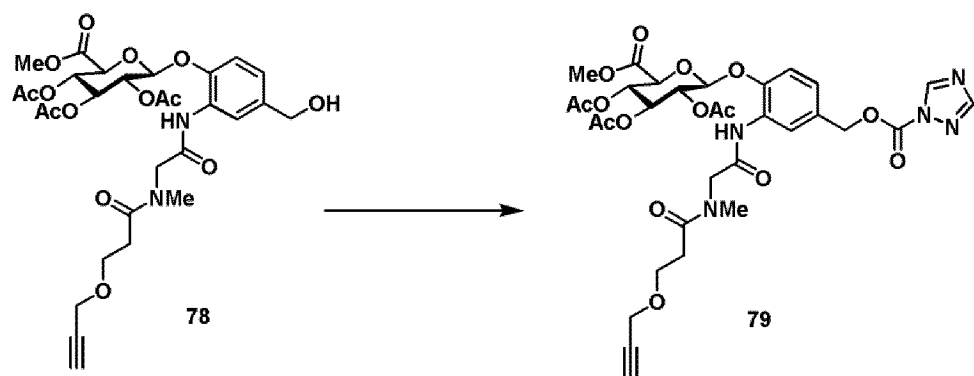
[0877] Соединение 74 (636 мг, 1,22 ммоль) из Примера 49 растворяли в DMF (5 мл). К реакционной смеси добавляли DIPEA (1,06 мл, 6,08 ммоль), соединение 76 (727 мг, 3,65 ммоль) из Примера 50 и HATU (1,38 г, 3,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут, затем разбавляли в EtOAc (200 мл), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (200 мл) и H_2O (2×200 мл). Органическую часть сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией 10-80% EtOAc в Hex. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали с получением соединения 77 в виде бесцветного твердого вещества (823 мг, 1,10 ммоль, 90%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=2,34$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{35}H_{51}N_2O_{14}Si$ 751,31, найдено 751,22.

[0878] Пример 52



[0879] Соединение 77 (823 мг, 1,10 ммоль) растворяли в 1:1:1 THF:H₂O:AcOH и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли EtOAc (200 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3 × 200 мл), сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения 78 в виде бесцветного твердого вещества (601 мг, 0,944 ммоль, 86%). ЖХ-МС (Метод А): t_R =1,55 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₂₉H₃₇N₂O₁₄ 637,22, найдено 637,04.

[0880] Пример 53



[0881] Соединение 78 (300 мг, 0,47 ммоль) растворяли в DCM (2 мл). Добавляли 1,1'-карбонил-ди-(1,2,4-триазол) (232 мг, 1,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем разбавляли в EtOAc (50 мл), промывали H₂O (3 × 50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения 79 в виде бесцветного твердого вещества (340 мг, 0,465 ммоль, 99%), которое использовали на следующих стадиях без очистки. ЖХ-МС (Метод А): t_R =1,68 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₃₂H₃₈N₅O₁₅ 732,24, найдено 732,11.

[0882] Пример 54



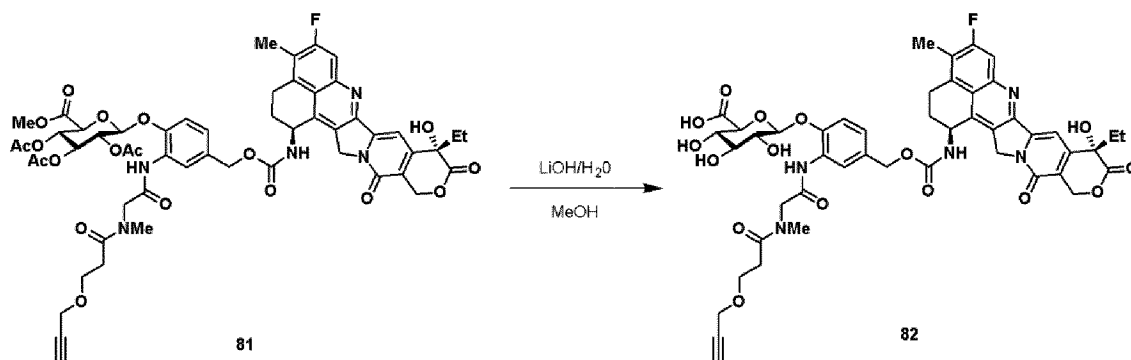
80

81



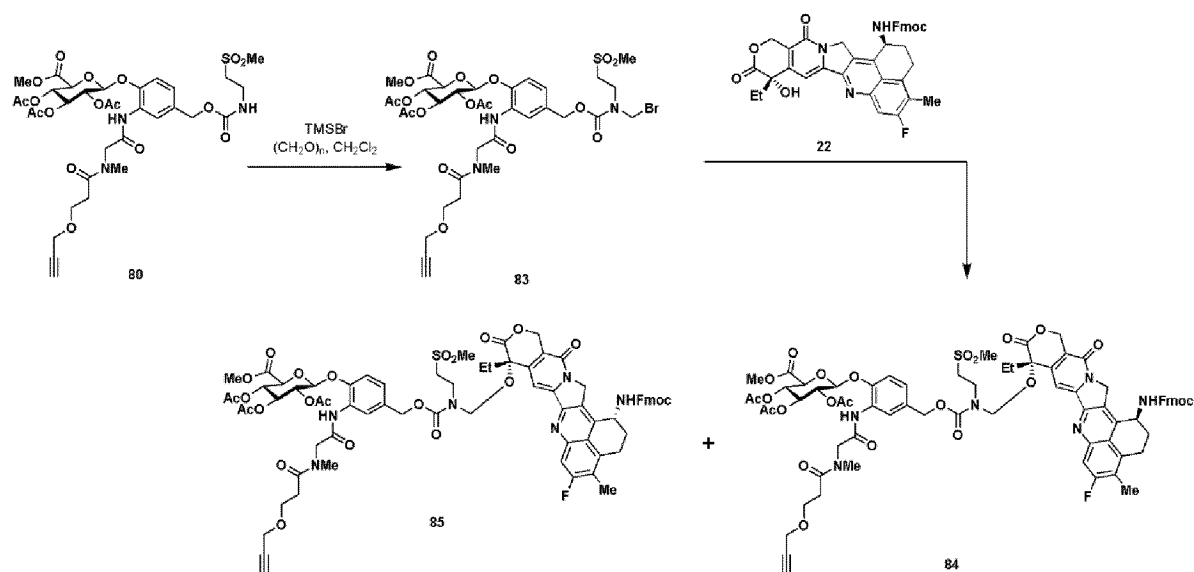
81

[0886] *Пример 56*



[0887] Соединение 81 (1,4 мг, 1,3 мкмоль) растворяли в MeOH (0,5 мл). Добавляли LiOH (5 мг, 0,209 ммоль) и реакционную смесь обрабатывали ультразвуком, способствуя растворению, и перемешивали в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли H₂O (0,5 мл) и перемешивали в течение 5 минут, затем гасили при помощи AcOH и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ 10 мм 5-95% MeCN в H₂O. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 82 в виде желтого порошка (0,7 мг, 0,7 мкмоль, 57%). ЖХ-МС (Метод А): t_R =1,62 мин. МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₄₇H₄₉FN₅O₁₆ 958,32, найдено 958,62.

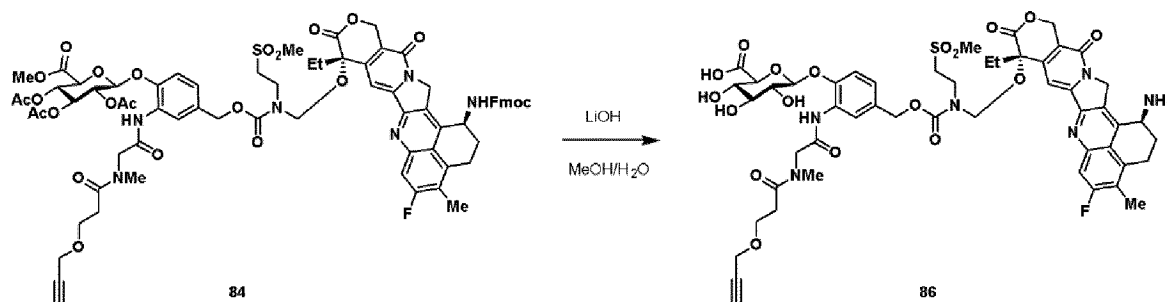
[0888] *Пример 57*



[0889] Соединение 80 (50,0 мг, 0,0636 ммоль) растворяли в DCM (1 мл). К реакционной смеси добавляли параформальдегид (100 мг, 3,3 ммоль) с последующим добавлением TMSBr (21 мкл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Аликвоту гасили в MeOH и полную конверсию в MeOH аддукт наблюдали с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали через 0,45 мкм PTFE фильтр, промывали DCM (2 × 2 мл), и добавляли толуол (2 мл) для азеотропной перегонки полученной смеси. Элюент концентрировали с получением соединения 83 в виде

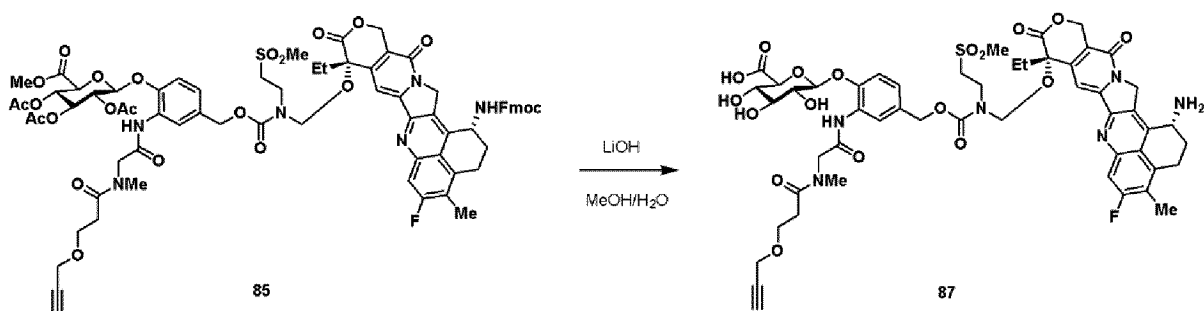
бесцветного твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

[0890] Соединение 83 (0,0636 ммоль) растворяли в безводном DCM (0,5 мл). К реакционной смеси добавляли 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин (21 мкл, 0,11 ммоль) и реакционный раствор добавляли непосредственно к твердому веществу, представляющему собой соединение 22 (12,0 мг, 0,0183 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч, в этот момент наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили при помощи АсОН, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ 21 мм 10-95% MeCN в H₂O. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали с получением соединения 84 в виде желтого твердого вещества (5,4 мг, 3,7 мкмоль, 20%). ЖХ-МС (Метод А): t_R =2,30 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₇₃H₇₆FN₆O₂₃S 1455,47, найдено 1455,43. Фракции, содержащие наблюдаемый продукт, который, как предполагали, являлся продуктом эпитермизации FMOC-защищенного амина экзатекана, концентрировали в вакууме с получением соединения 85 в виде желтого твердого вещества (2,1 мг, 1,4 мкмоль, 8%). ЖХ-МС (Метод А): t_R =2,33 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₇₃H₇₆FN₆O₂₃S 1455,47, найдено 1455,63.



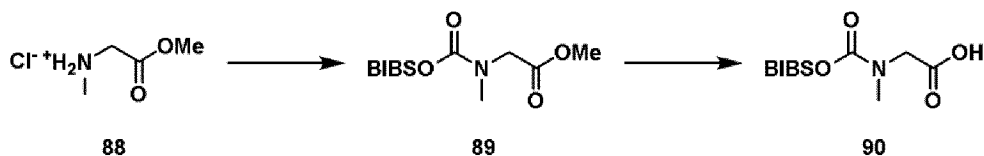
[0891] Соединение 84 (5,4 мг, 3,7 мкмоль) растворяли в MeOH (1 мл). Добавляли LiOH (25 мг) и реакционную смесь обрабатывали ультразвуком для облегчения растворения. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут и добавляли H₂O (1 мл) и перемешивали еще в течение 20 минут. Реакцию гасили при помощи АсОН, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ 10 мм 5-60-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 86 в виде желтого порошка (1,96 мг, 1,79 мкмоль, 48%). ЖХ-МС (Метод А): t_R =1,22 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₅₁H₅₈FN₆O₁₈S 1093,35, найдено 1093,56.

[0892] Пример 58



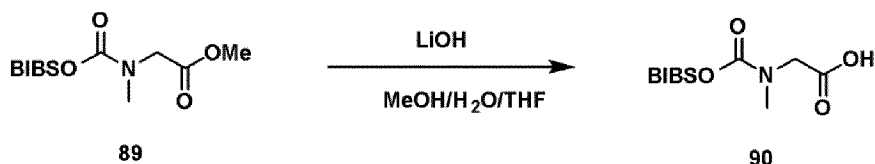
[0893] Соединение 85 из Примера 57 (2,1 мг, 1,4 мкмоль) растворяли в MeOH (1 мл). Добавляли LiOH (25 мг) и реакционную смесь обрабатывали ультразвуком для облегчения растворения. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут и добавляли H₂O (1 мл) и перемешивали еще в течение 20 минут. Реакцию гасили при помощи AcOH, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ 10 мм 5-60-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 87 в виде желтого порошка (0,98 мг, 0,90 мкмоль, 62%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,40$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для C₅₁H₅₈FN₆O₁₈S 1093,35, найдено 1093,18.

[0894] Пример 59



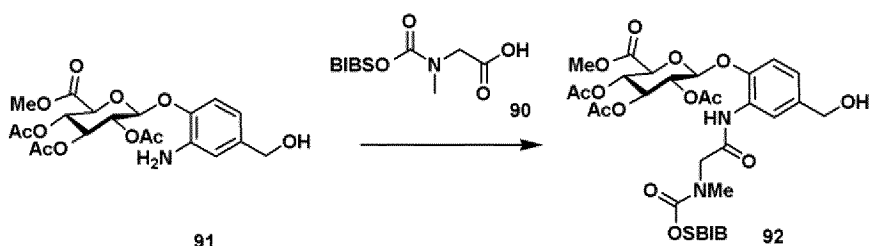
[0895] Саркозин метиловый эфир HCl (88, 5,00 г, 35,8 ммоль) суспендировали в безводном DCM (100 мл). Добавляли DIPEA (18,7 мл, 107,5 ммоль) и реакционную смесь обрабатывали ультразвуком и интенсивно перемешивали для сольubilизации H-Sar-OMe. Раствор был слегка мутным. CO₂ барботировали через реакционную смесь в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли ди-трет-бутилизобутилсилил трифторметансульфонат (BBSOTf, 20 мл, 72 ммоль), приобретенный у Gelest, Inc., и перемешивали в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли гранулу сухого льда. После завершения барботирования реакционную смесь концентрировали, разбавляли гексаном (200 мл), промывали 1М водным раствором HCl (3 × 200 мл), сушили при помощи MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией 0-10% EtOAc в Hex. R_f=0,25 в 9:1 Hex:EtOAc окрашивание KMnO₄. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 89 в виде бесцветного масла (10,38 мг, 30,03 ммоль, 84%). ЖХ-МС (Метод С): $t_R=1,67$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для C₁₇H₃₆NO₄Si 346,24, найдено 346,99.

[0896] Пример 60



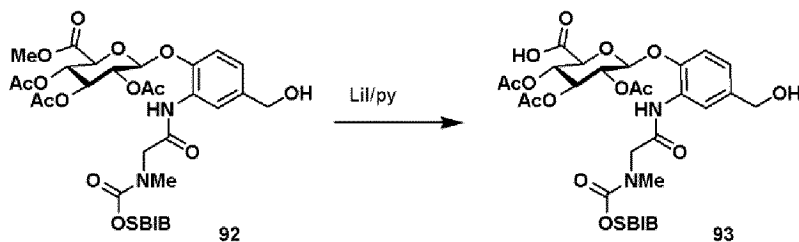
[0897] Соединение 89 растворяли в 1:1:1 THF:MeOH:H₂O (60 мл). Добавляли LiOH (1,80 г, 75,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили при помощи AcOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией 0-10% MeOH в DCM. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 90 в виде бесцветного твердого вещества (8,79 мг, 26,5 ммоль, 88%). ЖХ-МС (Метод C): t_R =1,50 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₁₆H₃₄NO₄Si 332,23, найдено 331,86.

[0898] *Пример 61*



[0899] Соединение 91 (4,00 г, 8,78 ммоль), полученное в соответствии со способом, описанным в *Bioconjugate Chem.* (2006) 17: 831–840, растворяли в DCM (10 мл). Добавляли BIBS-Sar-OH (90, 5,82 г, 17,6 ммоль) из Примера 60 с последующим добавлением EEDQ (6,52 г, 26,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали 1М водным раствором HCL (3 × 200 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (3 × 200 мл), водой (200 мл), сушили при помощи MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией 0-60% EtOAc в Hex. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 92 в виде бесцветного твердого вещества (5,16 г, 6,71 ммоль, 76%). ЖХ-МС: t_R =1,58 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₃₆H₅₇N₂O₁₄Si 769,36, найдено 769,29.

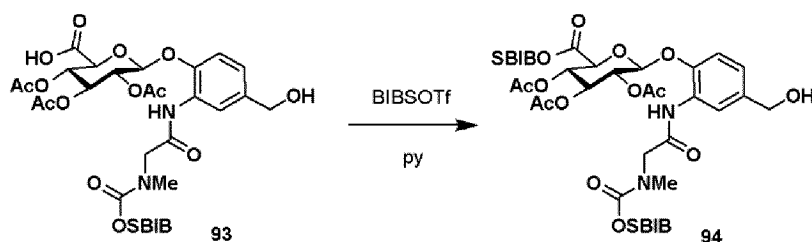
[0900] *Пример 62*



[0901] Соединение 92 (2,70 г, 3,51 ммоль) растворяли в безводном пиридине (10 мл). Добавляли LiI (2,82 г, 21,1 ммоль) и реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали

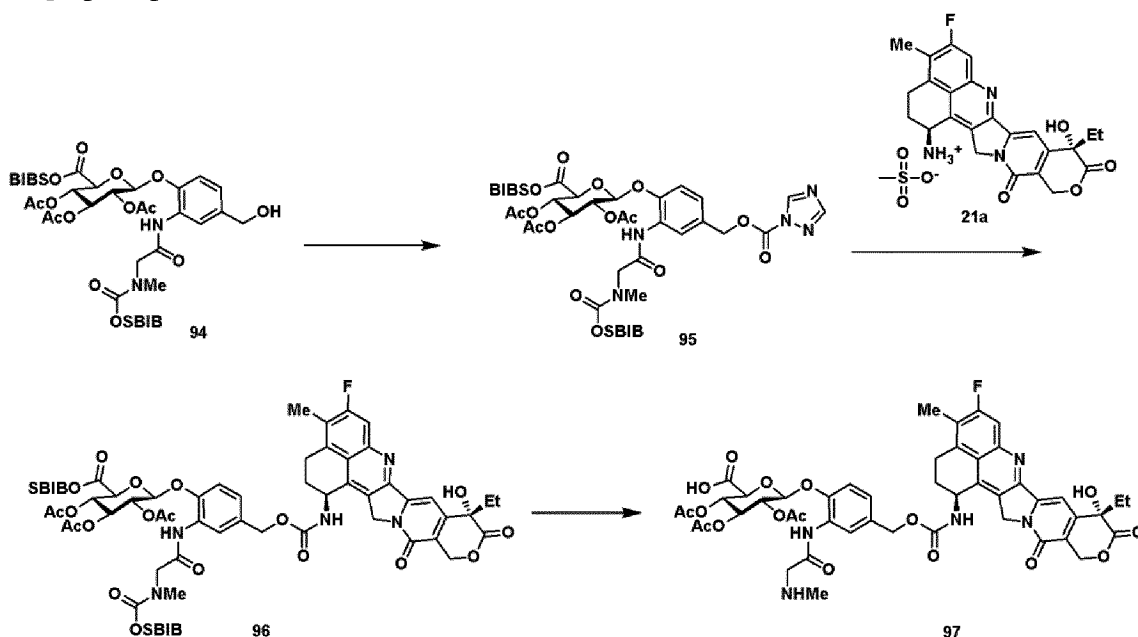
при 115°C в течение ночи (~16ч). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали 1М водным раствором HCl (3 × 200 мл), промывали H₂O, сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией 0-60% EtOAc в Hex. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 93 в виде бесцветного твердого вещества (2,06 г, 2,73 ммоль, 78%). ЖХ-МС (Метод C): t_R =1,50 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₃₅H₅₅N₂O₁₄Si 755,34, найдено 755,32.

[0902] Пример 63



[0903] Соединение 93 (700 мг, 0,927 ммоль) растворяли в пиридине (2 мл). Добавляли BIBSOTf (0,78 мл, 2,78 ммоль), приобретенный у Gelest Inc.. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, разбавляли при помощи EtOAc (50 мл), промывали раствором 1М HCl (3 × 50 мл), сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией 0-60% EtOAc в Hex. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 94 в виде бесцветного твердого вещества (723 мг, 0,758 ммоль, 82%). ЖХ-МС (Метод C): t_R =1,85 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₄₇H₈₁N₂O₁₄Si₂ 953,52, найдено 953,34.

[0904] Пример 64



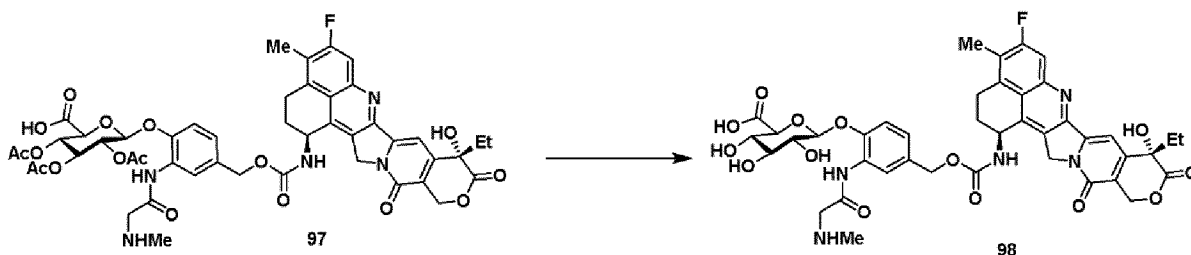
[0905] Соединение 94 (723 мг, 0,758 ммоль) растворяли в DCM (2 мл). Добавляли CDT (373 мг, 2,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут.

Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали H₂O (3 × 50 мл), сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения 95 в виде бесцветного твердого вещества (790 мг, 0,753 ммоль, 99%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (Метод С): t_R =1,86 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₅₀H₈₂N₅O₁₅Si₂ 1048,53, найдено 1049,29

[0906] Соединение 95 (395 мг, 0,376 ммоль) растворяли в 0,5 мл безводного DMF и добавляли непосредственно к твердому экзатекану мезилату (21-а, 25 мг, 0,047 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,081 мл, 0,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи (приблизительно 15ч). Полную конверсию наблюдали с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали насыщенным раствором NH₄Cl (3 × 20 мл), сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения 96 в виде неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (Метод С): t_R =1,89 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₇₂H₁₀₁N₅O₁₉Si₂ 1414,66, найдено 1414,71.

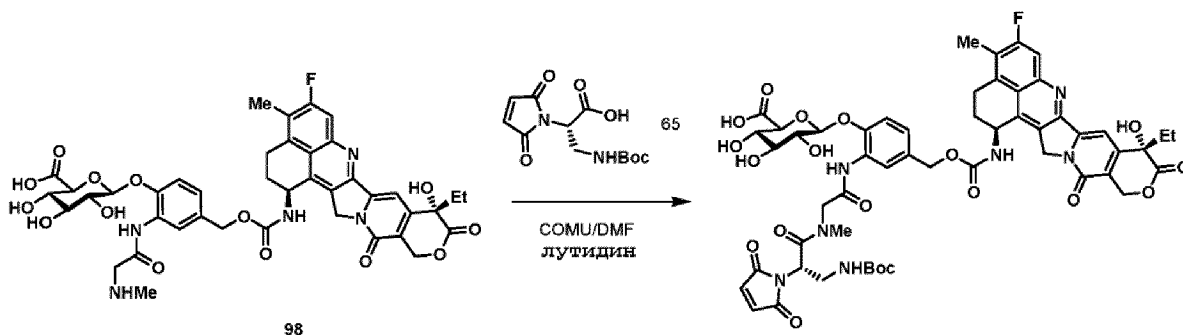
[0907] Неочищенное соединение 96 (0,047 ммоль) растворяли в 1 мл безводного DMF. Добавляли AcOH (200 мкл). К реакционной смеси добавляли TBAF 1М в THF (0,28 мл). Полную конверсию наблюдали через 45 мин. Добавляли диоксид кремния (100 мг) для гашения фторида. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ 21 мм 10-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 97 в виде желтого порошка (45 мг, 0,046 ммоль, 98%). ЖХ-МС (Метод А): t_R =1,53 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₄₇H₄₉N₅O₁₇ 974,31, найдено 974,10.

[0908] *Пример 65*



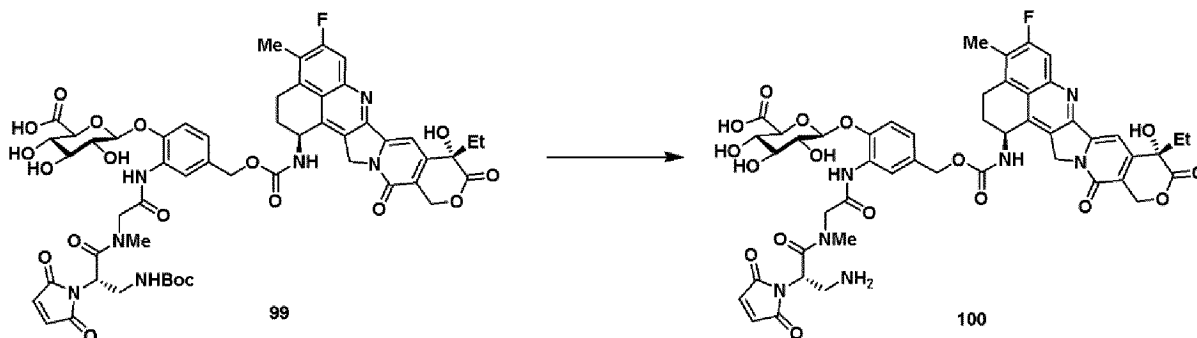
[0909] Соединение 97 (45 мг, 0,046 ммоль) разбавляли с образованием 10 mM DMSO раствора (4,6 мл). Добавляли PBS 7,4 (10x, 4,6 мл) для получения 5 mM раствора. Добавляли раствор of ацетилэстеразы 800 Единиц/мл с образованием 2,5 mM раствора лекарственного средства-линкера (9,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи (приблизительно 15ч). Наблюдали полную конверсию. Реакционную смесь разбавляли в 200 мл холодного MeOH, центрифугировали, супернатант собирали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ 21мм 10-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 98 в виде желтого порошка (30 мг, 0,035 ммоль). ЖХ-МС (Метод А): t_R =1,30 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₄₁H₄₃N₅O₁₄ 848,28, найдено 847,97.

[0910] Пример 66



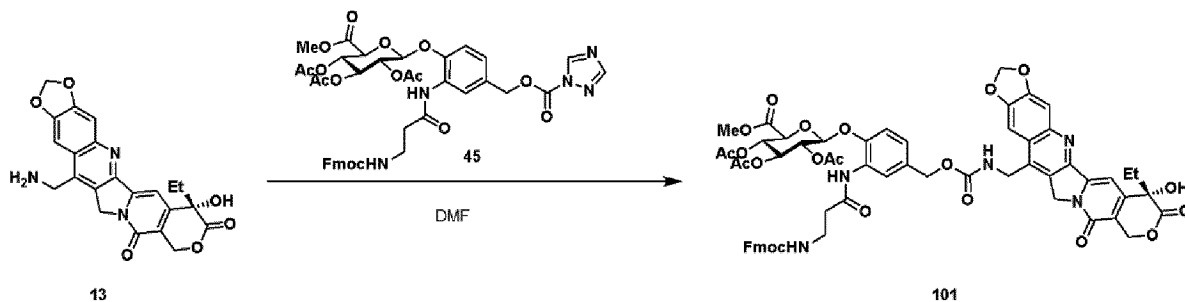
[0911] Малеими́до-Dpr(Boc)-ОН (65, 26,6 мг, 0,0936 ммоль), полученный с использованием процедуры, описанной в *Nature Biotechnology* (2014) 32: 1059-1062, растворяли в 0,5 мл безводного DMF, охлажденного до 0°C. Добавляли лутидин (0,022 мл, 0,19 ммоль) с последующим добавлением COMU (38,7 мг, 0,0905 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Раствор активированного малеими́до-DPr(Boc)-ОН добавляли непосредственно к твердому веществу, представляющему собой соединение 98 (30 мг, 0,035 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию. Реакции гасили при помощи AcOH и очищали препаративной ВЭЖХ 21мм 10-95% MeCN в H₂O. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 99 в виде желтого твердого вещества (4,5 мг, 4,0 мкмоль, 13%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,72$ мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₅₃H₅₇N₇O₁₉ 1114,37, найдено 1114,69.

[0912] Пример 67



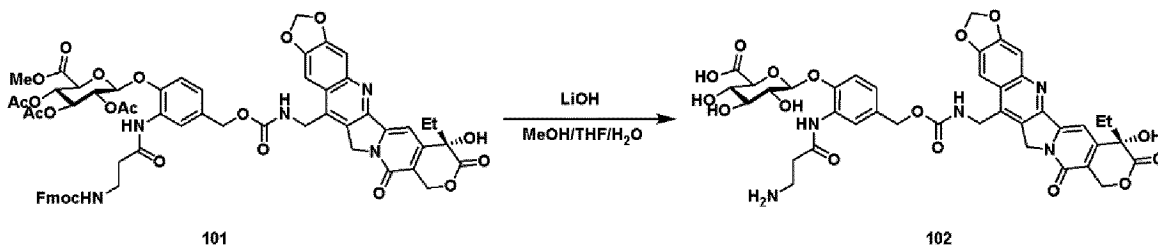
[0913] Соединение 99 (4,5 мг, 4,0 мкмоль) растворяли в 20% TFA в DCM. Полную конверсию в соединение 100 наблюдали через 25 минут с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ 10мм 10-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 100 в виде белого порошка (3,91 мг, 3,86 мкмоль, 96%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,31$ мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₄₈H₅₀N₇O₁₇ 1014,32, найдено 1014,07.

[0914] Пример 68



[0915] Соединение 45 (82 мг, 0,097 ммоль), полученное в соответствии с процедурой, описанной в Примере 26, и соединение 13 (14 мг, 0,033 ммоль), указанное как 7-MAD-MDCPT, растворяли в DCM (2 мл) с последующим добавлением DMF (0,5 мл). DCM выпаривали для концентрирования реакционной смеси в DMF. Через 30 минут не наблюдали никакой конверсии в продукт, кроме того, не наблюдали никакого гидролиза соединения 45. К реакционной смеси добавляли DIPEA (0,1 мл), при этом прозрачная красная реакционная смесь становилась мутной. Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение ночи (~15ч) при комнатной температуре. Наблюдали приблизительно 50% конверсию лекарственного средства в желаемый продукт лекарственное средство-линкер, при этом ~10% гидролиз активированного CDT линкера сохранялся. [Примечание: С использованием а MeOH разбавителя для СВЭЖХ-МС анализа Линкер-CDT наблюдали при $t=30$ мин (реакция нейтральная), Линкер-OCOMe наблюдали при $t=15$ ч (после добавления основания)]. Реакционную смесь медленно концентрировали при 45°C в вакууме в течение 60 минут. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 часов до тех пор, пока не наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем очищали колоночной хроматографией 0-5% MeOH в DCM. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали с получением соединения 101 в виде белого твердого вещества (28 мг, 0,023 ммоль, 70%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=2,17$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{61}H_{58}N_5O_{21}$ 1196,36, найдено 1196,19.

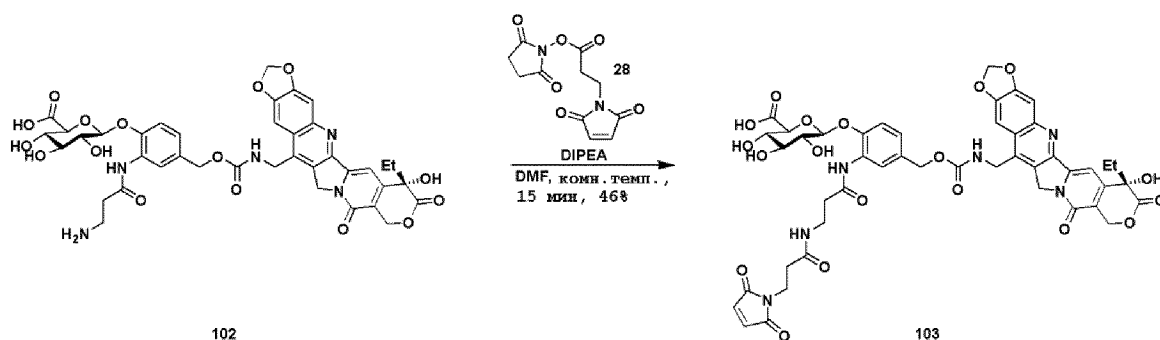
[0916] Пример 69



[0917] Соединение 101, 28 мг, 0,023 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл) и THF (0,5 мл). Добавляли LiOH (25 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком для солюбилизации LiOH и затем перемешивали. Через 10 минут добавляли воду (0,5 мл).

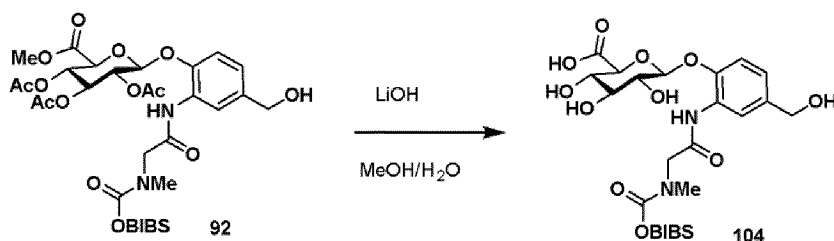
Полную конверсию в глюкуронид с удаленной защитой наблюдали через 90 минут с использованием метода СВЭЖХ-МС. Добавляли пиперидин (0,05 мл). Еще через 60 минут наблюдали полное удаление защитной группы Fмос. Реакцию гасили при помощи AcOH (0,2 мл). Реакционную смесь концентрировали, затем очищали препаративной ВЭЖХ с использованием 10 мм Max-RP с градиентом 5-60-95 MeCN в H₂O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 102 в виде желтого твердого вещества (10,1 мг, 0,0121 ммоль, 51,8%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,05$ мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₃₉H₄₀N₅O₁₆ 834,25, найдено 833,71.

[0918] *Пример 70*



[0919] Соединение 102 (10,1 мг, 0,0121 ммоль) растворяли в DMF (0,2 мл). Добавляли N-гидроксисукцинимидный эфир 3-малеимида)пропионовой кислоты (9,7 мг, 0,036 ммоль). Добавляли DIPEA (13 мкл, 0,073 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили при помощи AcOH (0,05 мл), затем очищали препаративной ВЭЖХ 10 мм Max RP C12 5-60-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 103 в виде желтого порошка (5,53 мг, 0,00561 ммоль, 46,4%). ЖХ-МС (Метод А) $t_R=1,24$ мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₄₆H₄₅N₆O₁₉ 985,27, найдено 985,45.

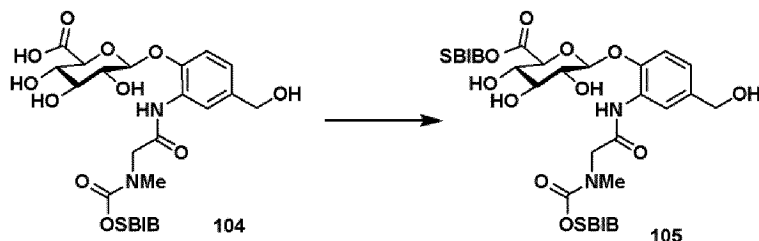
[0920] *Пример 71*



[0921] Соединение 92 (500 мг, 0,65 ммоль), полученное в соответствии с процедурой, описанной в Примере 60, растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли LiOH (500 мг, 21 ммоль). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли H₂O, перемешивали 5 мин. Наблюдали полную конверсию. Реакционную смесь гасили при помощи AcOH, концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ.

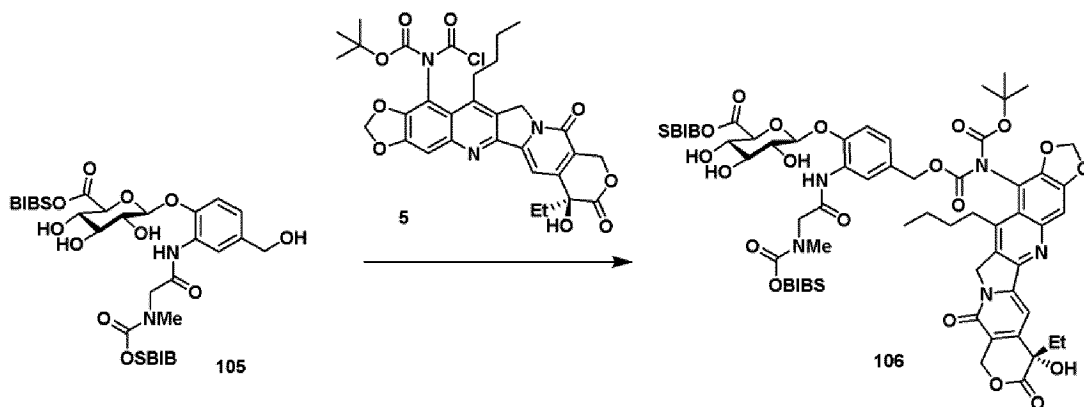
Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 104 в виде бесцветного твердого вещества (295 мг, 0,469 ммоль, 72%). ЖХ-МС (Метод С): $t_R=1,23$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{29}H_{49}N_2O_{11}Si$ 629,31, найдено 629,01.

[0922] *Пример 72*



[0923] Соединение 104 (295 мг, 0,469 ммоль) растворяли в безводном пиридине (5 мл) и охлаждали до 0°C . Добавляли по каплям BBSOTf (0,392 мл, 1,41 ммоль) в течение 15 минут, контролируя завершение реакции методом СВЭЖХ-МС для завершения после добавления каждого стехиометрического эквивалента. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали 1М раствором HCl (3×100 мл), сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией 50G KP-Sil, 10-100% EtOAc в Hex. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали с получением соединения 105 в виде бесцветного твердого вещества (301 мг, 0,363 ммоль, 77%). ЖХ-МС (Метод С): $t_R=1,65$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{41}H_{75}N_2O_{11}Si_2$ 827,49, найдено 827,31.

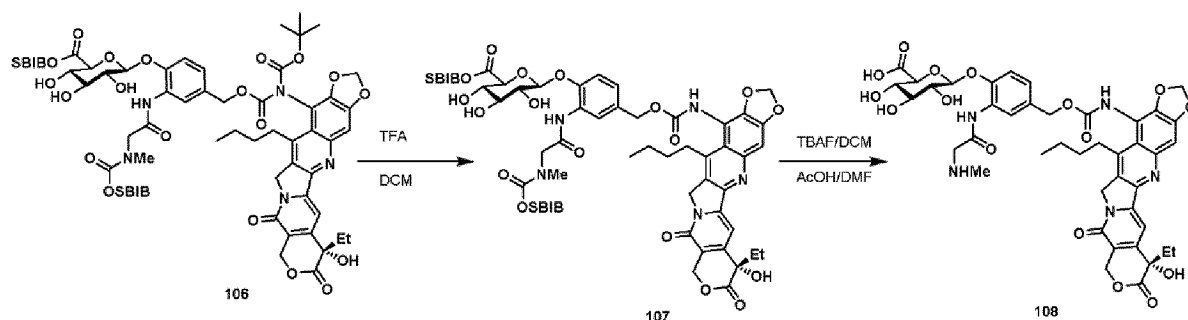
[0924] *Пример 73*



[0925] Соединение 105 (218 мг, 0,264 ммоль) растворяли в безводном DCM (1 мл) и охлаждали до 0°C . Реакционный раствор соединения 5 (0,087 ммоль) из Примера 2 добавляли непосредственно к DCM реакционному раствору. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1ч. Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию гасили при помощи MeOH, затем очищали флэш-хроматографией 50G KP-Sil 0-10% MeOH в DCM. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 106 в виде желтого твердого

вещества (66,1 мг, 0,0467 ммоль, 53%). ЖХ-МС (Метод С): $t_R=1,76$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{72}H_{106}N_5O_{20}Si_2$ 1416,70, найдено 1416,74.

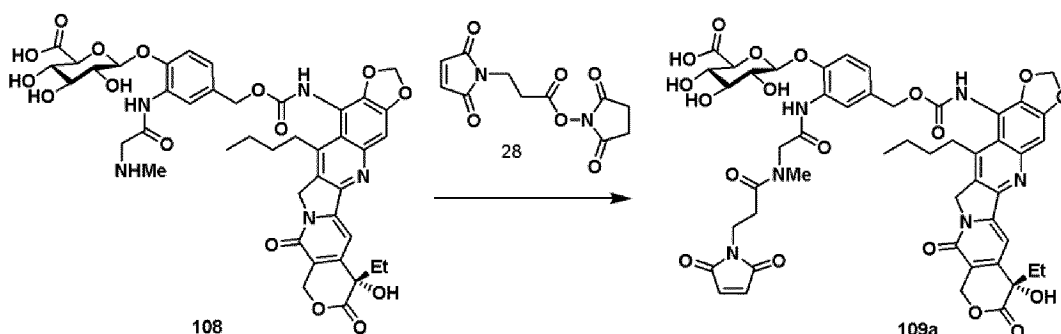
[0926] *Пример 74*



[0927] Соединение 106 (66,1 мг, 0,0467 ммоль) растворяли в DCM (2 мл). Добавляли TFA (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. Полную конверсию наблюдали с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением соединения 107 в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,68$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{67}H_{98}N_5O_{18}Si_2$ 1316,64, найдено 1316,80.

[0928] Неочищенное соединение 107 (0,0467 ммоль) растворяли в безводном DMF (1 мл). Добавляли AcOH (200 мкл) с последующим добавлением TBAF 1M в THF (200 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Полную конверсию наблюдали с использованием метода СВЭЖХ-МС. Добавляли диоксид кремния (~ 100 мг) для гашения фторид-аниона. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр, промывали 2 × 1 мл 2:1 DMA:H₂O 10% AcOH и очищали препаративной ВЭЖХ 30 мм 10-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 108 в виде желтого порошка (33,5 мг, 0,0383 ммоль, 82%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,16$; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{42}H_{45}N_5O_{16}$ 875,29, найдено 875,82.

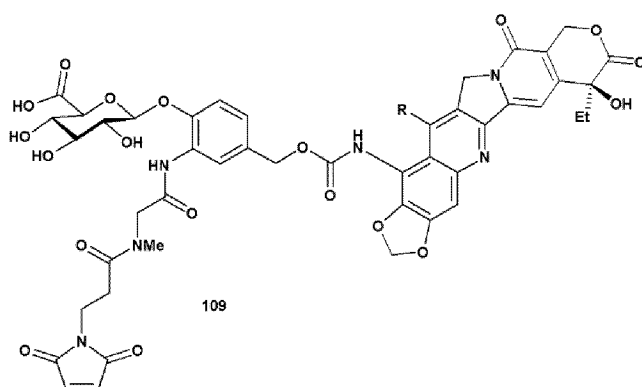
[0929] *Пример 75*



[0930] Соединение 108 (33,5 мг, 0,0383 ммоль) растворяли в DMF. К реакционной смеси добавляли DIPEA (0,040 мл, 0,23 ммоль) с последующим добавлением N-

гидроксисукцинимидного эфира 3-малеимидо)пропионовой кислоты (28, 30,6 мг, 115 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут. Полную конверсию наблюдали с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили при помощи АсОН и очищали препаративной ВЭЖХ- 21 мм. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 109а в виде желтого порошка (26,2 мг, 0,0255 ммоль, 67%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,39$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{49}H_{51}N_6O_{19}$ 1027,32, найдено 1026,88.

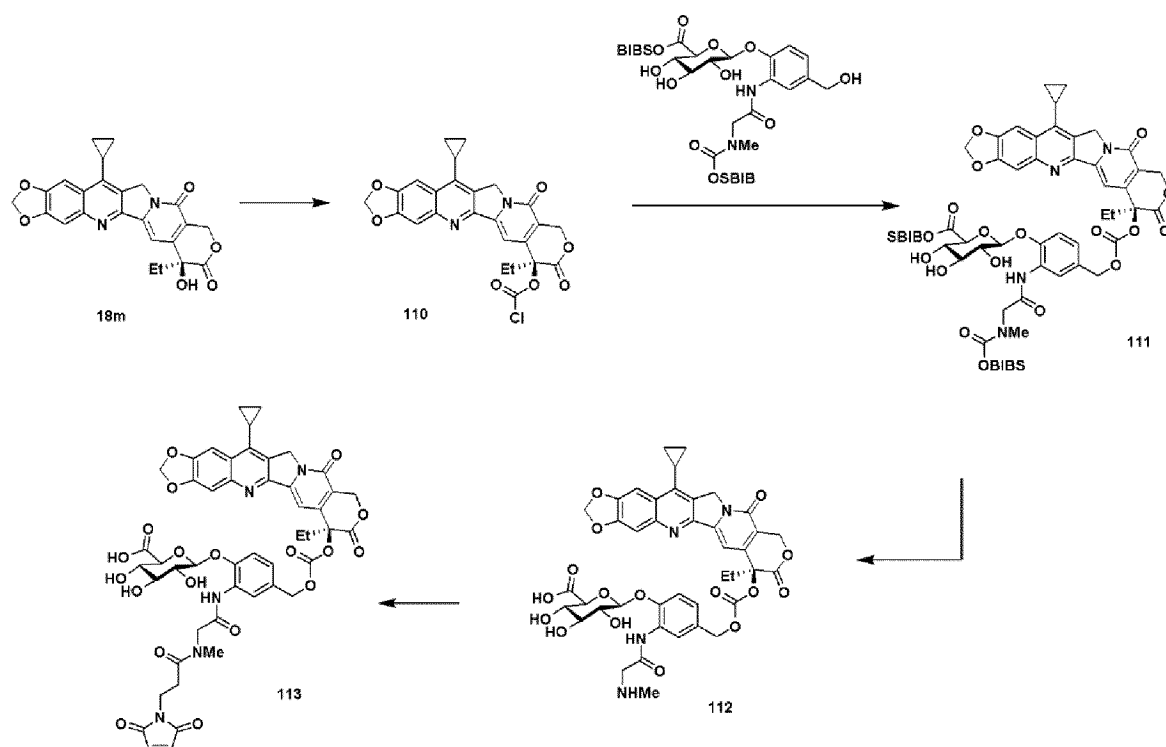
[0931] Аналогичные процедуры используют с любым из соединений 18а-18р Примера 10 для получения соединений Лекарственное средство-Линкер общей формулы 109



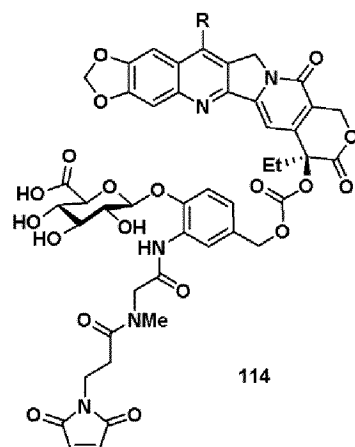
[0932] где R представляет собой любую из R групп, обеспечиваемых в соединениях 18а-18р Примера 10, включая синтезированное соединение, в котором R представляет собой н-пентил (соединение 109b), исходя из соединения 18q.

[0933] ПРИМЕР 76

[0934] Соединение 113 получено в соответствии со следующей схемой реакции.



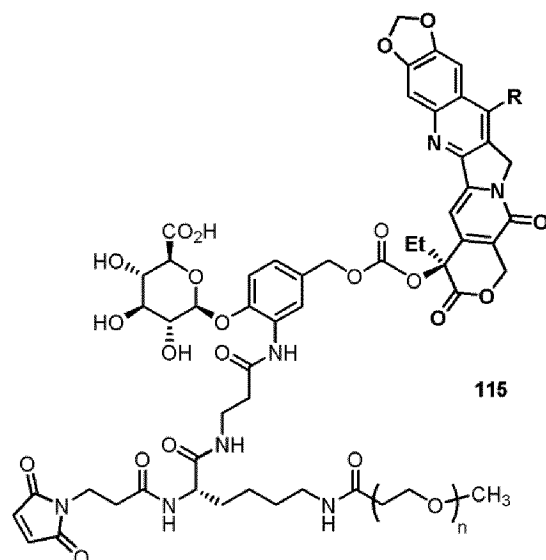
[0935] Аналогичные процедуры используют с любым из соединений 18a-18p Примера 10 для получения соединений Лекарственное средство-Линкер общей формулы 114:



[0936] где R представляет собой любую из R групп, представленных в соединениях 18a-18p Примера 10, включая соединения, которые были синтезированы, в которых R представляет собой н-пентил (соединение 114a), исходя из соединения 18h, и R представляет собой н-бутил (соединение 114b), исходя из соединения 6.

[0937] ПРИМЕР 77

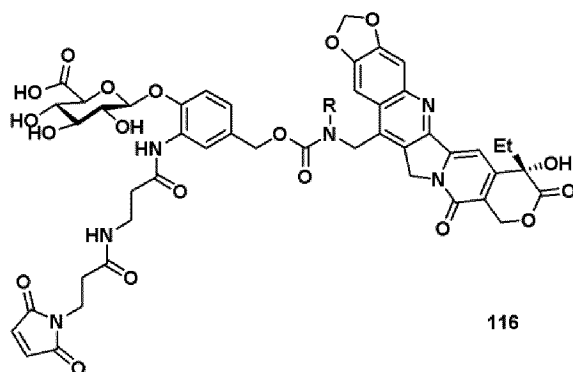
[0938] Следуя схеме реакции Примера 76 и Примеров 44 и 45, были получены соединения формулы 115:



[0939] где нижний индекс n представляет собой целое число от 4 до 24, и R представляет собой любую из R групп, представленных в соединениях 18a-18 Примера 10.

[0940] ПРИМЕР 78

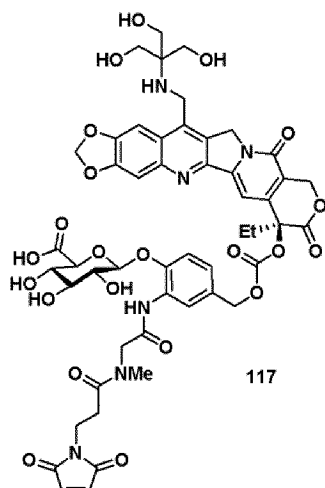
[0941] Следуя процедурам Примеров 26-28, были получены соединения формулы 116:



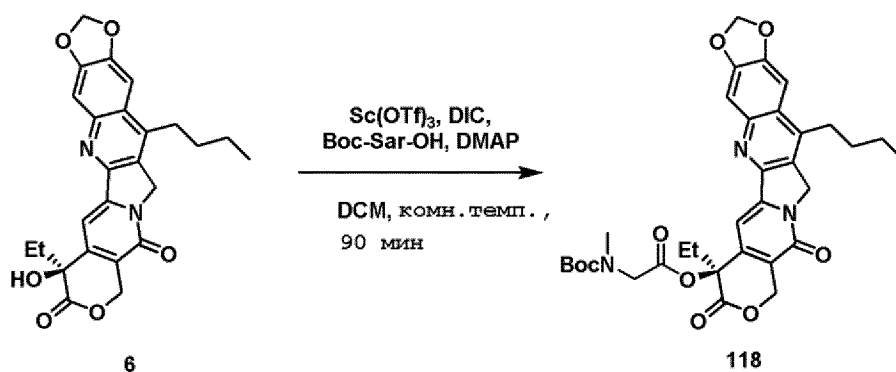
[0942] где R представляет собой любую из групп в камптотециновых соединениях 14a-14z Примера 7, которые совместимы с реакцией связывания соединения 45, поскольку никакие реакционноспособные нуклеофильные группы не присутствуют в R заместителе.

[0943] Пример 78

[0944] Следуя процедурам Примера 14 и Примерам 73-75, было получено соединение формулы 117:

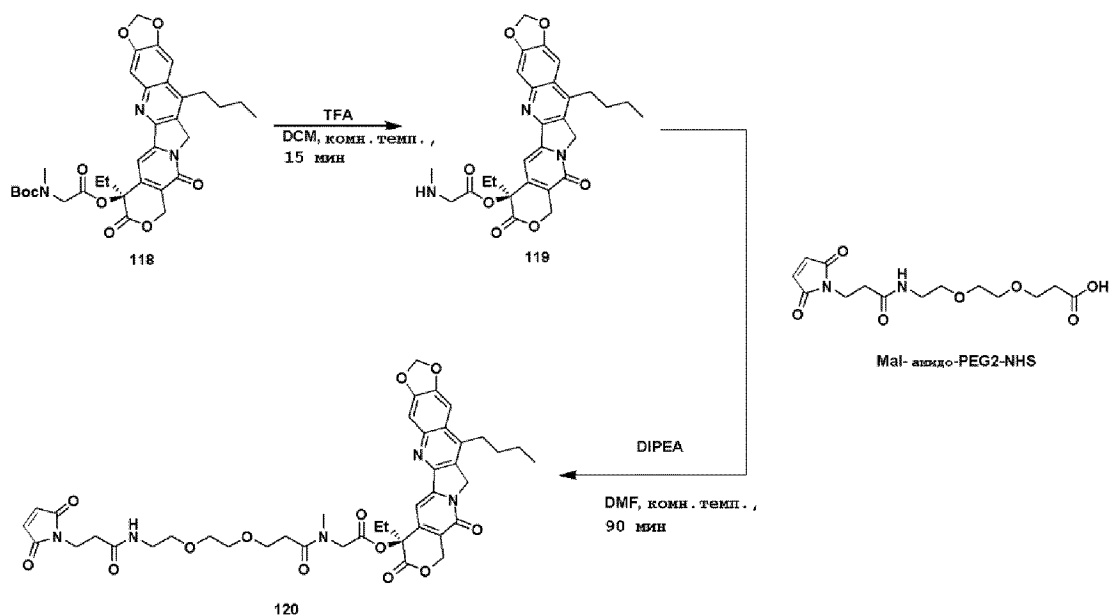


[0945] ПРИМЕР 79



[0946] Соединение 6 (19,0 мг, 0,0424 ммоль), полученное в соответствии с процедурой, описанной в *Bioconjugate Chem.* (2009) 20: 1242-1250, растворяли в безводном DCM (0,5 мл). К реакционной смеси добавляли DMAP (15,4 мг, 0,127 ммоль), Sc(OTf)₃ (12,5 мг, 0,0254 ммоль), Boc-Sar-OH (24,1 мг, 127 ммоль) и DIC (21 мкл, 136 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией 0-5% MeOH в DCM. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 2 в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Метод А): t_R =1,52 мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для C₃₃H₃₈N₃O₉ 620,26, найдено 619,96.

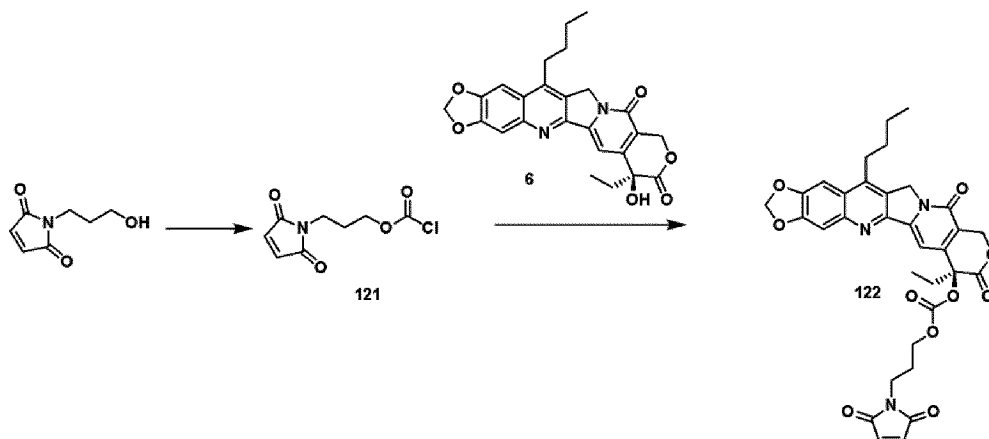
[0947] Пример 80



[0948] Соединение 118 (25,2 мг, 0,0407 ммоль) растворяли в 20% TFA в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию при помощи СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением соединения 119 в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (Метод А): $t_R=0,93$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{28}H_{30}N_3O_7$ 520,21, найдено 519,87.

[0949] Неочищенный продукт 119 (0,0407 ммоль) растворяли в безводном DMF (0,5 мл). Добавляли DIPEA (35 мкл, 0,203 ммоль) с последующим добавлением Mal-амидо-PEG2-NHS (52 мг, 0,122 ммоль), полученного от Broadpharm (CAS: 955094-26-5). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут, гасили при помощи AcOH (50 мкл) и очищали препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 120 в виде желтого порошка (18,9 мг, 0,0228 ммоль, 56%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,16$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{42}H_{48}N_5O_{13}$ 830,32, найдено 829,86. Соединение 120 представляет собой иллюстративное соединение Лекарственное средство-Линкер общей формулы Z'-A-S*-W-CPT2

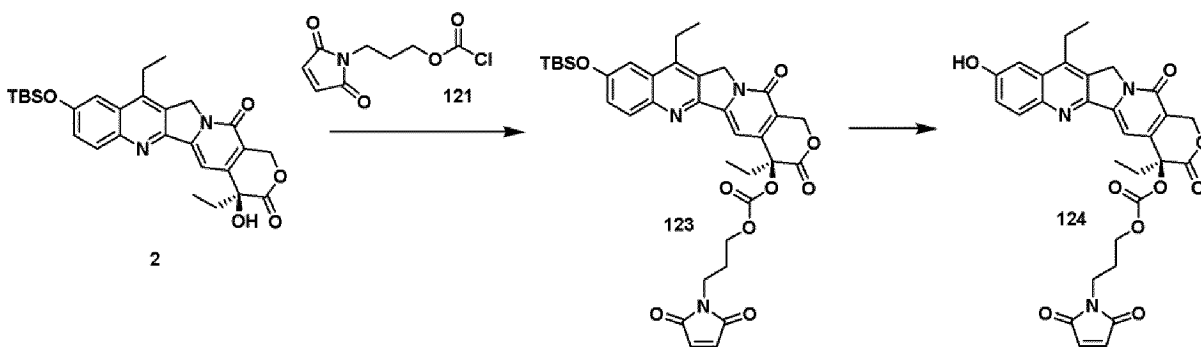
[0950] *Пример 81*



[0951] N-(3-Гидроксипропил)малеимид (455mg, 2,93 ммоль) растворяли в безводном DCM (4 мл). Добавляли фосген 20% масс./масс. в толуоле и реакционную смесь перемешивали в течение 60 минут и затем концентрировали под потоком азота, с последующим концентрированием в вакууме с получением неочищенного соединения 122, которое снова растворяли в 50 мг/мл в DCM и использовали непосредственно на следующей стадии.

[0952] Соединение 6 (10 мг, 0,022 ммоль), полученное в соответствии с процедурой, описанной в *Bioconjugate Chem.* (2009) 20: 1242-1250, растворяли в безводном DCM (0,5 мл). К реакционной смеси добавляли DMAP (3 мг, 0,02 ммоль). К реакционной смеси добавляли раствор соединения 64 хлорформиата (1 мл), полученный на предыдущей стадии. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут. Наблюдали приблизительно 50% конверсию в желаемый продукт. Реакционную смесь очищали при помощи FCC 10G Biotage Ultra 0-5% MeOH в DCM. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 65 в виде желтого твердого вещества (7,5 мг, 0,012 ммоль, 53%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=2,17$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{33}H_{32}N_3O_{10}$ 630,21, найдено 629,98. Соединение 122 представляет собой иллюстративное соединение Лекарственное средство-Линкер общей формулы Z'-A-CPT2

[0953] ПРИМЕР 82

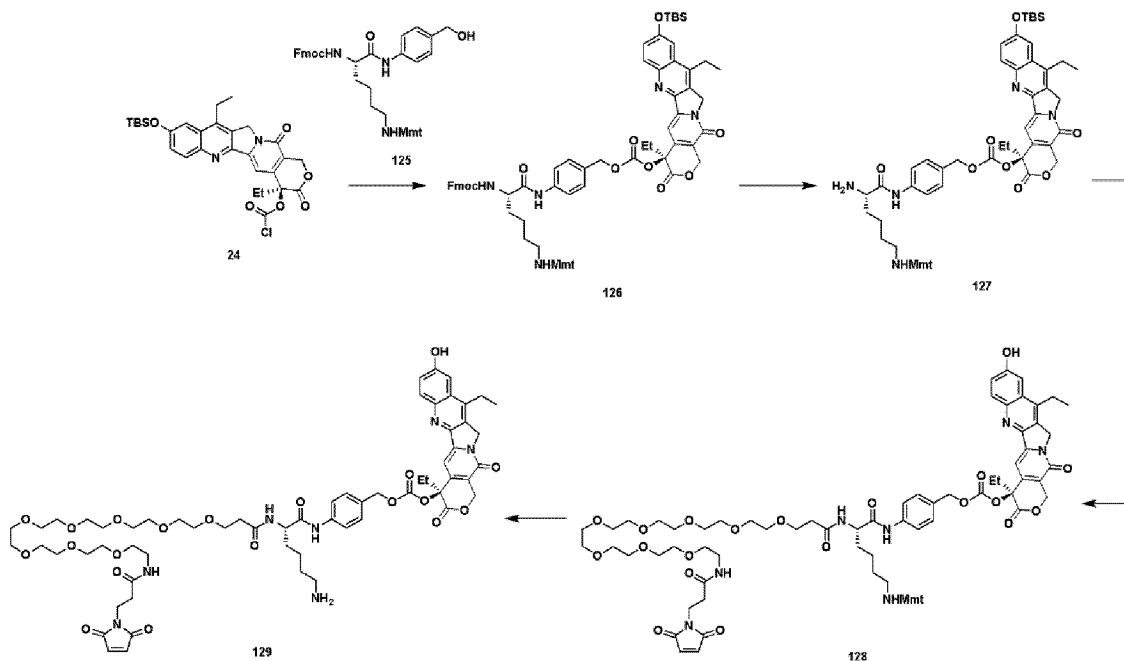


[0954] Соединение 2 (45 мг, 0,088 ммоль), полученное в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, растворяли в безводном DCM (0,5 мл). К реакционной смеси

добавляли DIPEA (0,05 мл) и DMAP (11 мг, 0,09 ммоль). К раствору добавляли раствор соединения 64 хлорформиата (1,1 мл), описанный выше, и реакционную смесь перемешивали в течение 60 минут. Наблюдали примерно 70% конверсию в желаемый продукт. Реакцию гасили при помощи MeOH, затем фильтровали через диоксид кремния 10% MeOH в DCM. Элюент концентрировали с получением соединения 123 в виде белого твердого вещества (0,088 ммоль), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (Метод В): $t_R=1,91$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{36}H_{42}N_3O_9Si$ 688,27, найдено 687,99.

[0955] Неочищенное соединение 123 (0,088 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). К реакционной смеси добавляли AcOH (0,5 мл) с последующим добавлением TBAF 1M в THF (0,440 мл, 0,444 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем очищали препаративной ВЭЖХ 21 мм 5-95% MeCN в H_2O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 124 в виде желтого порошка (10,24, 0,01785 ммоль, 20%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,24$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{30}H_{28}N_3O_9$ 574,18, найдено 573,90. Соединение 124 представляет собой иллюстративное соединение Лекарственное средство-Линкер общей формулы Z'-A-CPT3.

[0956] *Пример 83*



[0957] К реакционной смеси, содержащей соединение 24 хлорформиат, полученное в соответствии с Примером 14, добавляли соединение 125 в виде твердого вещества (291 мг, 0,390 ммоль), полученное в соответствии с процедурой, описанной в Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2002) 12: 217-219. Конверсию в продукт наблюдали через 10 минут при помощи СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили MeOH, концентрировали в вакууме, затем осуществляли грубую очистку колоночной хроматографией 0-10% MeOH в DCM. Фракции,

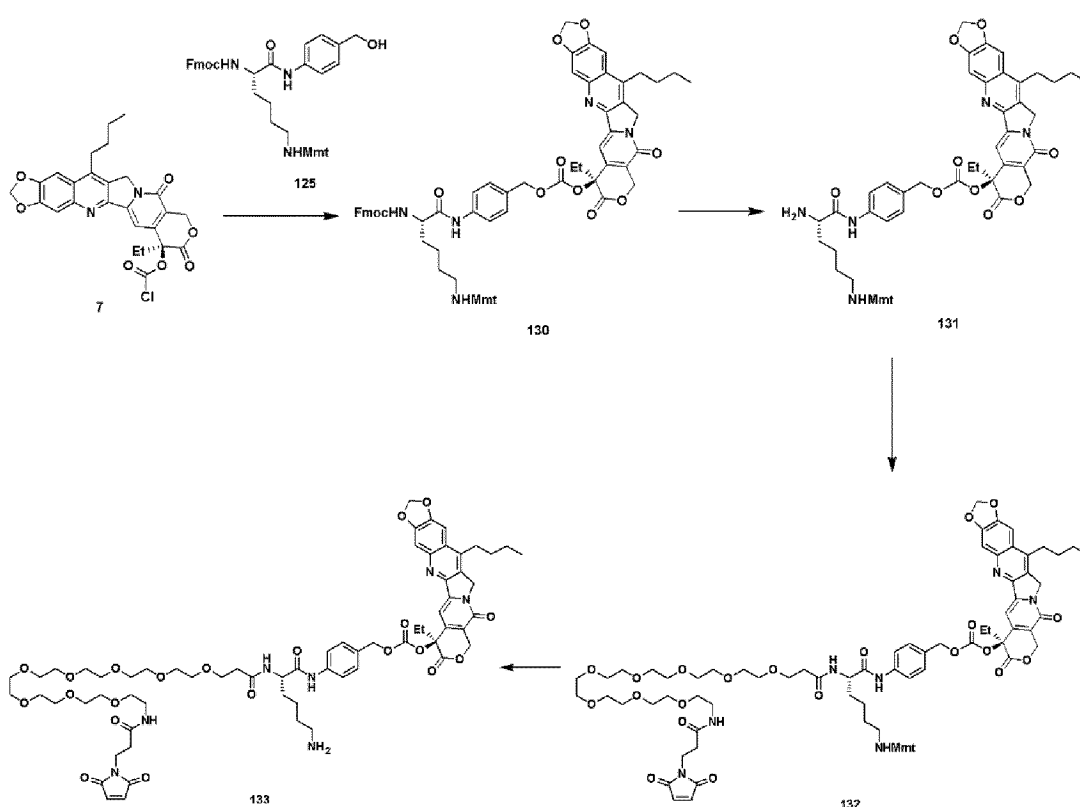
содержащие желаемый продукт с примесями (свободное лекарственное средство, линкер), концентрировали с получением соединения 126 в виде слегка желтоватого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (Метод С): $t_R=1,85$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{77}H_{80}N_5O_{11}Si$ 1278,56, найдено 1278,09.

[0958] Неочищенное соединение 126 растворяли в 50% Et_2NH в DCM. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, в этот момент с использованием метода СВЭЖХ-МС наблюдали полное снятие Fmoc защиты. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. После упаривания наблюдали полное удаление TBS защитной группы. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией 0-10% MeOH в DCM. Фракции, содержащие желаемый продукт и незначительные примеси, концентрировали в вакууме с получением соединения 127 в виде не совсем белого твердого вещества, которое использовали (100 мг, 0,10 ммоль, 41%) на следующей стадии без дополнительной очистки. $R_t=1,03$ мин Гидрофобный Метод СВЭЖХ. МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{56}H_{56}N_5O_9$ 942,41, найдено 942,18.

[0959] Неочищенное соединение 127 (100 мг, 0,10 ммоль) растворяли в безводном DMF (2 мл). Добавляли DIPEA (0,037 мл, 0,212 ммоль) с последующим добавлением MP-PEG8-OSu (81 мг, 117 ммоль). Через 5 минут наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили при помощи MeOH и AcOH, смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 128, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0960] Неочищенное соединение 128 растворяли в 20% TFA в DCM и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 129 в виде не совсем белого твердого вещества (31,0 мг, 0,0249 ммоль, 23%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,37$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{62}H_{82}N_7O_{20}$ 1244,56, найдено 1243,93. Соединение 129 представляет собой иллюстративное соединение Лекарственное средство-Линкер общей формулы $Z'-A-S^*-W-RL-CPT3$

[0961] ПРИМЕР 84



[0962] К раствору хлорформата соединения 7 (0,334 ммоль) из Примера 3 добавляли соединение 125 (372 мг, 0,499 ммоль), полученное в соответствии с процедурой, описанной в *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2002) 12: 217-219, одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут. С использованием получения образца, описанного выше, наблюдали почти полную конверсию хлорформата в желаемый продукт. Реакцию гасили MeOH, концентрировали в вакууме и очищали при помощи FCC 50G KP-Sil 0-5% MeOH в DCM с использованием ступенчатого градиента. Фракции, содержащие желаемый продукт и смесь примесей, концентрировали в вакууме с получением соединения 130 в виде желтого твердого вещества (450 мг, ~80% масс./масс., 0,294 ммоль), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (Метод А): t_R =1,61 мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{74}H_{70}N_5O_{12}$ 1220,50, найдено 1220,16.

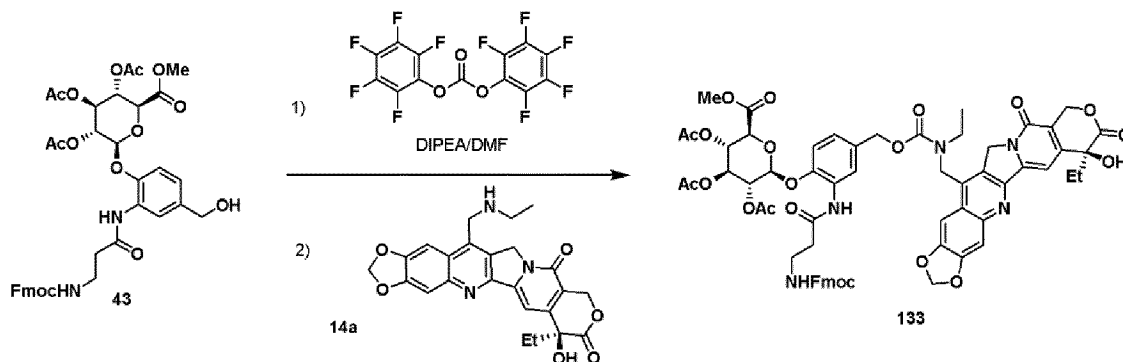
[0963] Неочищенное соединение 130 (0,294 ммоль) растворяли в 10 мл 50% Et₂NH в DCM. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, в этот момент наблюдали почти полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением соединения 131 в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (Метод А): t_R =1,20 мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{59}H_{60}N_5O_{10}$ 998,43, найдено 998,26.

[0964] Неочищенное соединение 131 (0,294 ммоль) с предыдущей стадии растворяли в безводном DCM (5 мл). Добавляли MP-Peg8-OSu (483 мг, 0,701 ммоль), растворенный в DMF (250 мг/мл). Добавляли DIPEA (0,3 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение

30 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию в соединение 132 с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь, содержащую соединение 132, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,37$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{85}H_{102}N_7O_{22}$ 1572,71, найдено 1571,90.

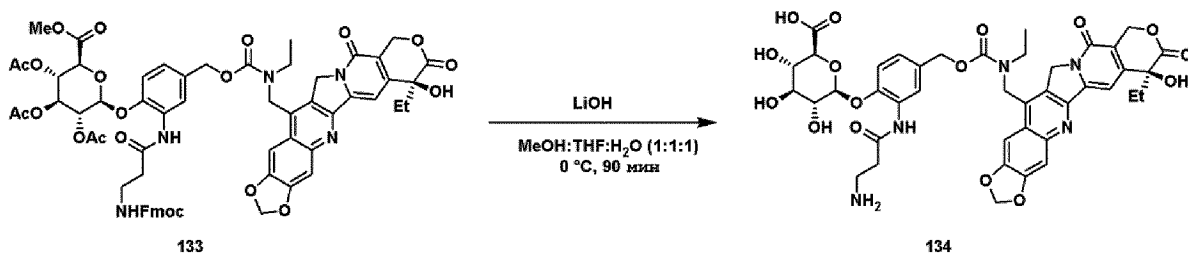
[0965] Реакционную смесь (соединение 57, 0,294 ммоль), содержащую неочищенное соединение 132, гасили и подкисляли при помощи TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ 30 мм C18 10-95% MeCN в H_2O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 133 в виде желтого твердого вещества (107 мг, 0,0823 ммоль, 28%). ЖХ-МС (Метод А): $t_R=1,17$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{65}H_{86}N_7O_{21}$ 1300,59, найдено 1300,69. Соединение 133 представляет собой иллюстративное соединение Лекарственное средство-Линкер общей формулы Z'-A-S*-W-RL-CPT2.

[0966] Пример 85



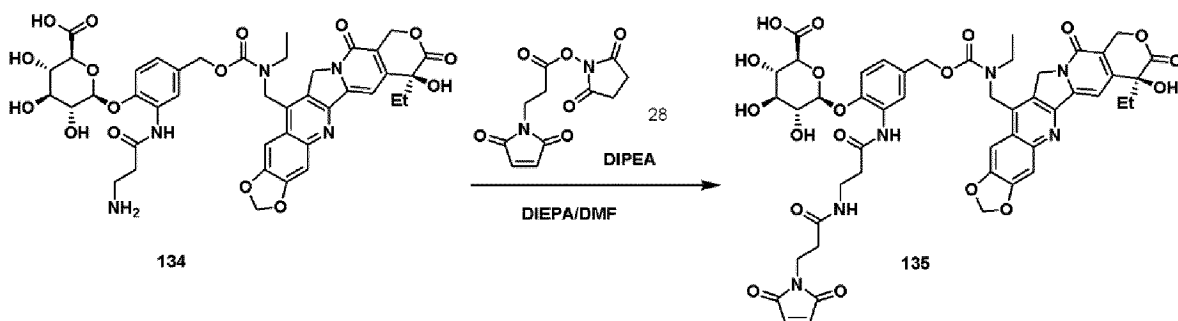
[0967] Соединение 43 (143,4 мг, 0,1916 ммоль), полученное в соответствии с процедурой *Bioconjugate Chem.* (2006) 17: 831–840, растворяли в безводном DMF (0,5 мл). DIPEA (0,0334 мл, 0,192 ммоль). К DMF раствору добавляли бис-(пентафторфенил) карбонат (75,5 мг, 0,192 ммоль, приобретенный у TCI America Product Number B3604). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли соединение 14a (28,7 мг, 0,0639 ммоль) из Примера 7 в 0,5 мл безводного DMF. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили при помощи AcOH (0,035 мл), затем очищали препаративной ВЭЖХ на колонке $21,2 \times 250$ мм Max-RP с использованием градиента 30-95% MeCN в H_2O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 133 в виде желтого твердого вещества. (76,6 мг, 0,0623 ммоль, 98%). ЖХ-МС (Метод F): $t_R=1,68$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{63}H_{62}N_5O_{21}$ 1224,39, найдено 1224,46.

[0968] Пример 86



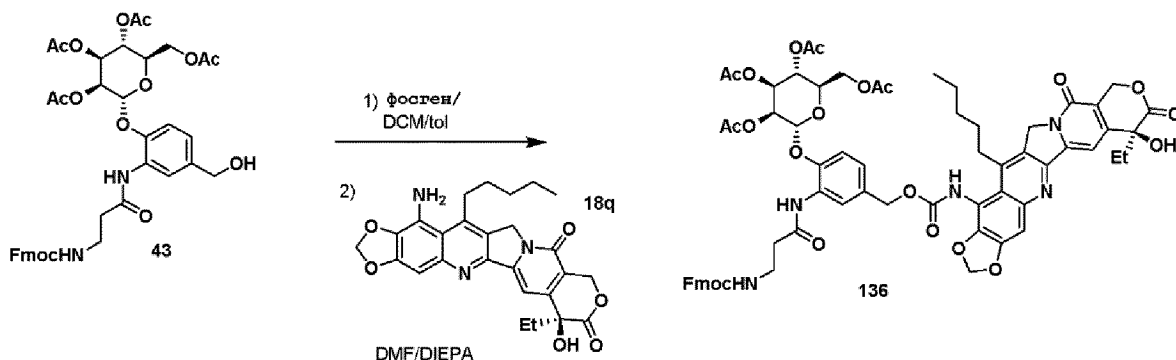
[0969] Соединение 133 (76,6 мг, 0,0623 ммоль) растворяли в THF:MeOH 1:1 (2 мл). Реакционную смесь охлаждали на бане лед/вода. Добавляли LiOH (45 мг, 1,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. С использованием метода СВЭЖХ-МС наблюдали конверсию в продукт с удаленной ацетатной защитой. К реакционной смеси добавляли H₂O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 минут. Наблюдали полную конверсию с использованием метода СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили при помощи AcOH (0,2 мл), концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки 21,2 × 250 мм Max-RP, элюировали с градиентом 5-40-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали в вакууме с получением соединения 134 в виде желтого твердого вещества (33,3 мг, 0,0386 ммоль, 62%). ЖХ-МС (Метод D): *t_R*=1,09 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₄₁H₄₄N₅O₁₆ 862,28, найдено 862,16.

[0970] Пример 87



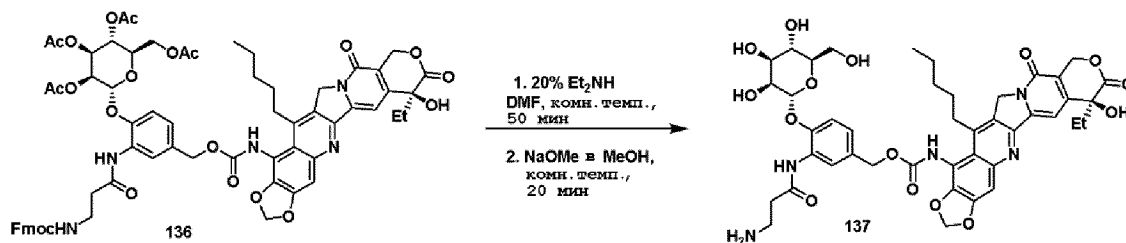
[0971] К соединению 134 (33,3 мг, 0,0386 ммоль), растворенному в безводном DMF (0,5 мл) и DIPEA (0,020 мл, 0,116 ммоль), добавляли N-гидроксисукцинимидный эфир 3-малеимида)пропионовой кислоты (28, 15,4 мг, 0,0580 ммоль), приобретенный у TCI America (номер продукта S0427). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Через 5 минут наблюдали полную конверсию согласно данным СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили при помощи AcOH (0,020 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя с градиентом 5-40-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA, на 21,2 × 250 мм Max-RP. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 135 в виде желтого порошка (21,85 мг, 0,02157 ммоль, 55,8%). ЖХ-МС (Метод D): *t_R*=1,27 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₄₈H₄₉N₆O₁₉ 1013,30, найдено 1013,38.

[0972] Пример 88



[0973] Соединение 18q (100,0 мг, 0,2094 ммоль) Примера 10 растворяли в безводном DCM (4 мл). К реакционной смеси добавляли фосген 20% масс./масс. в толуоле (2 мл, 3,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2ч, в этот момент полную конверсию в активированное изоцианатное промежуточное соединение наблюдали путем гашения 2 мкл аликвоты реакции 98 мкл MeOH и наблюдая образованный MeOH аддукт согласно данным СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали под потоком азота, затем сушили в условиях высокого вакуума. Соединение 43 (239,6 мг, 0,3141 ммоль) растворяли в безводном DMF (1 мл), затем добавляли непосредственно к активированному изоцианатному твердому веществу. Добавляли DIPEA (0,11 мл, 0,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали для растворения всех компонентов. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию. Реакцию гасили при помощи MeOH, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией, элюируя при помощи 0-6% MeOH в DCM на колонке 25G KP-Sil. Фракции, содержащие желаемый продукт и примеси лекарственного средства, концентрировали с получением соединения 113 в виде желтого твердого вещества (186,6 мг, 0,1474 ммоль, 70%). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (Метод D): $t_R=2,14$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для C₆₆H₆₈N₅O₂ 1266,44, найдено 1266,57.

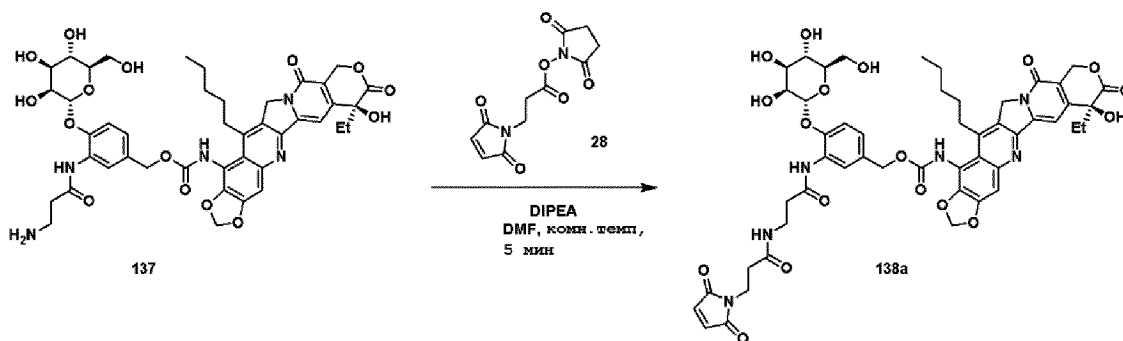
[0974] Пример 89



[0975] Соединение 136 (186,6 мг, 0,1474 ммоль) растворяли в растворе 20% диэтиламина в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 50 минут, в этот момент наблюдали почти полное удаление Fmoc защитной группы. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и снова растворяли в MeOH (2 мл). Добавляли NaOMe (0,5 М в MeOH, 1,77 мл, 0,884 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 20 минут. Через 20 минут наблюдали полную конверсию согласно данным СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь нейтрализовали при помощи АсОН, концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя при помощи 5-40-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA на колонке 21,2 × 250 мм Max-RP. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 137 в виде желтого твердого вещества (22,5 мг, 0,0257 ммоль, 17%). ЖХ-МС (Метод D): *t*R=1,13 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₄₃H₅₀N₅O₁₅ 876,33, найдено 876,22.

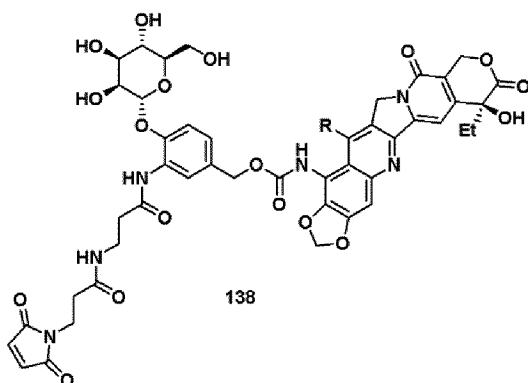
[0976] *Пример 90*



[0977] Соединение 137 (22,5 мг, 0,0257 ммоль) растворяли в безводном DMF (0,5 мл). К реакционной смеси добавляли DIPEA (0,027 мл, 0,15 ммоль) с последующим добавлением N-гидроксисукцинимидного эфира 3-малеимидо)пропионовой кислоты (28, 20,5 мг, 0,0771 ммоль, приобретенный у TCI America, номер продукта S0427). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Наблюдали полную конверсию согласно данным СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили при помощи АсОН (0,030 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя при помощи 5-40-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA на колонке 21,2 × 250 мм MaxRP. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 138a в виде желтого порошка (11,36 мг, 0,01106 ммоль, 43,1%). ЖХ-МС (Метод D): *t*R=1,33 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₅₀H₅₅N₆O₁₈ 1027,36, найдено 1027,15.

[0978] *Пример 91*

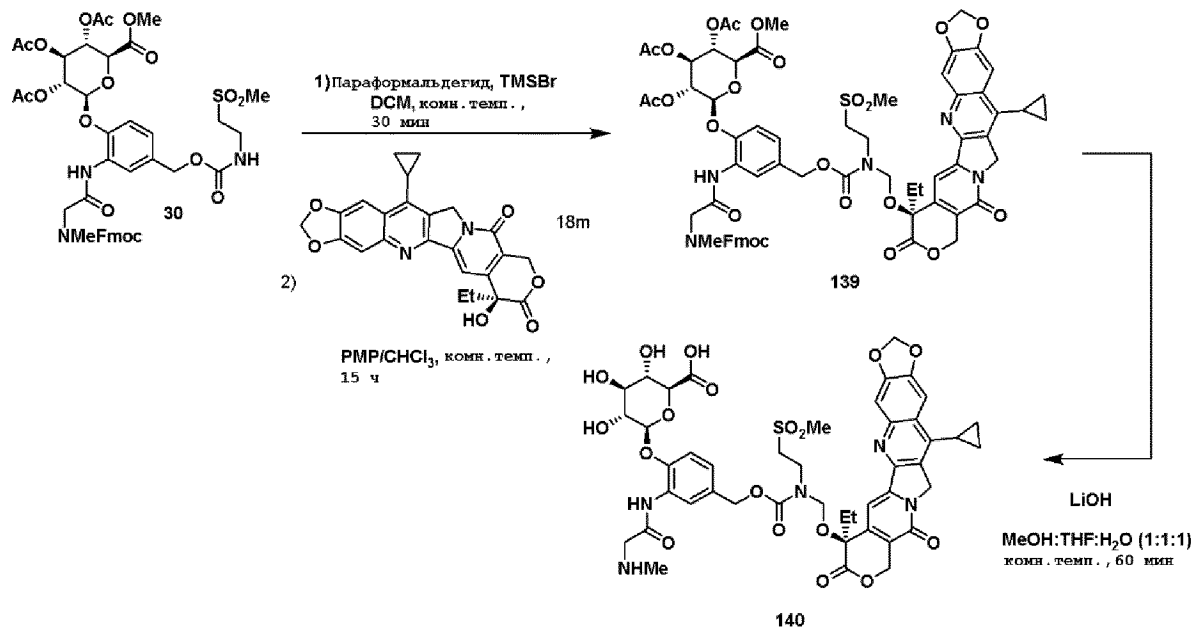
[0979] Следуя процедурам Примеров 88-90, получали соединения Лекарственное средство-Линкер общей формулы 138:



[0980] где R представляет собой любую из R групп, представленных в соединениях 18a-18p Примера 10, включая синтезированное соединение Лекарственное средство-

Линкер, в котором R представляет собой циклопропил (соединение 138b), исходя из соединения 18г, за исключением того, что маннозный остаток заменен глюконовой кислотой.

[0981] Пример 92

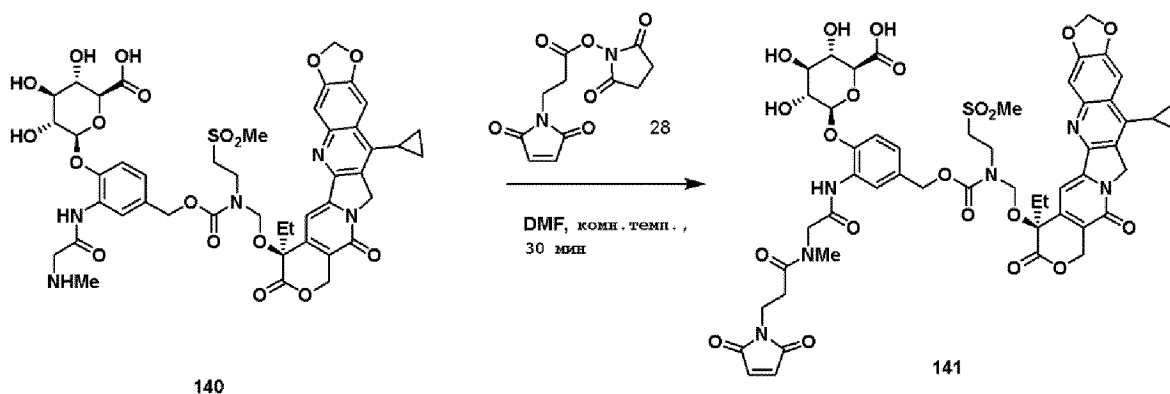


[0982] Соединение 30 (623 мг, 0,694 ммоль), полученное как описано в Примерах 21 и 22, растворяли в безводном DCM (4 мл). К реакционной смеси добавляли параформальдегид (208 мг, 6,94 ммоль) с последующим добавлением TMSBr (0,12 мл, 0,925 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию в активированное хлорметильное промежуточное соединение согласно данным СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр, промывали при помощи DCM 2 мл и добавляли толуол (2 мл) для азеотропной перегонки полученной смеси. Элюент концентрировали в вакууме с получением бесцветного твердого вещества. Соединение 18m (100,0 мг, 0,2313 ммоль) из Примера 10 подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Хлорметильное промежуточное соединение растворяли в безводном CHCl₃ (6 мл) и добавляли непосредственно соединение 18m с последующим добавлением 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидина (PMP, 0,17 мл, 0,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов, гасили при помощи MeOH и концентрировали в вакууме. Неочищенную реакционную смесь, содержащую соединение 139, использовали на следующей стадии без очистки.

[0983] Неочищенное соединение 139 (0,2313 ммоль) растворяли в 1:1 MeOH:THF (4 мл). Добавляли LiOH (55,4 мг, 2,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли H₂O (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакцию гасили при помощи AcOH (0,1 мл), концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографией с использованием колонки Biotage

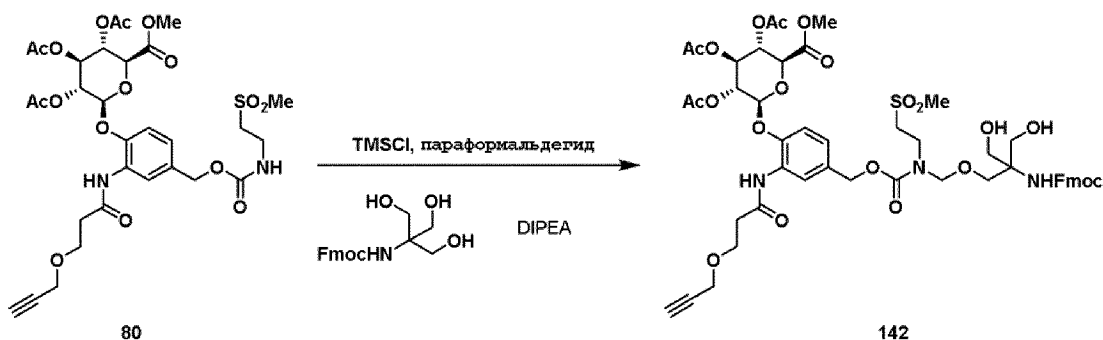
Ultra C18 60G, элюируя с градиентом 5-30-95% MeCN в H₂O 0,1% муравьиной кислоты. Фракции, содержащие желаемый продукт и примеси, концентрировали и снова очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки 21,2 × 250 мм Max-RP с градиентом 5-30-95% MeCN в H₂O с 0,1% муравьиной кислоты. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 140 в виде желтого твердого вещества (40,9 мг, 0,0417 ммоль, 18%). ЖХ-МС (Метод D): t_R =1,23 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₄₅H₅₀N₅O₁₈S 980,29, найдено 980,20.

[0984] Пример 93



[0985] Соединение 140 (40,9 мг, 0,0417 ммоль) растворяли в безводном DMF (1 мл). Добавляли DIPEA (43 мкл, 0,25 ммоль) с последующим добавлением N-гидроксисукцинимидного эфира 3-малеимидо)пропионовой кислоты (28, 33,3 мг, 0,125 ммоль), приобретенного у TCI America, номер продукта S0427). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Наблюдали полную конверсию согласно данным СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили при помощи AcOH (5 мкл) и очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя с 5-40-95% MeCN в H₂O 0,1% муравьиной кислоты на колонке 21,2×250 мм MaxRP. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 141 в виде желтого порошка (8,94 мг, 7,90 мкмоль, 19%). ЖХ-МС (Метод D): t_R =1,47 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₅₂H₅₅N₆O₂₁S 1131,31, найдено 1131,43.

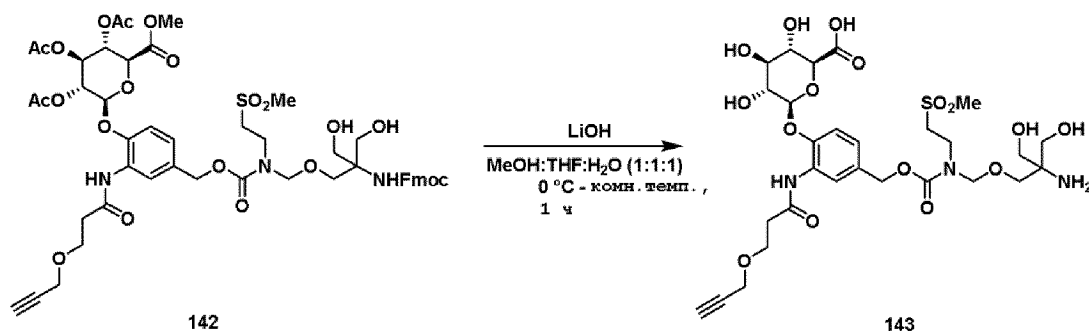
[0986] Пример 94



[0987] Соединение 80 (200 мг, 0,262 ммоль), полученное в Примере 54, растворяли в DCM (4 мл). Добавляли параформальдегид (250 мг) с последующим добавлением TMSCl

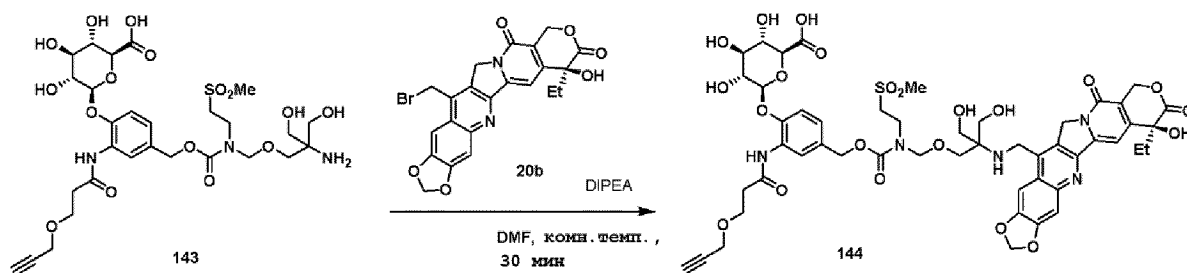
(2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию в активированное хлорметильное промежуточное соединение путем гашения 2 мкл аликвоты в 98 мкл MeOH для наблюдения соответствующего MeOH аддукта согласно данным СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр, промывали при помощи DCM (2 мл) и добавляли толуол (2 мл). Растворитель упаривали в вакууме и конечный продукт помещали в условия высокого вакуума до тех пор, пока он не был готов для использования. Fmoc-трис(гидроксиметил)аминометан (ТНАМ) получали, как описано в WO 2006/006196. Fmoc-ТНАМ (270 мг, 0,786 ммоль) растворяли в DCM (2 мл) и добавляли непосредственно к активированному промежуточному соединению. Добавляли DIPEA (0,136 мл, 0,786 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Наблюдали полную конверсию согласно данным СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили при помощи MeOH, смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с использованием колонки 50G KP-Sil с градиентом 20-100% EtOAc в Hex. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 142 в виде бесцветного твердого вещества (242,3 мг, 0,2264 ммоль, 86%). ЖХ-МС (Метод D): $t_R=2,04$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{50}H_{60}N_3O_{21}S$ 1070,34, найдено 1070,42.

[0988] *Пример 95*



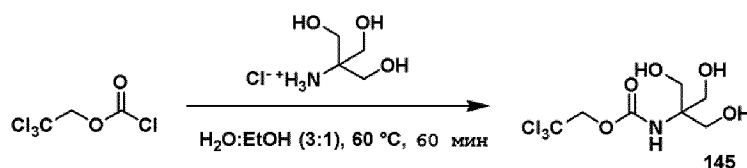
[0989] Соединение 142 (242,3 мг, 0,2264 ммоль) растворяли в MeOH:THF 1:1 (4 мл) и охлаждали на бане лед/вода. К реакционной смеси добавляли LiOH (54 мг, 2,6 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли H_2O (2 мл), давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Наблюдали полную конверсию в продукт с удаленной защитой. Реакционную смесь нейтрализовали при помощи AcOH, концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с использованием колонки Biotage C18 Ultra 30G, элюируя с градиентом 5-20-95% MeCN в H_2O 0,1% муравьиной кислоты. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 143 в виде бесцветного твердого вещества (88,3 мг, 0,125 ммоль, 55%). ЖХ-МС (Метод D): $t_R=0,60$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{28}H_{42}N_3O_{16}S$ 708,23, найдено 707,84.

[0990] *Пример 96*



[0991] Соединение 143 (88,3 мг, 0,125 ммоль) растворяли в безводном DMF (0,5 мл). К реакционной смеси добавляли соединение 20b (30,0 мг, 0,0618 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,032 мл, 0,024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, в этот момент наблюдали полную конверсию в продукт. Реакцию гасили при помощи AcOH (0,050 мл), затем смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке 21,2 × 250 мм Max-RP, элюируя с градиентом 5-40-95% MeCN в H₂O 0,1% муравьиной кислоты. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 144 в виде желтого твердого вещества (1,69 мг, 0,00104 ммоль, 1,7%). ЖХ-МС (Метод D): t_R =1,03 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₅₀H₅₈N₅O₂₂S 1112,33, найдено 1112,42.

[0992] Пример 97



[0993] Трис(гидроксиметил)аминометан гидрохлорид (2,00 г, 4,72 ммоль) растворяли в смеси 3:1 вода:этанол (8 мл). К реакционной смеси добавляли 2,2,2-трихлорэтилхлорформиат (1,32 мл, 4,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 60 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи EtOAc (100 мл), промывали 1M раствором HCl (3 × 100 мл), промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили при помощи MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения 145 в виде бесцветного твердого вещества (1,64 г, 5,52 ммоль, 58%). ЖХ-МС (Метод D): t_R =1,06 мин; МС (m/z) [M+H]⁺ рассчитано для C₇H₁₃Cl₃NO₅ 295,99, найдено 296,12.

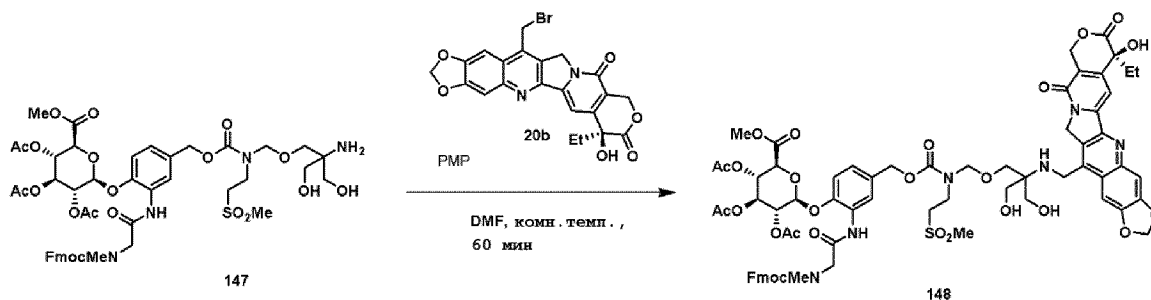
[0994] Пример 98



[0996] Неочищенное соединение 146 (0,334 ммоль) растворяли в 1:1:1 MeOH:THF:AcOH (3 мл). Добавляли цинковую пыль (218 мг, 3,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Наблюдали полную конверсию в продукт с удаленной защитой согласно данным СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали и элюент концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ 5-30-50-95% MeCN в H₂O 0,1% муравьиной кислоты с использованием колонки 30 × 250 мм Max-RP. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме до уменьшения объема наполовину, водный слой подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃, затем экстрагировали при помощи CHCl₃ (3 × 50 мл) и EtOAc (3 × 50 мл). Органические слои объединяли и сушили при помощи MgSO₄. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения 147 в виде белого твердого вещества (103,4 мг, 0,1003

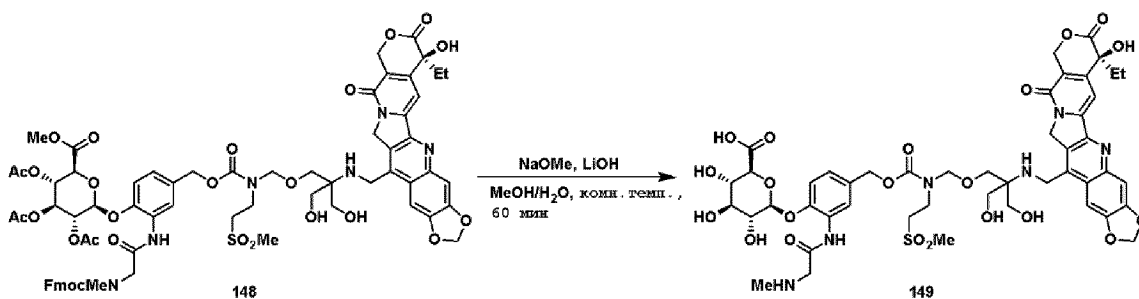
ммоль, 30%). ЖХ-МС (Метод D): $t_R=1,65$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{47}H_{59}N_4O_{20}S$ 1031,34, найдено 1031,42.

[0997] *Пример 99*



[0998] Соединение 147 (103,4 мг, 0,1003 ммоль) растворяли в безводном DMF (0,5 мл). Добавляли 1,2,2,6,6-Пентаметилпиперидин (PMP, 0,036 мл, 0,20 ммоль) с последующим добавлением соединения 20b (97,3 мг, 0,201 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 минут, в этот момент наблюдали полную конверсию согласно данным СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили при помощи AcOH (0,030 мл), затем очищали обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографией с использованием колонки 50G Biotage C18 ultra, элюируя с градиентом 5-60-95% MeCN в H_2O 0,1% муравьиной кислоты. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали с получением соединения 148 в виде не совсем белого твердого вещества (18,7 мг, 0,0130 ммоль, 13%). ЖХ-МС (Метод D): $t_R=1,79$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{69}H_{75}N_6O_{26}S$ 1435,44, найдено 1435,27.

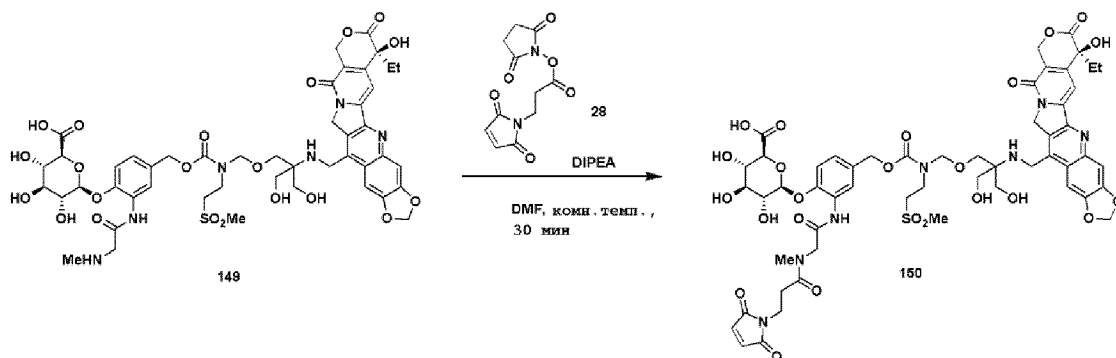
[0999] *Пример 100*



[1000] Соединение 148 (18,7 мг, 0,0130 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл). Добавляли NaOMe (0,5 М в MeOH, 0,026 мл, 0,013 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли H_2O (1 мл) с последующим добавлением LiOH (1,5 мг, 0,065 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Наблюдали полную конверсию в продукт с удаленной защитой согласно данным СВЭЖХ-МС. Реакционную смесь нейтрализовали при помощи AcOH, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке 10×250 мм, элюируя с градиентом 5-25-95% MeCN в H_2O 0,1% муравьиной кислоты. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали в вакууме с получением соединения 149 в виде желтого твердого вещества (3,9 мг, 0,0036

ммоль, 28%). ЖХ-МС (Метод D): $t_R=0,92$ мин; МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{47}H_{57}N_6O_{21}S$ 1073,33, найдено 1073,81.

[1001] *Пример 101*



[1002] Соединение 149 (3,9 мг, 0,0036 ммоль) растворяли в безводном DMF (0,2 мл). Добавляли DIPEA (1,3 мкл, 0,0073 ммоль) с последующим добавлением N-сукцинимидил 3-малеимидопропионата (1,1 мг, 0,0040 ммоль, приобретенный у TCI America номер продукта S0427). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Наблюдали полную конверсию согласно данным СВЭЖХ-МС. Реакцию гасили при помощи AcOH (5 мкл) и очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя с градиентом 5-30-95% MeCN в H_2O 0,1% муравьиной кислоты на колонке 10×250 мм MaxRP. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением соединения 126 в виде желтого порошка (0,23 мг, 0,19 мкмоль, 5%). $R_t=1,06$ мин CORTECS C18 Общий Метод СВЭЖХ. МС (m/z) $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{54}H_{62}N_7O_{24}S$ 1224,36, найдено 1224,46.

Биологические примеры

Оценки малых молекул и ADC in vitro

[1003] *In vitro* эффективность оценивали на нескольких раковых клеточных линиях. Все клеточные линии были аутентифицированы путем STR профилирования в IDEXX Bioresearch, и их культивировали в течение не более 2 месяцев после ресуститации. Клетки, культивированные в лог-фазе роста, высевали в течение 24 часов в 96-луночные планшеты, содержащие 150 мкл RPMI 1640, дополненной 20% FBS. Серийные разведения конъюгатов антитело-лекарственное средство в клеточной культуральной среде получали при 4х рабочих концентрациях, и 50 мкл каждого разведения добавляли в 96-луночные планшеты. После добавления испытываемых образцов клетки инкубировали с испытываемыми образцами в течение 4 дней при $37^\circ C$. Через 96 часов оценивали ингибирование роста методом CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) и люминисценцию измеряли на планшет-ридере. EC_{50} значение, определенное в трех повторах, определено здесь как концентрация, которая приводит к 50% уменьшению клеточного роста по сравнению с необработанными контролями.

Способ конъюгации Камптотецина

[1004] Полностью или частично восстановленные ADC, в которых одна или несколько межцепочечных дисульфидных связей были преобразованы в цистеиновые

остатки, получали в смеси 50% пропиленгликоля (PG) 1X PBS. Половину PG добавляли к восстановленным mAb, и половину PG добавляли к 1 mM DMSO исходному раствору соединения Камптотециновое лекарственное средство-Линкер, содержащего Z' компонент, состоящий из малеимидного фрагмента. Смесь PG/Лекарственное средство-Линкер добавляли к восстановленному mAb по 25% порциям. После завершения добавления соединения Камптотециновое лекарственное средство-Линкер избыток соединения удаляли обработкой активированным углем (1 мг угля на 1 мг mAb). Уголь затем удаляли фильтрацией и полученный ADC подвергали буферному обмену, используя колонку NAP5 или PD10, в 5% растворе трегалозы в 1 X PBS pH 7,4.

[1005] Для соединений Камптотециновое лекарственное средство-Линкер, в которых Z' состоит из алкинового фрагмента, восстановленное антитело обрабатывали таким же образом малеимид-содержащим соединением N⁶-диазо-N²-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)пропаноил)-L-лизина с получением азидо-меченного антитела, к которому добавляли 100 моль% избыток алкин-содержащего соединения Камптотециновое лекарственное средство-Линкер. К полученной смеси добавляли раствор, полученный из 1:5 смеси 100 mM CuSO₄ и 100 mM трис-гидроксипропилтриазилилметиламина (THPTA), таким образом, чтобы конечная концентрация CuSO₄ составляла 0,5 mM, с последующим добавлением такого количества раствора 100 mM амингуанидина чтобы конечная концентрация амингуанидина в растворе составляла 5 mM, и такого количества раствора 100 mM аскорбата натрия, чтобы конечная концентрация аскорбата натрия составляла также 5 mM. Добавляли при необходимости дополнительное количество соединения Камптотециновое лекарственное средство-Линкер для завершения конъюгации вместе с достаточными количествами растворов 1:5 CuSO₄:THPTA и аскорбата натрия для поддержания их исходных концентраций. Взаимодействие между азидной и алкиновой функциональными группами приводит к Камптотециновому ADC, содержащему фрагменты лекарственное средство-линкер, которые состоят из триазольной кольцевой системы.

Методы с использованием моделей in vivo

[1006] Все эксперименты осуществляли по согласованию с Комитетом по уходу и использованию животных в учреждении, полностью аккредитованном Ассоциацией по оценке и аккредитации ухода за лабораторными животными. Эксперименты по определению эффективности осуществляли на моделях 786-0, L540cy, BXPC3, Colo205 и Saki-1. Опухолевые клетки в виде клеточной суспензии имплантировали подкожно мышам SCID с ослабленным иммунитетом или мышам nude. После приживления опухоли мышей рандомизировали в исследуемые группы (по 5 мышей на группу), когда средний объем опухоли достигал примерно 100 мм³. ADC или контроли вводили однократно посредством интраперитонеальной инъекции. Объем опухоли как функцию времени определяли по формуле (L x W²)/2. Животных умерщвляли, когда объем опухоли достигал 750 мм³. Мышей, показавших стойкую регрессию, умерщвляли через 10-12 недель после имплантации.

Определение стабильности ADC в плазме

[1007] Все исходные растворы ADC были нормализованы до 2,5 мг/мл. Аликвоты разового использования 2,5 мл цитратной плазмы мышей (Balb C) перед использованием хранили при -80°C. Исходный раствор ADC в плазме мышей получали следующим образом. ADC (50 мкг) в 200 мкл плазмы (в расчете на каждую точку времени, 0,25 мг/мл) с конечной концентрацией PBS при 13,85. Образцы плазмы инкубировали при 37 градусах Цельсия в течение 6 часов, 1 дня, 3 дней и 7 дней (временные точки) и отбирали пробы в двух экземплярах. После каждой временной точки образцы хранили при -80 градусов Цельсия до их обработки для анализа. Получали 50% суспензию IgSelect в 1 x PBS. Для каждой временной точки образца 50 мкл суспензии IgSelect добавляли на фильтровальную пластину 3 мкм и применяли вакуум для удаления супернатанта. Смола промывали (2 X 1 мл, 1 X PBS) с применением вакуума после каждой промывки. Наносили образец (180 мкл) и фильтровальную пластину встряхивали (1200 об/мин в течение 1 часа при 4 градусах Цельсия. Затем применяли вакуум для удаления плазмы. Смола промывали с использованием 1 мл PBS+50 mM NaCl, 1 мл PBS и 1 мл воды с применением вакуума после каждой промывки. Платину с образцом затем центрифугировали при 500xg в течение 2 минут над собирающей пластиной Waters 350 мкл. ADC элюировали из смолы обработкой 50 мкл Gly pH 3 (2x50 мкл) при перемешивании при 500 об/мин в течение 2 минут при 4°C, центрифугировали при 500 × g в течение 3 минут в 350 мкл 96-луночной планшете, где каждая лунка содержала 10 мкл 1M буфера Tris pH 7,4. Концентрацию ADC определяли с использованием планшет-ридера в УФ и видимом диапазоне. Образцы дегликозилировали с использованием 1 мкл PNGase на образец и инкубировали в течение 1 часа при 37 градусах Цельсия. Каждый ADC восстанавливали добавлением 12 мкл 100 mM DTT и инкубировали в течение 15 минут при 37 градусах Цельсия. В завершение, образцы (10 или 50 мкл инъекция) анализировали с использованием 15 мин PLRP-MS метода для оценки композиции легких и тяжелых цепей.

Экспериментальный метод РК анализа ADC

[1008] Эта процедура описывает способ количественного определения общего человеческого IgG в K₂EDTA плазме грызунов.

[1009] В этом методе используют биотин-конъюгированные с мышинные mAb против человеческой легкой цепи каппа (SDIX) в качестве захватывающего реагента и то же самое антитело, конъюгированное с Alexafluor-647, в качестве детекторного реагента для количественной оценки человеческого антитела и/или испытываемого конъюгата антитело-лекарственное средство в виде Суммарных Антител (TAb) в K₂EDTA плазме грызунов. Анализ осуществляли с использованием платформы GyroLab xPlore™, в которой используется диск, содержащий микрофлюидные структуры с нанолитровыми колонками с покрытыми стрептавидином шариками, на которых осуществляют анализ связывания лиганда. Вкратце, исследуемые образцы разбавляли наивной объединенной K₂EDTA плазмой грызунов, как необходимо, а затем, вместе с калибраторами, контролями и холостой плазмой, разбавляли буфером Rextip-NX при минимальном требуемом

разбавлении (MRD) 1:10 для загрузки в 96-луночный планшет для образцов. Бiotин-анти-каппа человека захватывающий реагент при 1 мкг/мл в фосфатно-солевом буферном растворе pH 7,4 с Tween-20 (PBS-T), AF647-анти-каппа человека детекторный реагент при 25 нМ в буфере Rexas F и промывочный буфер PBS-T добавляли в 96-луночный планшет с реагентами, и оба планшета закрывали и добавляли в устройство. Файл цикла был создан в программном обеспечении GyroLab Control, трафарет для нанесения проб был экспортирован в Excel для ввода обозначений образцов и факторов разведения. Затем этот трафарет был импортирован обратно в GyroLab Control до начала эксперимента. Анализ был последовательным: сначала биотинилированный захватывающий реагент наносили на CD BioAffy1000, диск промывали PBS-T, а затем добавляли разбавленную холостую пробу плазмы, стандарты, контроли и образцы. После последующей PBS-T промывки наносили AF647-конъюгированный детекторный реагент. После последней PBS-T промывки каждую колонку диска считывали методом детекции лазерно-индуцированной флуоресценции (длина волны возбуждения: 635 нм). Обнаруженный ответ при 1% PMT подвергали 5-параметрической логистической регрессии (5-PL) с использованием программного обеспечения GyroLab Evaluator для преобразования флуоресцентного ответа в нг/мл Суммарных Антител, присутствующих в образцах.

[1010] Диапазон анализа для количественного определения суммарного человеческого IgG в K₂EDTA плазме грызуна составлял от 22,9 нг/мл (LLOQ) до 50000 нг/мл (ULOQ) для испытываемых образцов неконъюгированных антител и от 22,9 нг/мл (LLOQ) до 100000 нг/мл (ULOQ) для ADCs. Уровни контроля качества были установлены при 80,0 нг/мл (LQC), 800 нг/мл (MQC), и 8000 нг/мл (HQC2) и 40000 нг/мл (HQC1).

[1011] Этот метод испытания применим для количественного определения суммарного человеческого IgG в K₂EDTA плазме грызунов в подтверждение не-GLP неклинических испытаний. Этот метод не прошел квалификацию или валидацию в Seattle Genetics для использования в соответствии с cGMP или GLP.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

[1012] В следующих таблицах IC₅₀ значения для ADC и не содержащих CPT лекарственных средств представлены в нг/мл и ммоль/мл концентрациях, соответственно, при этом значения в скобках представляют процент оставшихся клеток при самой высокой протестированной концентрации (1000 нг/мл для ADC и 1 мкМ для не содержащего CPT соединения, если не указано иное) по сравнению с необработанными клетками. Жизнеспособность клеток определяли окрашиванием CellTiter-Glo после 96-часового воздействия ADC. ND=не определено. Ag1 относится к антителу, таргетирующему распространенный и легко интернализуемый антиген на раковых клетках, и h00 является несвязывающимся контрольным антителом, Ag2 относится к sAC10, который таргетирует CD30 антиген, Ag3 относится к антителу, таргетирующему фукозилированный антиген периферической крови, обнаруженный на Т-лимфоцитах; Ag4 относится к антителу, которое таргетирует поверхностный антиген на активированных Т- и В-лимфоцитах; и Ag5 относится к антителу, которое таргетирует поверхностный антиген, общий для лимфоцитов

периферической крови.

[1013] Было обнаружено, что данные *in vivo* коррелировали с данными *in vitro* в следующих таблицах, когда Конъюгаты Камптотецина, как обнаружено, были активны *in vitro* в одной или нескольких клеточных линиях, которые были испытаны. Неожиданно оказалось, что некоторые соединения, обладающие низкой активностью *in vitro*, показали хорошую активность *in vivo*.

[1014] Конъюгаты h00 обычно используются для определения, обладает ли конъюгат Камптотецина иммунологической специфичностью. Однако некоторые из испытанных Конъюгатов были разработаны так, чтобы они имели некоторую нестабильность, чтобы после связывания Конъюгата с антигеном-мишенью он мог высвобождать свободное лекарственное средство в непосредственной близости от клеток-мишеней без необходимости интернализации. Следовательно, возможна некоторая потеря Камптотецинового Лекарственного Компонента в отсутствие связывания антигена для таких Конъюгатов

[1015]

Таблица 1

In vitro цитотоксичность глюкуронид-основанных камптотециновых DAR 8 ADC. Значения в серых клетках соответствуют IC₅₀ (нг/мл) концентрациям. Значения в незакрашенных клетках представляют процент оставшихся клеток при самой высокой испытанной концентрации (1000 нг/мл) по сравнению с необработанными клетками. Клеточную жизнеспособность определяли методом CellTiter-Glo окрашивания после 96ч воздействия ADC

CPT-ADC	786-O		BxPC3		HepG2		HL-60		HL-60/RV		L540cy	
Ag1-(51)	>1K	36	>1K	52	38	40	>1K	ND	15	10	2	2
h00-(51)	>1K	100	>1K	-	>1K	92	>1K	100	>1K	100	>1K	100
Ag1-(55)	>1K	94	>1K	44	198	46	>1K	100	146	40	7	4
h00-(55)	>1K	-	>1K	100	>1K	87	>1K	100	>1K	100	>1K	-
Ag1-(61)	>1K	100	>1K	ND	>1K	91	>1K	90	>1K	96	99	35
h00-(61)	>1K	100	>1K	ND	>1K	ND	>1K	75	>1K	95	>1K	89
Ag1-(58)	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	86	>1K	ND	2	42
h00-(58)	>1K	100	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	92
Ag1-(109a)	487	44	61	49	98	35	>1K	95	164	7	8	2
h00-(109a)	>1K	96	>1K	99	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND
Ag1-(103)	>1K	83	>1K	51	>1K	63	>1K	ND	>1K	ND	63	5

Ag1-(100)	>1K	79	>1K	64	>1K	53	>1K	ND	249	30	16	3
h00-(100)	>1K	100	>1K	ND	>1K	ND	>1K	100	>1K	ND	>1K	100
Ag1-(42)	>1K	60	>1K	47	656	45	986	ND	>1K	84	26	0
h00-(42)	>1K	100	>1K	100	>1K	ND	>1K	ND	>1K	94	>1K	86
Ag1-(34)	915,1	43	650	46	>1K	64	297	37	>1K	100	31	2
Ag1-(67)	91	44	>1K	51	53	37	>1K	ND	157	4	7	2
h00-(67)	>1K	100	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	100	>1K	100
Ag1-(48)	14	18	19	34	36	40	84	0	>1K	78	2,3	2
Ag1-(29)	>1K	77	694	45	>1K	55	>1K	100	173	41	35	2
h00-(29)	>1K	94	>1K	90	>1K	76	>1K	100	>1K	100	>1K	82
CPT-ADC	786-O		BxPC3		HepG2		HL-60		HL60/RV		L540cy	
Ag1-(114b)	43	6	61	9	41	24	981	ND	61	2	7	2
h00-(114b)	100	7	72	21	112	24	>1K	78	417	ND	36	2
Ag1-(135)	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	83	35	7
h00-(135)	>1K	100	>1K	ND	>1K	89	>1K	95	>1K	ND	>1K	ND
Ag1-(109b)	148	36	198	47	>1K	52	>1K	ND	51	14	10	3
h00-(109b)	>1K	ND	>1K	ND	>1K	89	>1K	ND	>1K	85	>1K	ND
Ag1-(138b)	152	29	85	40	82	36	>1K	ND	44	5	10	2
h00-(138b)	>1K	86	>1K	69	>1K	48	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND
Ag1-(113)	38	7	98	15	79	31	873	ND	94	3	7	2
h00-(113)	95	2	153	15	261	24	>1K	84	287	10	34	3
Ag1-(138a)	>1K	60	>1K	56	>1K	36	>1K	87	301	43	15	4
Ag1-(144)	171	3	405	38	859	38	>1K	ND	>1K	ND	250	3
Ag1-(114a)	66	3	84	30	57	23	>1K	83	128	9	15	2
h00-(114a)	138	6	133	21	180	27	>1K	ND	>1K	83	67	1
Ag1-(141b)	>1K	52	>1K	51	>1K	55	>1K	109	103	28	10	3
h00-(141b)	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	99	>1K	100

Ag1-(67)	83	39	165	48	182	43	>1K	72	104	15	6	2
CPT-ADC	MM,1R		MOLM13		Ramos		SK-MEL-5		SU-DHL-4		U266	
Ag1-(51)	3	3	3	1	1	5	72	32	5	9	>1K	54
h00-(51)	>1K	75	>1K	70	ND	ND	>1K	86	>1K	97	>1K	-
Ag1-(55)	6	0	>1K	44	ND	ND	>1K	65	27	14	>1K	100
h00-(55)	>1K	100	>1K	111	ND	ND	>1K	100	>1K	100	>1K	100
Ag1-(61)	>1K	73	>1K	73	105	19	>1K	100	>1K	78	>1K	89
h00-(61)	>1K	84	>1K	83	>1K	98	>1K	100	>1K	96	>1K	85
Ag1-(58)	>1K	59	>1K	65	1	29	>1K	ND	>1K	57	>1K	82
h00-(58)	>1K	ND	>1K	88	>1K	98	>1K	ND	>1K	99	>1K	93
Ag1-(109a)	6	1	201	12	4	7	>1K	55	9	6	629	47
h00-(109a)	>1K	64	>1K	72	>1K	ND	>1K	ND	>1K	84	>1K	61
Ag1-(103)	365	38	261	17	37	8	>1K	82	347	29	>1K	63
Ag1-(100)	18	6	249	31	8	14	>1K	75	48	20	>1K	65
h00-(100)	>1K	ND	>1K	71	>1K	96	>1K	94	>1K	ND	>1K	24
Ag1-(42)	13	1	180	0	7	6	>1K	58	20	4	51	39
h00-(42)	>1K	87	>1K	83	>1K	95	>1K	98	>1K	92	>1K	87
Ag1-(34)	16	4	72	2	1	4	>1K	ND	12	6	225	33
Ag1-(67)	7	2	172	13	1	5	>1K	52	7	5	>1K	61
h00-(67)	>1K	82	>1K	73	>1K	88	>1K	90	>1K	66	>1K	ND
Ag1-(48)	1	1	21	0	0,2	4	536	41	1	3	8	22
Ag1-(29)	75	18	40	2	37	21	>1K	78	156	23	>1K	100
h00-(29)	>1K	81	>1K		>1K	96	>1K		>1K	100	>1K	100
CPT-ADC	MM,1R		MOLM-13		Ramos		SK-MEL-5		SU-DHL-4		U266	
Ag1-(114b)	9	1	194	0	7	4	91	5	13	3	181	37
h00-(114b)	49	0	276	12	25	0	108	ND	61	1	483	39
Ag1-(135)	203	31	251	30	44	25	>1K	92	110	22	>1K	85
h00-(135)	>1K	95	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	97	>1K	99
Ag1-(109b)	12	4	227	23	8	12	>1K	46	17	8	126	49
h00-(109b)	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	ND	>1K	74	>1K	ND
Ag1-(138b)	10	3	146	8	7	2	634	ND	12	7	164	35
h00-	>1K	ND	>1K	78	614	ND	>1K	93	>1K	ND	>1K	ND

(138b)												
Ag1-(113)	7	0,6	237	ND	12	5	139	2	12	4	56	23
h00-(113)	59	0	679	ND	48	4	222	14	68	2	401	ND
Ag1-(138a)	14	7	>1K	ND	10	ND	>1K	ND	24	17	>1K	ND
Ag1-(144)	115	2	413	ND	7	3	221	ND	34	2	293	42
Ag1-(114a)	13	1	321	37	9	4	156	11	20	2	401	33
h00-(114a)	78	2	>1K	ND	46	0	230	ND	79	1	805	ND
Ag1-(141b)	10	2	>1K	60	5	16	>1K	54	13	8	931	ND
h00-(141b)	>1K	ND	>1K	92	>1K	108	>1K	ND	>1K	99	>1K	ND
Ag1-(67)	7	3	136	26	14	4	>1K	ND	10	11	>1K	ND

[1016]

Таблица 2

In vitro цитотоксичность не основанных на глюкурониде камптотециновых DAR 8 ADC. Значения в серых клетках соответствуют IC₅₀ (нг/мл) концентрациям. Значения в незакрашенных клетках представляют процент оставшихся клеток при самой высокой испытанной концентрации (1000 нг/мл) по сравнению с необработанными клетками. Клеточную жизнеспособность определяли методом CellTiter-Glo окрашивания после 96ч воздействия ADC

CPT ADCs	786-O		BxPC3		HepG2		HL-60		HL60/RV		L540cy	
Ag1-(122)	++	+	++	++	++	++	+	++	++	++	+++	+
Ag1-(124)	++	ND	++	++	++	++	+	++	++	+	+++	+
Ag1-(120)	+++	+	++	++	++	++	+	++	++	ND	+++	+
Ag1-(133)	+++	+	+++	+	+++	+	++	+	+++	+	+++	+
Ag1-(129)	+++	+	+++	+	+++	+	++	+	++	+	+++	+
h00-(120)	++	+	++	++	++	++	+	ND	++	++	+++	+
h00-(133)	+++	+	+++	+	+++	+	++	+	++	+	+++	+
h00-(129)	+++	+	++	+	+++	+	++	+	++	ND	+++	+
h00-(124)	++	ND	++	+	++	++	+	ND	++	ND	++	+
h00-(122)	++	ND	++	++	++	++	+	++	++	++	+++	+

CPT ADCs	MOLM13		Ramos		SK-MEL-5		SU-DHL-4		U266		MM,1R	
Ag1-(122)	++	++	++	+	++	++	++	+	+	++	++	ND
Ag1-(124)	++	+	+++	+	++	++	++	+	++	+	++	ND
Ag1-(120)	++	ND	+++	+	++	+++	+++	+	++	ND	+++	+
Ag1-(133)	+++	+	+++	+	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	+
Ag1-(129)	+++	+	+++	+	++	+++	+++	+	+++	++	+++	+
h00-(120)	++	+	+++	+	++	+++	+++	+	++	++	+++	+
h00-(133)	++	+	+++	+	+++	+++	+++	+	++	++	+++	+
h00-(129)	+++	+	+++	+	++	+++	+++	+	++	+	+++	+
h00-(124)	++	ND	+++	+	++	++	++	+	++	++	++	ND
h00-(122)	++	ND	++	+	++	++	++	+	+	ND	++	ND

Серые клетки, IC₅₀ значения (нг/мл): + > 1K; 100 ≤ ++ ≤ 1000; +++ < 100.

Незакрашенные клетки, % максимального ингибирования при 1мкг/мл: + < 20%; ++ ≥ 20%.

ND не определено

[1017]

Таблица 3

In vitro цитотоксическая активность глюкуронид-основанных камптотециновых DAR 8 Ag2 и Ag3 ADC. Концентрации соответствуют IC₅₀ (нг/мл) значениям. Значения в скобках представляют процент оставшихся клеток при самой высокой испытанной концентрации (10000 нг/мл) по сравнению с необработанным контролем. Клеточную жизнеспособность определяли методом CellTiter-Glo окрашивания после 96ч воздействия ADC

ADCs	H3396 (CellBank) CD30 -Ley + Карцинома молочной железы	Ls174T (CellBank) Ley + Карцинома толстой кишки	RCA (CellBank) Ley + CD30 - Карцинома толстой кишки	SK-OV-3 (CellBank) Ley + CD30 - Карцинома яичника
Ag2- (67)	5339 (45%)	>10,000 (56%)	9173 (38%)	>10,000 (100%)
Ag2- (72)	>10,000 (63%)	>10,000 (69%)	>10,000 (80%)	>10,000 (100%)

Ag3-(67)	574 (24%)	1132 (22%)	5852 (10%)	>10,000 (100%)
Ag3-(72)	1779 (25%)	2684 (17%)	9873 (49%)	>10,000 (100%)
ADCs	HDLM-2 Ley - CD30 340K HL	Karpas 299 (CellBank) Ley - CD30 290K ALCL	L540cy (CellBank) Ley - CD30 355K HL	
Ag2-(67)	19 (15%)	13 (23%)	4 (0%)	
Ag2-(72)	7 (26%)	20 (25%)	4 (0%)	
Ag3-(67)	>10,000 (100%)	>10,000 (76%)	9166 (30%)	
Ag3-(72)	>10,000 (100%)	>10,000 (100%)	>10,000 (100%)	

[1018]

Таблица 4А-С

In vitro цитотоксическая активность глюкуронид-основанных камптотециновых DAR 8 ADC. А. анти-Ag2 ADCs, В. анти-Ag4 ADCs и С. анти-Ag5 ADCs. Концентрации в серых клетках соответствуют IC₅₀ (нг/мл) значениям. Значения в незакрашенных клетках представляют процент оставшихся клеток при самой высокой испытанной концентрации (10000 нг/мл) по сравнению с необработанным контролем. Клеточную жизнеспособность определяли методом CellTiter-Glo окрашивания после 96ч воздействия ADC

A														
ADC/Лекарственное средство	786-O		DEL		Karpas 299		KM-H2		L1236		L-428		L540cy	
Ag2-(67)	>10 K	ND	3	0	9	24	>10 K	71	>10 K	ND	>10 K	ND	4	1
B														
ADC/Лекарственное средство	786-O		ACHN		Caki-1		L540cy		Raji		UM-RC-3			
Ag4-(67)	4944	31	>10K	ND	>10K	57	46	32	408	32	75	35		
C														

ADC/Лекарственное средство	EJM		KMM-1		MM,1R		NCI-H929		TF-1a		U-266	
Ag5-(67)	2213	34	207	40	12	3	8	3	>10K	ND	>10K	ND

[1019]

Таблица 5

In vitro цитотоксическая активность выбранных анти-Ag2 глюкуронид-основанных DAR8 камптотециновых ADCs против Ag2⁺ опухолевых линий с вариабельной Ag2 экспрессией. Значения в серых клетках соответствуют IC₅₀ (нг/мл) концентрациям. Значения в незакрашенных клетках представляют процент оставшихся клеток при самой высокой испытанной концентрации (1000 нг/мл) по сравнению с необработанными клетками. Клеточную жизнеспособность определяли методом CellTiter-Glo окрашивания после 96ч воздействия ADC. Каждое значение в скобках представляет среднее число копий антигена-мишени на раковых клетках

ADC/Лекарственное средство	DEL (285,005)		Karpas 299 (318,870)		KM-H2 (74,663)		L428 (70,324)		L540cy (408,529)	
Ag2-(67)	7	0	9	37	>1K	100	>1K	91	6	1
Ag2-(100)	10	3	>1K	59	>1K	ND	>1K	98	14	1
Ag2-(109a)	7	0	11	46	>1K	ND	>1K	ND	9	1
Ag2-(34)	7	0	174	47	>1K	ND	>1K	96	13	1
Ag2-(103)	7	0	>1K	51	>1K	ND	>1K	93	9	1
Ag2-(58)	>1K	59	>1K	67	>1K	100	>1K	ND	48	19
Ag2-(61)	>1K	64	>1K	63	>1K	100	>1K	89	81	25
h00-(67)	>1K	ND	>1K	ND	>1K	100	>1K	93	>1K	100
h00-(100)	>1K	100	>1K	88	>1K	ND	>1K	97	>1K	97
h00-(109a)	>1K	92	>1K	ND	>1K	75	>1K	ND	>1K	94
h00-(34)	>1K	ND	>1K	80	>1K	ND	>1K	92	>1K	84
h00-(103)	>1K	92	>1K	97	>1K	95	>1K	99	>1K	67
h00-(58)	>1K	ND	>1K	95	>1K	ND	>1K	97	>1K	90
h00-(61)	>1K	ND	>1K	80	>1K	57	>1K	97	>1K	89

[1020]

Таблица 6

Цитотоксическая активность глюкуронид-содержащих камптотециновых ADC Ag2-(67) на Ag2(+) исходной DEL и Ag2(+), MDR(+), DEL-BVR клеточных линиях. Исходную клеточную линию лимфомы DEL культивировали в присутствии брентуксимаба ведотина для индукции сверхэкспрессии MDR фенотипа с получением DEL брентуксимаб ведотин-резистентной линии (DEL-BVR). IC₅₀ значения (серые клетки, нг/мл) были определены для исходной (DEL) и MDR+ (DEL-BVR) линий. Брентуксимаб ведотин (Ag2-vcMMAE (8)) ADC был включен в качестве контроля. Значения в незакрашенных клетках представляют

процент оставшихся клеток при самой высокой испытанной концентрации (1000 нг/мл) по сравнению с необработанными клетками. Клеточную жизнеспособность определяли методом CellTiter-Glo окрашивания после 96ч воздействия ADC

ADC/Лекарственное средство	DEL		DEL/BVR	
Ag2-(67) (8)	6	1	4	0
Ag2-vcMMAE (8)	0,5	1	>1000	93

[1021]

Таблица 7

Таблица IC₅₀ значений (нг/мл) для Ag5 (анти-Ag5) глюкуронид-содержащих камптотециновых ADC против MM.1R клеток (Ag5-положительные), жизнеспособность оценена методом CellTiter-Glo, 3:1 ко-культивируемых MM.1R и MM.1R Ag5 KO luc+ клеток, и MM.1R Ag5 KO luc+ клеток, жизнеспособность оценена методом Bright-Glo. Концентрации в серых клетках соответствуют IC₅₀ (нг/мл) значениям. Значения в незакрашенных клетках представляют процент оставшихся клеток при самой высокой испытанной концентрации (10000 нг/мл) по сравнению с необработанным контролем

ADC/Лекарственное средство	MM.1R		3:1 ко-культивируемые		MM.1R CD48- Luc+	
Ag5-(34)	90	0	1592	0	2477	3
Ag5-(103)	91	0	2886	15	>10K	ND
Ag5-(48)	5	2	>10K	ND	>10K	ND
Ag5-(109a)	18	3	82	12	>10K	ND
Ag5-(67)	14	1	75	11	>10K	ND
Ag5-(141b)	7,5	2	11,5	3	>10K	ND
Ag5-(135)	37	9	1190	ND	>10K	ND

[1022]

Таблица 8

IC₅₀ значения (нг/мл) для Ag5-(67) обработанных MM.1R, 3:1 ко-культивируемых и MM.1R Ag5 KO luc+, и MM.1R Ag5 KO luc+ клеток. Концентрации в серых клетках соответствуют IC₅₀ (нг/мл) значениям. Значения в незакрашенных клетках представляют процент оставшихся клеток при самой высокой испытанной концентрации (10000 нг/мл) по сравнению с необработанными контролем (см. Фиг. 1)

Антитело-(Лекарственное средство) (DAR)	MM.1R		3:1 ко-культивируемые		MM.1R CD48 KO luc+	
Ag5-(67) (8)	15	16	112	34	>500	94

[1023]

Таблица 9

Стабильность Камптотециновых DAR8 ADC, инкубированных при 37 градусах Цельсия в плазме мыши, определенная при помощи PLRP-MS для количественного определения лекарственной нагрузки (см. Фиг. 2 и 13)

Конъюгат	Исходное dr/Ab	Конечное dr/Ab	Конечный интактного лекарственного средства	%
h00-(61)	7,2	5,05	70	
h00-(109a)	8	6,2	78	
h00-(67)	8	8	100	
h00-(58)	6,1	4,39	72	
h00-(42)	7,8	5,65	72	
h00-(120)	8	3,4	43	
h00-(133)	8	1,2	15	
h00-(129)	4,8	1,4	29	
h00-IMMU*	6,8	0	0	
h00-(124)	6,8	0	0	

*IMMU представляет собой Конъюгат Камптотецина, таргетирующий CL2A, описанный в *European Journal of Medicinal Chemistry* (2019) 167: 583-593

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Конъюгат Камптотецина, имеющий формулу

$L-(Q-D)_p$

или его соль, где

L представляет собой Лигандный Компонент из таргетирующего агента, в частности из антитела, которое селективно связывается с антигеном раковой клетки;

нижний индекс p представляет собой целое число от 1 до 16;

Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из:

-Z-A-, -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S^{*}-RL-, -Z-A-S^{*}-RL-Y-,
-Z-A-S^{*}-W-, -Z-A-S^{*}-W-RL-, -Z-A-B(S^{*})-RL-, -Z-A-B(S^{*})-W-,
-Z-A-B(S^{*})-W-RL- и -Z-A-B(S^{*})-RL-Y-,

где Z представляет собой Удлиняющий Компонент;

A представляет собой связь или Соединительный Компонент;

B представляет собой Параллельный Соединительный Компонент;

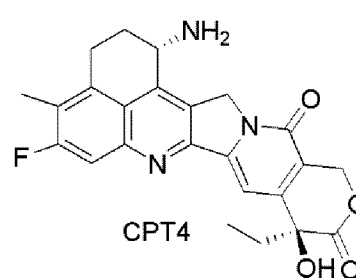
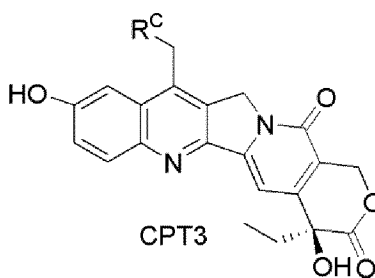
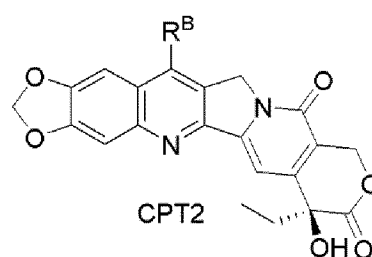
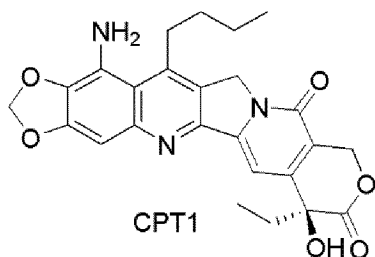
S^{*} представляет собой Разделяющий Агент;

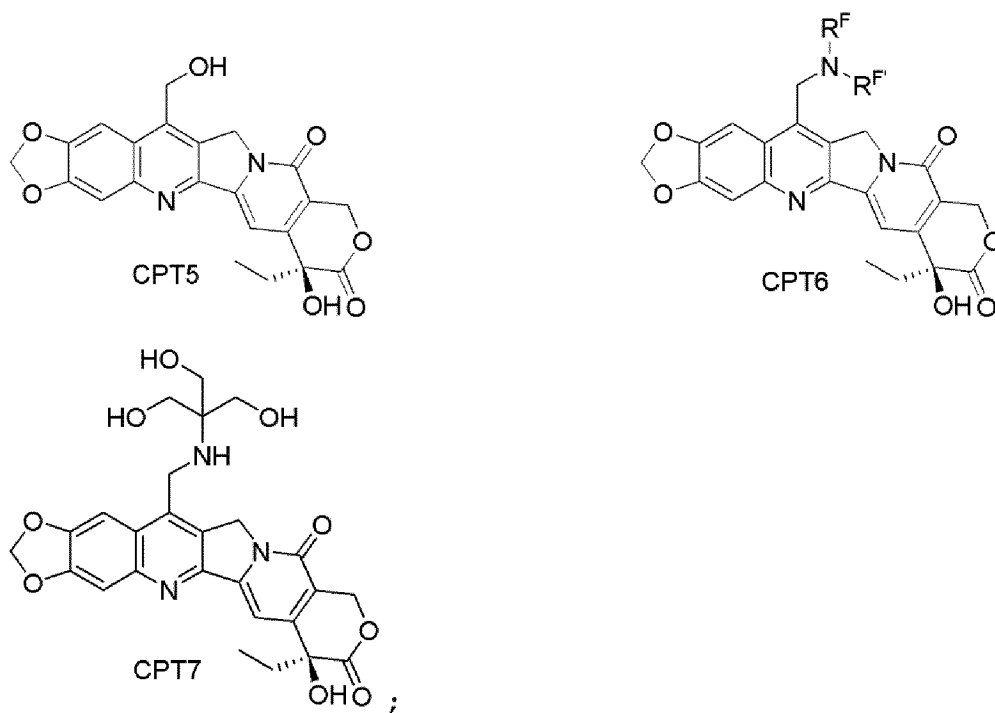
RL представляет собой Отщепляемый Линкер;

W представляет собой Аминокислотный Компонент;

Y представляет собой Спейсерный Компонент; и

D представляет собой Лекарственный Компонент, выбранный из группы, состоящей из CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 и CPT7, представленных ниже:





где

R^B является членом, выбранным из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, (C_3 - C_8 циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила и фенил- C_1 - C_4 алкил-;

R^C является членом, выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^F и $R^{F'}$ является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксyalкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, *N*, *N*-(C_1 - C_4 гидроксyalкил)(C_1 - C_4 алкил)-амино- C_1 - C_8 алкил-, *N*, *N*-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, *N*- C_1 - C_4 гидроксyalкил- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 алкилC(O)-, C_1 - C_8 гидроксyalкил-C(O)-, C_1 - C_8 аминоалкилC(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, или

R^F и $R^{F'}$ объединены с атомом азота, с которым каждый связан, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, содержащего 0-3 заместителя, выбранных из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC $_1$ - C_4 алкила, -NH $_2$, -NHC $_1$ - C_4 алкила и -N(C_1 - C_4 алкил) $_2$; и

где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная группы в R^B , R^C , R^F и $R^{F'}$ замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC $_1$ - C_4 алкила, -NH $_2$, -NHC $_1$ - C_4 алкила и -N(C_1 - C_4 алкил) $_2$; и

где точкой ковалентного присоединения D является гетероатом любого из гидроксильных или амино заместителей на CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5 или CPT6, когда Q представляет собой -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-RL-Y- или -Z-A-B(S*)-RL-Y-, или

где точкой ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5 или CPT6, когда Q представляет собой -Z-A-, -Z-A-S*-W- или -Z-A-B(S*)-W-, или когда Q представляет собой -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-W-RL- или -Z-A-B(S*)-W-RL-, где RL представляет собой Отщепляемый Компонент, отличный от Глюкуронидного Компонента; и

при условии, что по меньшей мере один из RF и RF' представляет собой -H, когда точкой ковалентного присоединения является атом азота амина заместителя на CPT6; и

при условии, что -Z-A- в -Z-A-RL-, -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-, -Z-A-B(S*)-RL-, -Z-A-S*-RL-Y- и -Z-A-B(S*)-RL-Y- является отличным от сукцинимидо-капроил-β-аланильного фрагмента, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме, когда D представляет собой CPT1, имеющий ковалентное присоединение через атом азота его амина заместителя.

2. Конъюгат Камптотецина по пункту 1, где Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из:

-Z-A-RL-; -Z-A-RL-Y-; -Z-A-S*-RL-; -Z-A-B(S*)-RL-;
-Z-A-S*-RL-Y-; и -Z-A-B(S*)-RL-Y-,

где A представляет собой Соединительный Компонент и RL представляет собой Глюкуронидный Компонент.

3. Конъюгат Камптотецина по пункту 2, где точкой ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце любого из CPT1-CPT7.

4. Конъюгат Камптотецина по пункту 2, где D представляет собой CPT1, CPT4, CPT6 или CPT7,

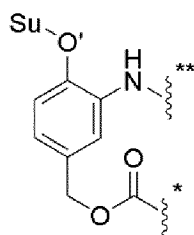
где точкой ковалентного присоединения к CPT1 является атом азота его аминовой функциональной группы, при условии, что -Z-A- является отличным от сукцинимидо-капроил-β-аланила, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты,

где точкой ковалентного присоединения к CPT4 является атом азота его аминовой функциональной группы,

где точкой ковалентного присоединения к CPT6 является атом азота его аминовой функциональной группы, при условии, что по меньшей мере один из R^F и R^{F'} представляет собой -H, и

где точкой ковалентного присоединения к CPT7 является атом кислорода одной из его первичных гидроксильных функциональных групп.

5. Конъюгат Камптотецина по пунктам 2, 3 или 4, где Глюкуронидный Компонент имеет формулу:



где

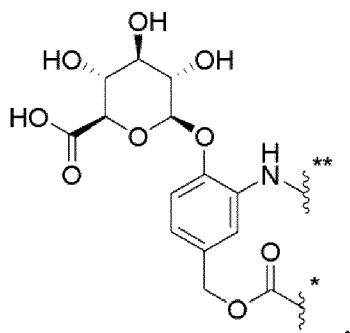
Su представляет собой гексозную форму моносахарида;

O' представляет собой атом кислорода гликозидной связи, которая может расщепляться гликозидазой;

волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает место ковалентного присоединения к атому азота amino заместителя на CPT1, CPT4 или CPT6, в котором по меньшей мере один из R^F и R^{F'} представляет собой -H, или к Спейсерному Компоненту (Y), или показывает место ковалентного присоединения к атому кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце любого из CPT1-CPT7; и

волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к остальной части Q,

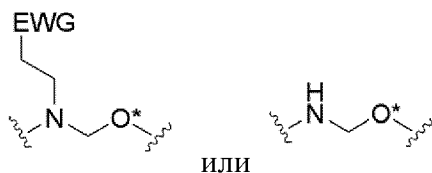
в частности, Глюкуронидный Компонент имеет формулу:



6. Конъюгат Камптотецина по пункту 5, где

Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу -Z-A-RL-Y-, -Z-A-S*-RL-Y- или -Z-A-B(S*)-RL-Y-; и

Спейсерный Компонент (Y) имеет формулу:



где EWG представляет собой электроноакцепторную группу;

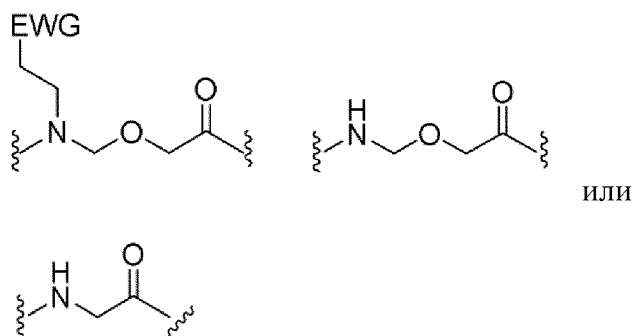
O* представляет собой атом кислорода из гидроксидного заместителя D;

волнистая линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила Глюкуронидного Компонента; и

волнистая линия рядом с O* показывает место ковалентного присоединения к

остальной части D, или

Спейсерный Компонент (Y) имеет формулу:



когда D представляет собой CPT1, CPT4 или CPT6, в котором каждый из R^F и $R^{F'}$ представляет собой -H; и

где

EWG представляет собой электроноакцепторную группу;

волнистая линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила Глюкуронидного Компонента; и

волнистая линия рядом с атомом углерода карбонила показывает место ковалентного присоединения к атому азота amino заместителя в CPT1, CPT4 или CPT6.

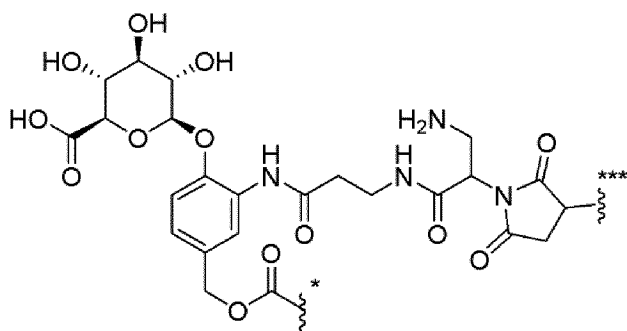
7. Конъюгат Камптотецина по пункту 5, где -Z-A- состоит из сукцинимидо-алканоильного фрагмента или сукцинимидо и триазиольного фрагментов, каждый из которых необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где триазиольный фрагмент необязательно образован путем 1,3-диполярного циклоприсоединения азидо заместителя из химически модифицированного таргетирующего агента к алкинильному фрагменту соединения Лекарственное средство-Линкер, где таргетирующий агент представляет собой предшественника Лигандного Компонента Конъюгата, или

-Z-A- состоит из группы амида янтарной кислоты, получаемого из mDPR фрагмента соединения Камптотецин-Линкер, или состоит из сукцинимидо-пропионильного фрагмента, необязательно имеющего сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме,

при условии, что D имеет ковалентное присоединение через атом азота его amino заместителя и -Z-A- состоит из сукцинимидо и триазиольного фрагментов, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, или состоит из группы амида янтарной кислоты, получаемой из mDPR фрагмента, когда D представляет собой CPT1, или

при условии, что D имеет ковалентное присоединение к атому кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце и -Z-A- состоит из сукцинимидо-алканоил- β -аланильного фрагмента, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты когда D представляет собой CPT1.

8. Конъюгат Камптотецина по пункту 7, где Q имеет формулу:

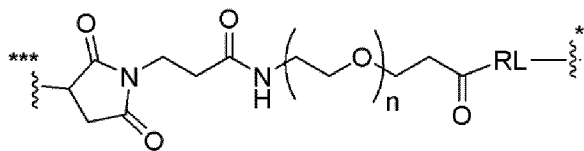


или его соль, в котором -Z-A- представляет собой сукцинимидо-алканоил-β-аланильный фрагмент, предпочтительно, имеющий его сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где сукцинимидное кольцо может быть образовано из mDPR фрагмента соединения Камптотецин-Линкер;

волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает место ковалентного присоединения к атому кислорода гидроксильной функциональной группы, являющейся заместителем на лактоновом кольце любого из CPT1-CPT7, к атому азота аминной функциональной группы CPT1, CPT4 или CPT6, в котором R^F и R^{F'} представляет собой -H, или к Спейсерному Компоненту; и

волнистая линия, помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L, или

Q имеет формулу:



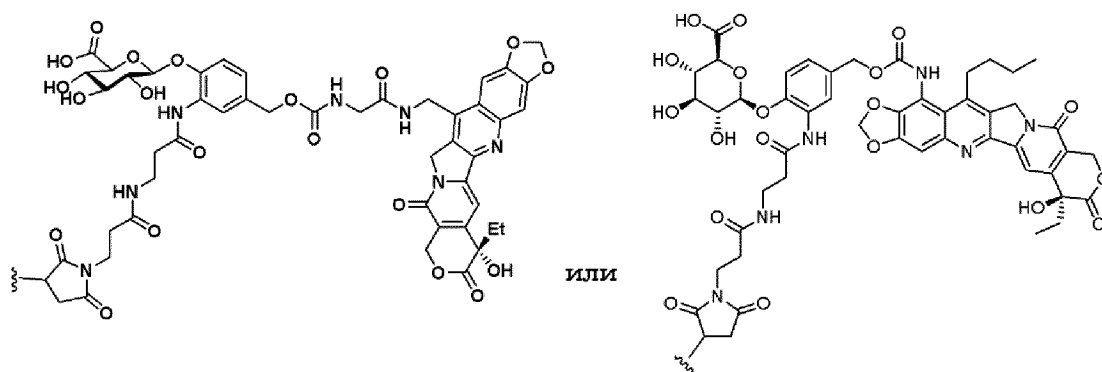
который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, когда Q представляет собой -Z-A-S*-RL, где

нижний индекс n представляет собой целое число от 1 до 50, предпочтительно 4;

волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает место ковалентного присоединения к гетероатому гидроксильной или аминной функциональной группы любого из CPT1-CPT7, или к Спейсерному Компоненту (Y); и

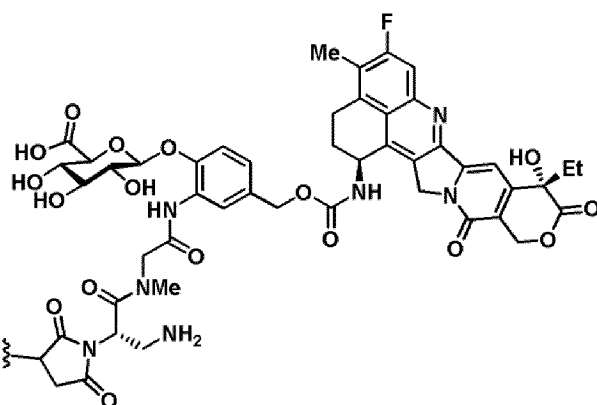
волнистая линия, помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L.

9. Конъюгат Камптотецина по пункту 6, где -Q-D имеет структуру:



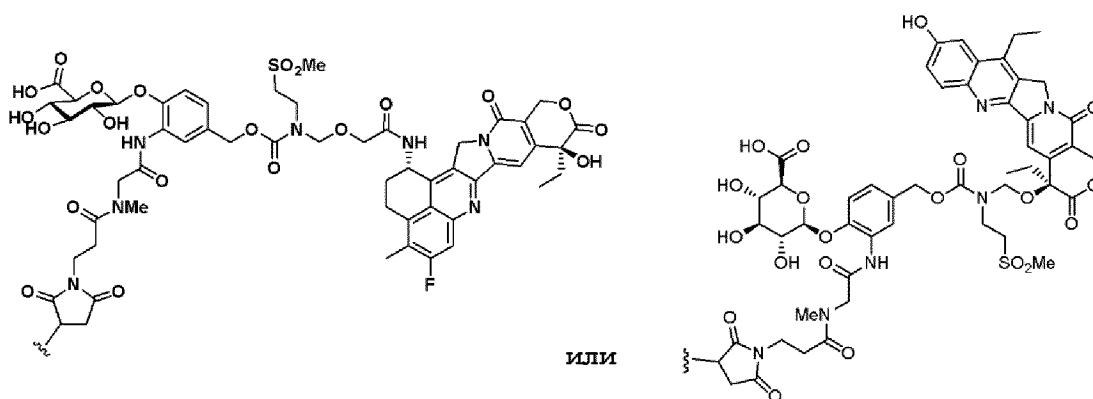
или его соль, который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где волнистая линия показывает место ковалентного присоединения сукцинимидного кольца к атому серы Лигандного Компонента, или

-Q-D имеет структуру:



или его соль, или

-Q-D имеет структуру:



или его соль, и

где волнистая линия показывает место ковалентного присоединения сукцинимидного кольца к атому серы Лигандного Компонента, где сукцинимидное кольцо находится в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты.

10. Конъюгат Камптотецина по пункту 1, где

Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из:

-Z-A-; -Z-A-S^{*}-W- и -Z-A-B(S^{*})-W-,

где A представляет собой Соединительный Компонент, или

Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из:

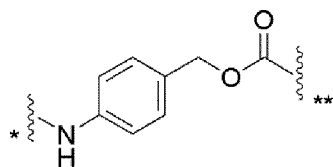
-Z-A-RL-, -Z-A-S^{*}-RL-; -Z-A-B(S^{*})-RL-, -Z-A-S^{*}-W-RL-, и -Z-A-B(S^{*})-W-RL-,

где A представляет собой Соединительный Компонент и RL представляет собой Отщепляемый Линкер, отличный от Глюкуронидного Компонента.

11. Конъюгат Камптотецина по пункту 10, где

Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-RL-, -Z-A-S^{*}-RL- и -Z-A-S^{*}-W-RL-, где

RL имеет формулу:



где

волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к D; и

волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает точку ковалентного присоединения к A, S^{*} или W.

12. Конъюгат Камптотецина по пунктам 10 или 11, где

-Q-D имеет формулу -Z-A-S^{*}-W-RL-D, где

D представляет собой CPT1, CPT4 или CPT6, где каждый из R^F и R^{F'} представляет собой -H, каждый имеющий ковалентное присоединение к атому азота аминной функциональной группы; и

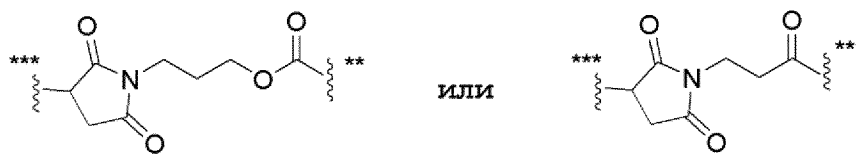
W представляет собой Аминокислотный Компонент, выбранный из группы, состоящей из N-метил-глицина (саркозин), N-метил-аланина, N-метил-β-аланина, валина, N-метил-валина, или

D представляет собой любой из CPT1-CPT7, имеющий ковалентное присоединение к атому кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце; и

W представляет собой Аминокислотный Компонент, выбранный из группы, состоящей из глутаминовой кислоты или лизина.

13. Конъюгат Камптотецина по пункту 12, где -Z-A- состоит из сукцинимидо-алканоильного фрагмента или сукцинимидо и триазольного фрагментов, каждый из которых необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, или группы амида янтарной кислоты, получаемой из mDPR соединения Камптотецин-Линкер, или

где -Z-A- имеет формулу:

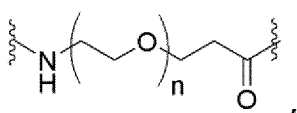


который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, где волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к S*; и волнистая линия, помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L.

14. Конъюгат Камптотецина по пункту 11, где

Q представляет собой Линкерный Компонент, имеющий формулу, выбранную из группы, состоящей из -Z-A-S*-RL- и -Z-A-S*-W-RL-, где

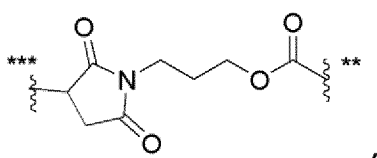
S* имеет формулу:



где нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 36,

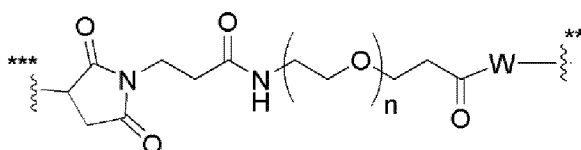
волнистая линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила A, и волнистая линия рядом с атомом углерода карбонила показывает место ковалентного присоединения к атому азота аминной функциональной группы RL в -Z-A-S*-RL- или W в -Z-A-S*-W-RL-,

в частности, -Z A- в любой формуле Q имеет формулу:



где волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к атому азота аминной функциональной группы S*; и волнистая линия, помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L.

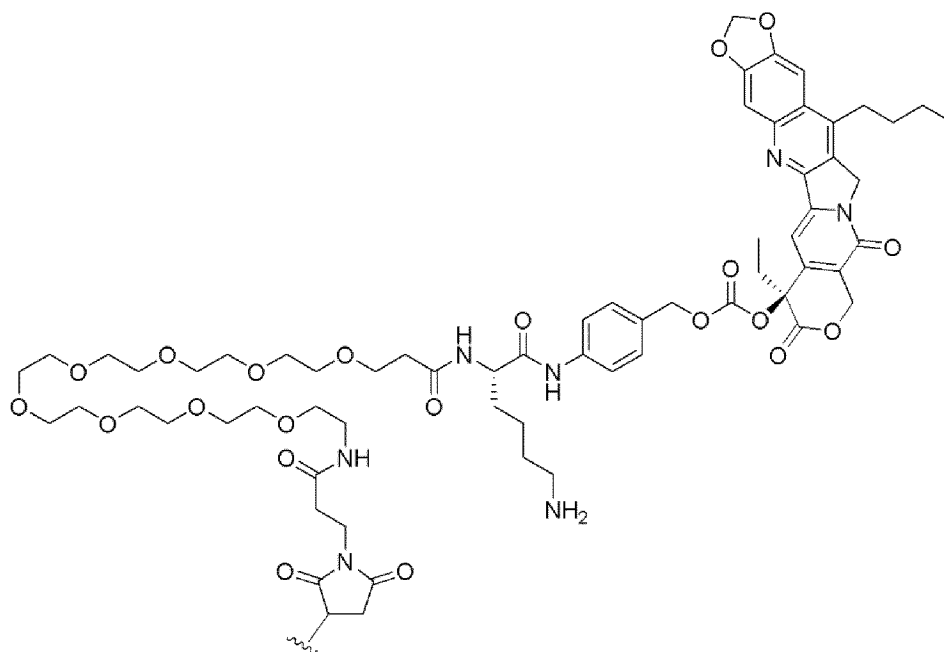
15. Конъюгат Камптотецина по пункту 11, где Q представляет собой Линкерный Компонент формулы -Z-A-S*-W- или -Z-A-S-W-RL-, где -Z-A-S*-W- в любой формуле имеет формулу:



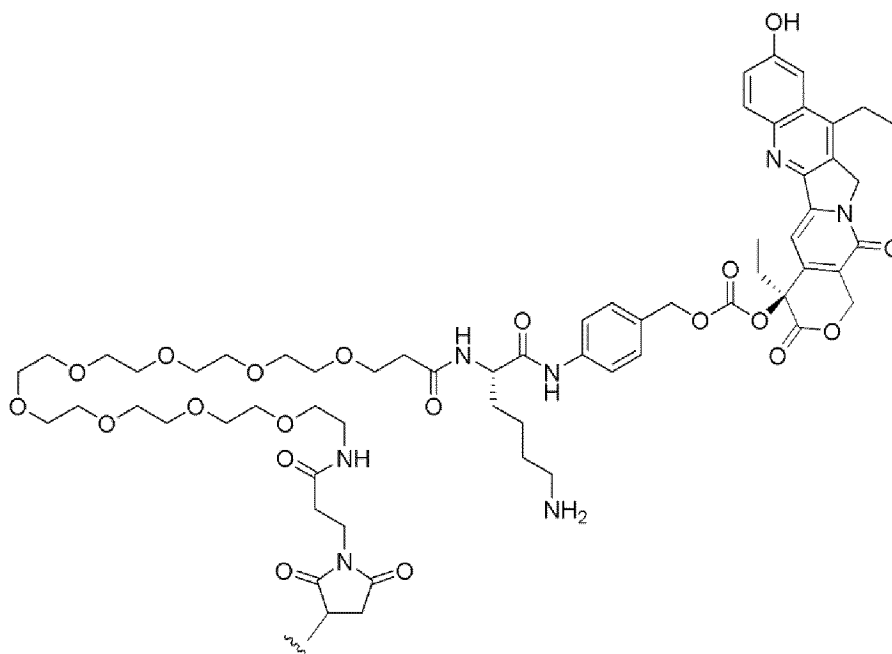
который необязательно имеет сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме в

виде группы амида янтарной кислоты, где нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 10, предпочтительно от 2 до 4; волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к D или RL; и волнистая линия, помеченная тремя звездочками (***), показывает точку ковалентного присоединения к атому серы L.

16. Конъюгат Камптотецина по пункту 10, где -Q-D имеет структуру:



или



или его соль, где волнистая линия показывает точку ковалентного присоединения сукцинимидного кольца, необязательно в гидролизованной форме в виде группы амида янтарной кислоты, к атому серы Лигандного Компонента.

17. Соединение Камптотецин-Линкер, имеющее формулу, выбранную из группы,

состоящей из:

- (i) $Z'-A-RL-D$;
- (ii) $Z'-A-RL-Y-D$;
- (iii) $Z'-A-S^*-RL-D$;
- (iv) $Z'-A-S^*-RL-Y-D$;
- (v) $Z'-A-B(S^*)-RL-D$;
- (vi) $Z'-A-B(S^*)-RL-Y-D$;
- (vii) $Z'-A-D$
- (viii) $Z'-A-S^*-W-D$
- (ix) $Z'-A-B(S^*)-W-D$
- (x) $Z'-A-S^*-W-RL-D$; и
- (xi) $Z'-A-B(S^*)-W-RL-D$

где

Z' представляет собой предшественника Удлиняющего Компонента;

A представляет собой связь или Соединительный Компонент;

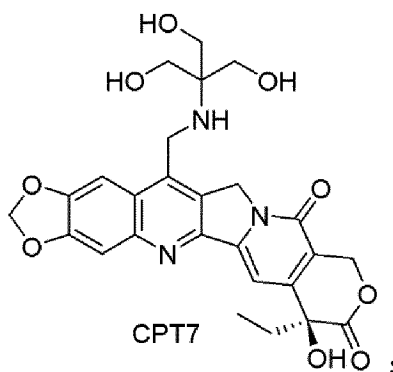
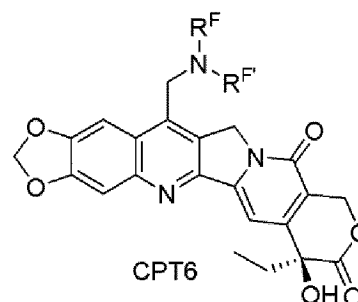
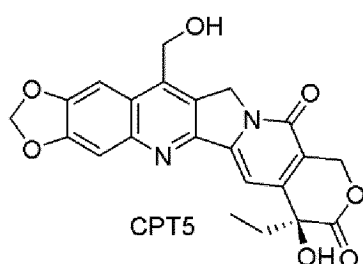
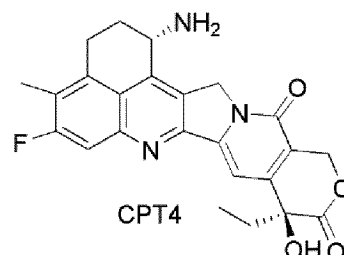
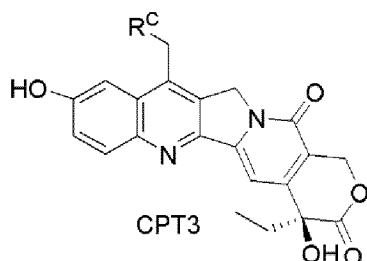
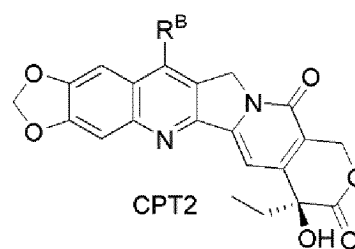
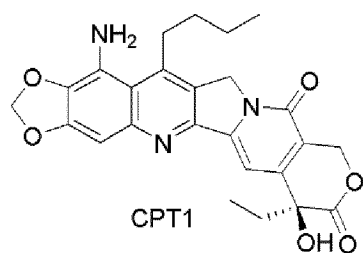
B представляет собой Параллельный Соединительный Компонент;

S^* представляет собой Разделяющий Агент;

RL представляет собой Отщепляемый Линкер;

Y представляет собой Спейсерный Компонент; и

D представляет собой Камптотециновое Соединение, выбранное из группы, состоящей из CPT1, CPT2, CPT3, CPT4, CPT5, CPT6 и CPT7, представленных ниже:



R^B представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, (C_3 - C_8 циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила и фенил- C_1 - C_4 алкил-;

R^C представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^F и $R^{F'}$ является членом, независимо выбранным из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксилалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N , N -(C_1 - C_4 гидроксилалкил)(C_1 - C_4 алкил)-амино- C_1 - C_8 алкил-, N , N -ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, N - C_1 - C_4 гидроксилалкил- C_1 - C_8 аминоалкил-, C_1 - C_8 алкилC(O)-, C_1 - C_8 гидроксилалкилC(O)-, C_1 - C_8 аминоалкилC(O)-, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4

алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-, или

R^F и $R^{F'}$ объединены с атомом азота, с которым каждый связан, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, содержащего 0-3 заместителя, выбранных из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC $_1$ - C_4 алкила, -NH $_2$, -NHC $_1$ - C_4 алкила и -N(C_1 - C_4 алкил) $_2$; и

где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная группы в R^B , R^C , R^F и $R^{F'}$ замещены 0-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, -OH, -OC $_1$ - C_4 алкила, -NH $_2$, -NHC $_1$ - C_4 алкила и -N(C_1 - C_4 алкил) $_2$; и

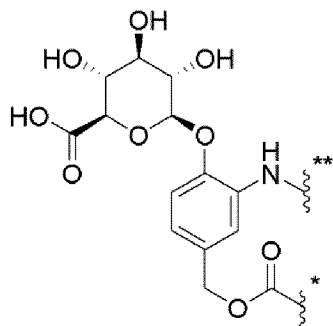
где точкой ковалентного присоединения D является гетероатом любого из гидроксильных или амино заместителей на любом из CPT1-CPT7, когда соединение Камптотецин-Линкер имеет формулу (i), формулу (ii), формулу (iii), формулу (iv), формулу (v) или формулу (vi), или

где точкой ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце любого из CPT1-CPT7, когда соединение Камптотецин-Линкер имеет формулу (vii), формулу (viii) или формулу (ix), или когда соединение Камптотецин-Линкер имеет формулу (iii), формулу (iv), формулу (x) или формулу (xi), в которой RL представляет собой Отщепляемый Компонент, отличный от Глюкуронидного Компонента; и

при условии, что по меньшей мере один из R^F и $R^{F'}$ представляет собой -H, когда точкой ковалентного присоединения является атом азота амино заместителя на CPT6; и

при условии, что Z'-A- соединения Камптотецин-Линкер формулы (i), формулы (ii), формулы (iii), формулы (iv), формулы (v) и формулы (vi) является отличным от малеимидо-капроил- β -аланильного фрагмента, когда D представляет собой CPT1, имеющий ковалентное присоединение через атом азота его амино заместителя.

18. Соединение Камптотецин-Линкер по пункту 17, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из формулы (i), формулы (ii); формулы (iii), формулы (iv), формулы (v) и формулы (vi), где A представляет собой Соединительный Компонент; и RL представляет собой Глюкуронидный Компонент, в частности, имеющий структуру:



где волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает место ковалентного присоединения к D или к Спейсерному Компоненту (Y); и волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает точку ковалентного присоединения к A, B или S*.

19. Соединение Камптотецин-Линкер по пункту 18, где точкой ковалентного присоединения D является атом кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце любого из CPT1-CPT7.

20. Соединение Камптотецин-Линкер по пункту 18, где D представляет собой CPT1, CPT4, или CPT6, где

точкой присоединения CPT1 является атом азота его аминовой функциональной группы, при условии, что Z'-А- является отличным от малеимида-капроил-β-аланила,

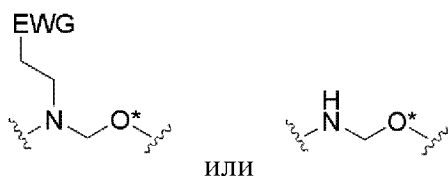
точкой присоединения CPT4 является атом азота его аминовой функциональной группы,

и точкой присоединения CPT6 является атом азота его аминовой функциональной группы, при условии, что по меньшей мере один из R^F и R^{F'} представляет собой -H.

21. Соединение Камптотецин-Линкер по пункту 17, имеющее формулу (iii), формулу (iv), формулу (v) и формулу (vi), где S* представляет собой ПЭГ группу.

22. Соединение Камптотецин-Линкер по пункту 18, имеющее формулу (ii), формулу (iv) или формулу (vi), где D представляет собой любой из CPT1-CPT7; и

Спейсерный компонент (Y) имеет формулу:



где EWG представляет собой электроноакцепторную группу;

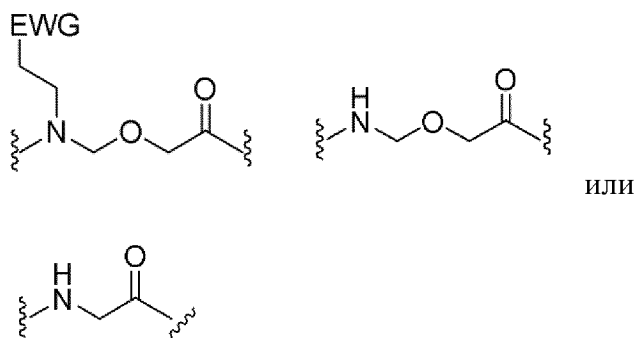
O* представляет собой атом кислорода из гидроксильной функциональной группы D;

волнистая линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила Глюкуронидного Компонента; и

волнистая линия рядом с O* показывает место ковалентного присоединения к остальной части D, или

D выбран из группы, состоящей из CPT1, CPT4 и CPT6, где каждый из R^F и R^{F'} представляет собой -H; и

Спейсерный компонент (Y) имеет формулу:



где

EWG представляет собой электроноакцепторную группу;

волнистая линия рядом с атомом азота показывает место ковалентного присоединения к атому углерода карбонила Глюкуронидного Компонента; и

волнистая линия рядом с атомом углерода карбонила показывает место ковалентного присоединения к атому азота аминной функциональной группы CPT1, CPT4 или CPT6, где каждый из R^F и $R^{F'}$ представляет собой -H.

23. Соединение Камптотецин-Линкер по любому из пунктов 17-22, где А состоит из алкинильного фрагмента, который может подвергаться 1,3-диполярному циклоприсоединению азидо заместителя из химически модифицированного таргетирующего агента, который является предшественником Лигандного Компонента Конъюгата Камптотецина, с обеспечением таким образом конъюгата, содержащего Соединительный Компонент, состоящий из триазиольного фрагмента.

24. Соединение Камптотецин-Линкер по любому из пунктов 17-22, где Z'-А- состоит из малеимидо-алканоильного фрагмента или mDPR, основной атом азота которого необязательно протонирован или защищен кислотнo-лабильной защитной группой,

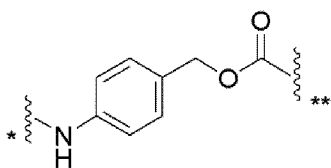
при условии, что Z'-А- состоит из mDPR, когда D представляет собой CPT1, имеющий ковалентное присоединение через атом азота его аминного заместителя, в частности

Z'-А- состоит из mDPR или малеимидо-алканоил-β-аланильного фрагмента, при условии, что D имеет ковалентное присоединение к атому кислорода гидроксильного заместителя на лактоновом кольце, когда D представляет собой CPT1.

25. Соединение Камптотецин-Линкер по пункту 17, имеющее формулу (vii), формулу (viii) или формулу (ix), где А представляет собой Соединительный Компонент, или имеющее формулу (i), формулу (iii), формулу (x) или формулу (xi), где А представляет собой Соединительный Компонент и RL представляет собой Отщепляемый Линкер, отличный от Глюкуронидного Компонента.

26. Соединение Камптотецин-Линкер по пункту 25, имеющее формулу (i), формулу (iii) или формулу (x), где

RL имеет формулу:



где

волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к D; и

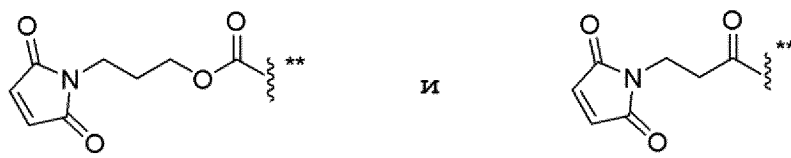
волнистая линия, помеченная одной звездочкой (*), показывает точку ковалентного присоединения к А, S* или W.

27. Соединение Камптотецин-Линкер по пункту 26, имеющее формулу (x), где W представляет собой Аминокислотный Компонент, выбранный из группы, состоящей из N-метил-глицина (саркозин), N-метил-аланина, N-метил-β-аланина, валина и N-метил-валина.

28. Соединение Камптотецин-Линкер по пунктам 25, 26 или 27, где Z'-A- состоит из малеимида-алканоильного фрагмента или mDPR, основной атом азота которого необязательно протонирован или защищен кислотнo-лабильной защитной группой.

29. Соединение Камптотецин-Линкер по пунктам 25, 26 или 27, имеющее формулу (iii) или формулу (x), где

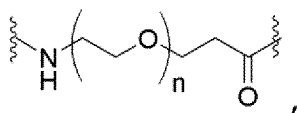
Z'-A- имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



где волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к S*.

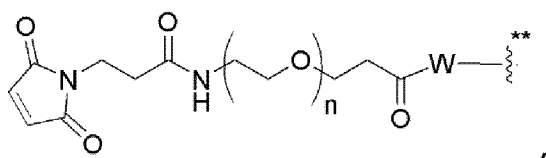
30. Соединение Камптотецин-Линкер по пунктам 25, 26 или 27, имеющее формулу (iii) или формулу (x), где

S* имеет формулу:



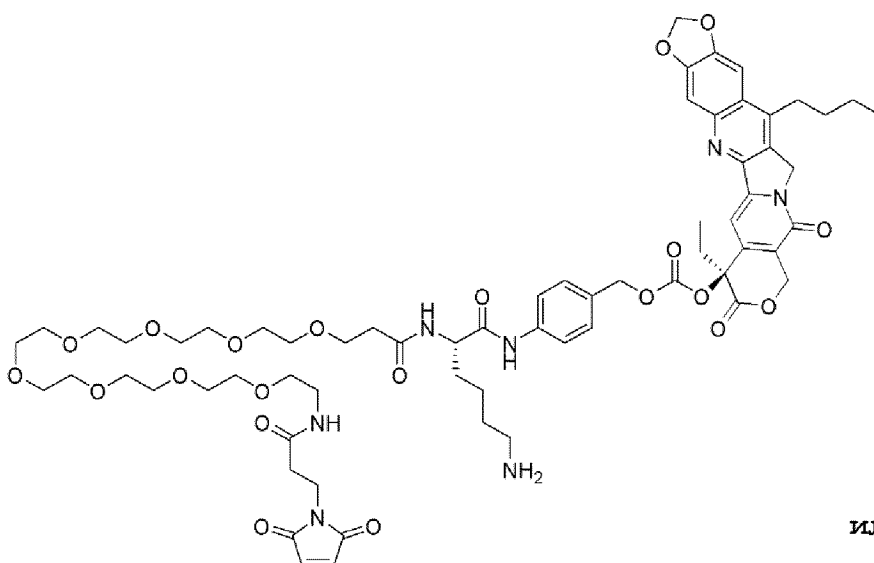
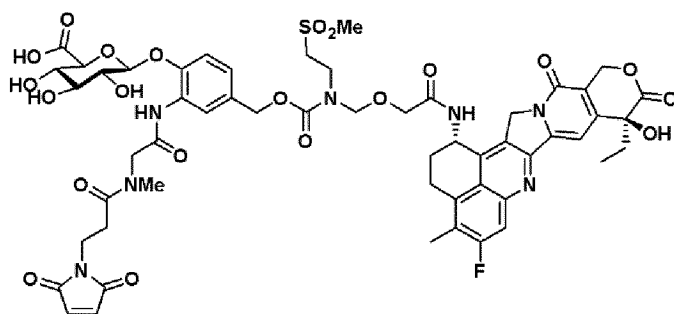
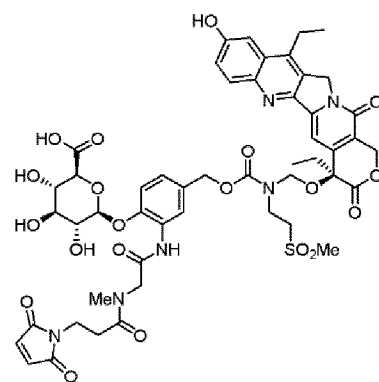
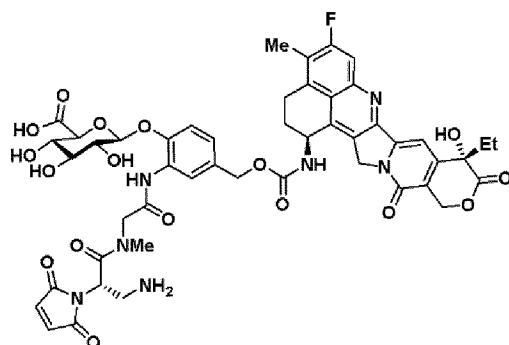
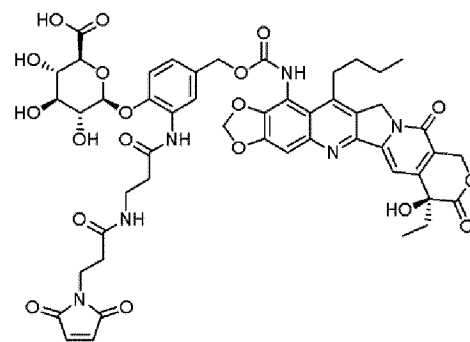
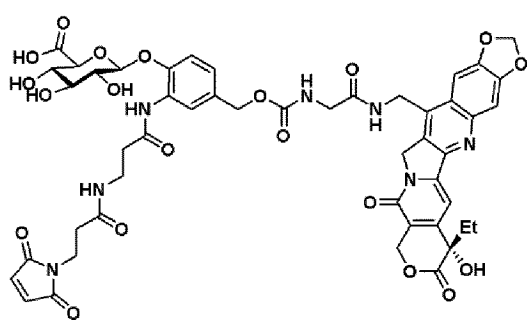
где нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 36.

31. Соединение Камптотецин-Линкер по пунктам 25 или 26 формулы (viii) или формулы (x), в которой Z'-A-S*-W- имеет формулу:

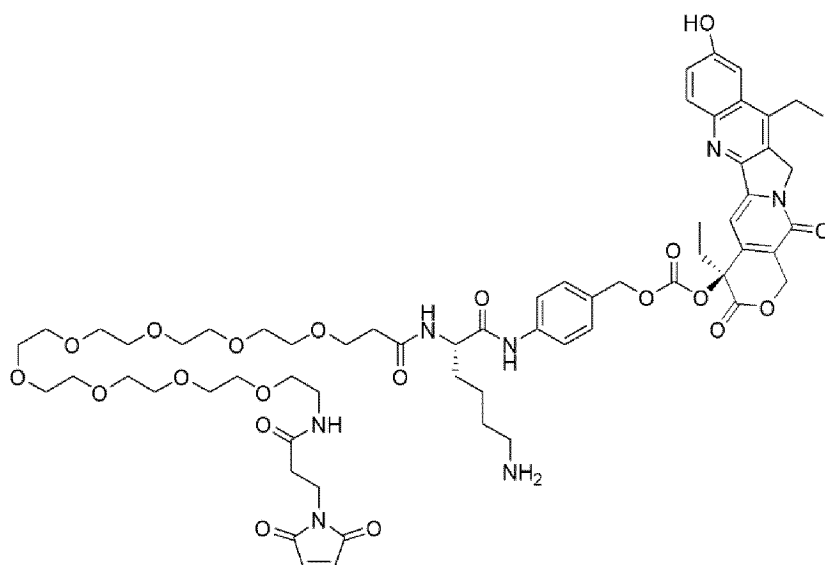


где нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 10, предпочтительно от 2 до 4; волнистая линия, помеченная двумя звездочками (**), показывает место ковалентного присоединения к D или RL.

32. Соединение Камптотецин-Линкер по пункту 17, имеющее структуру:



или



или его соль.

33. Применение Конъюгата Камптотецина для получения лекарственного средства для лечения рака у субъекта, где Конъюгат Камптотецина имеет формулу по пункту 1, в частности, указанный рак выбран из группы, состоящей из лимфом, лейкозов и солидных опухолей, предпочтительно из лимфомы или лейкоза.

34. Фармацевтически приемлемая композиция, включающая Конъюгат Камптотецина по пункту 1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

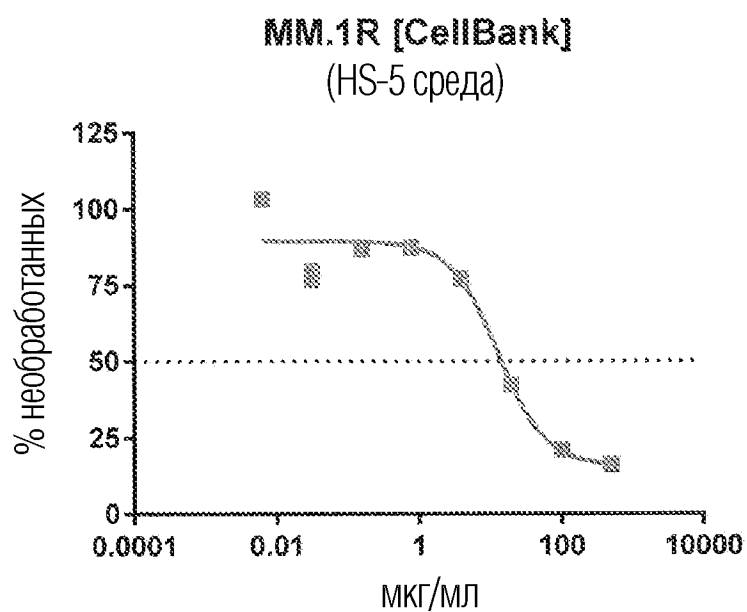
35. Композиция для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где композиция состоит из эффективного количества Конъюгата Камптотецина по пункту 1, в частности, указанный рак выбран из группы, состоящей из лимфом, лейкозов и солидных опухолей, предпочтительно из лимфомы или лейкоза.

36. Способ получения Конъюгата Камптотецина по пункту 1, где указанный способ включает стадию контактирования таргетирующего агента, содержащего функциональную группу, реакционноспособную в отношении Z' соединения Камптотецин-Линкер по пункту 17, с образованием таким образом ковалентной связи между Лигандным Компонентом и Удлиняющим Компонентом (Z) Конъюгата Камптотецина, который соответствует по структуре таргетирующему агенту и Z' , соответственно, в частности

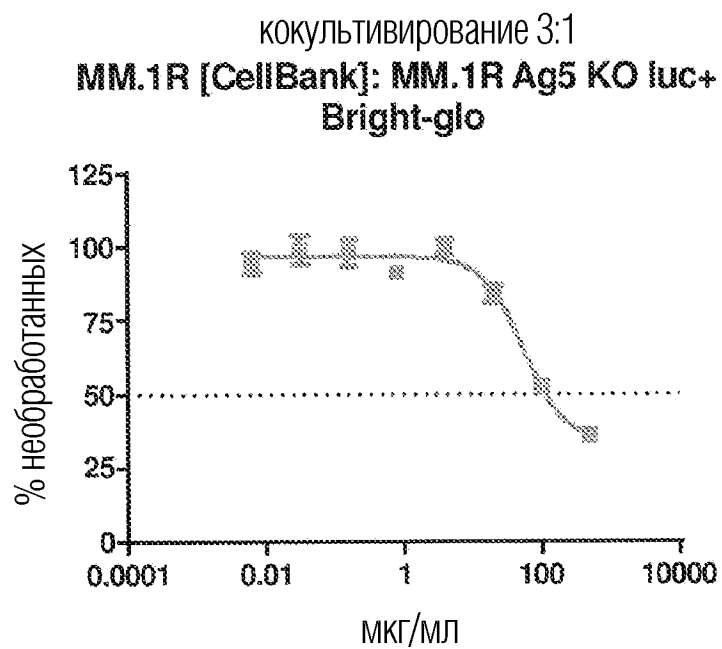
таргетирующий агент представляет собой антитело, содержащее по меньшей мере один цистеиновый остаток, в котором реакционноспособная функциональная группа представляет собой тиол, и Z' состоит из малеимидного фрагмента, или

таргетирующий агент представляет собой антитело, модифицированное так, что оно содержит азид-содержащий остаток в качестве реакционноспособной функциональной группы, и Z' состоит из алкиновой функциональной группы, где указанные азидная и алкиновая функциональные группы способны подвергаться 1,3-диполярному циклоприсоединению с образованием триазольной кольцевой системы.

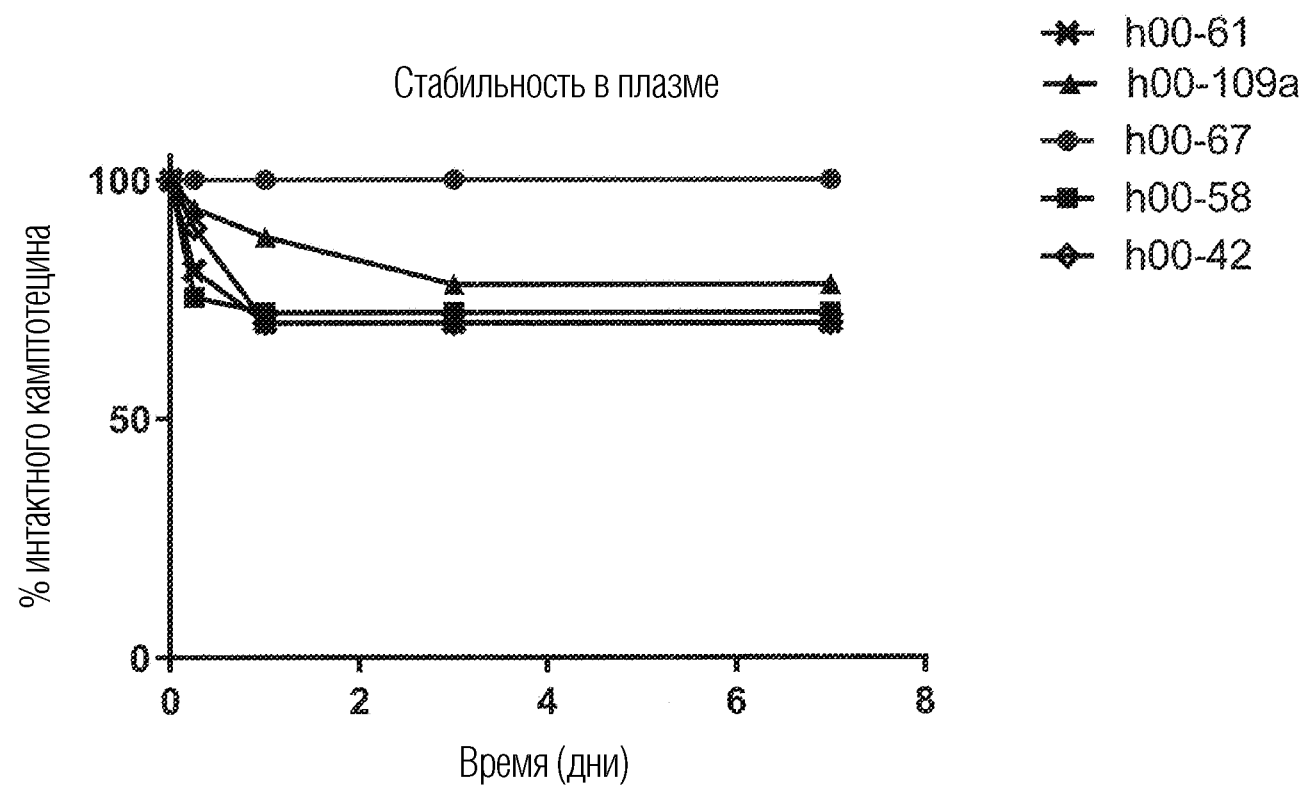
1/15



ФИГ. 1А

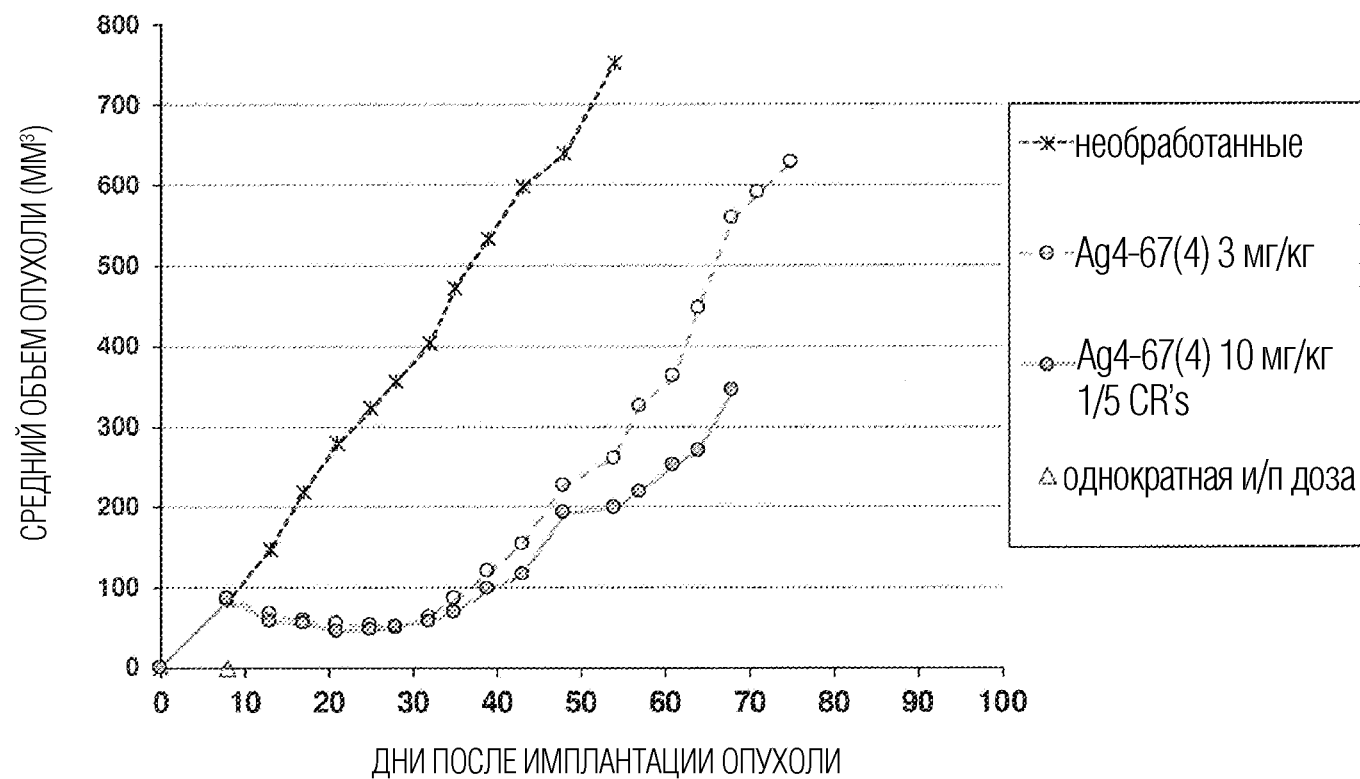


ФИГ. 1В



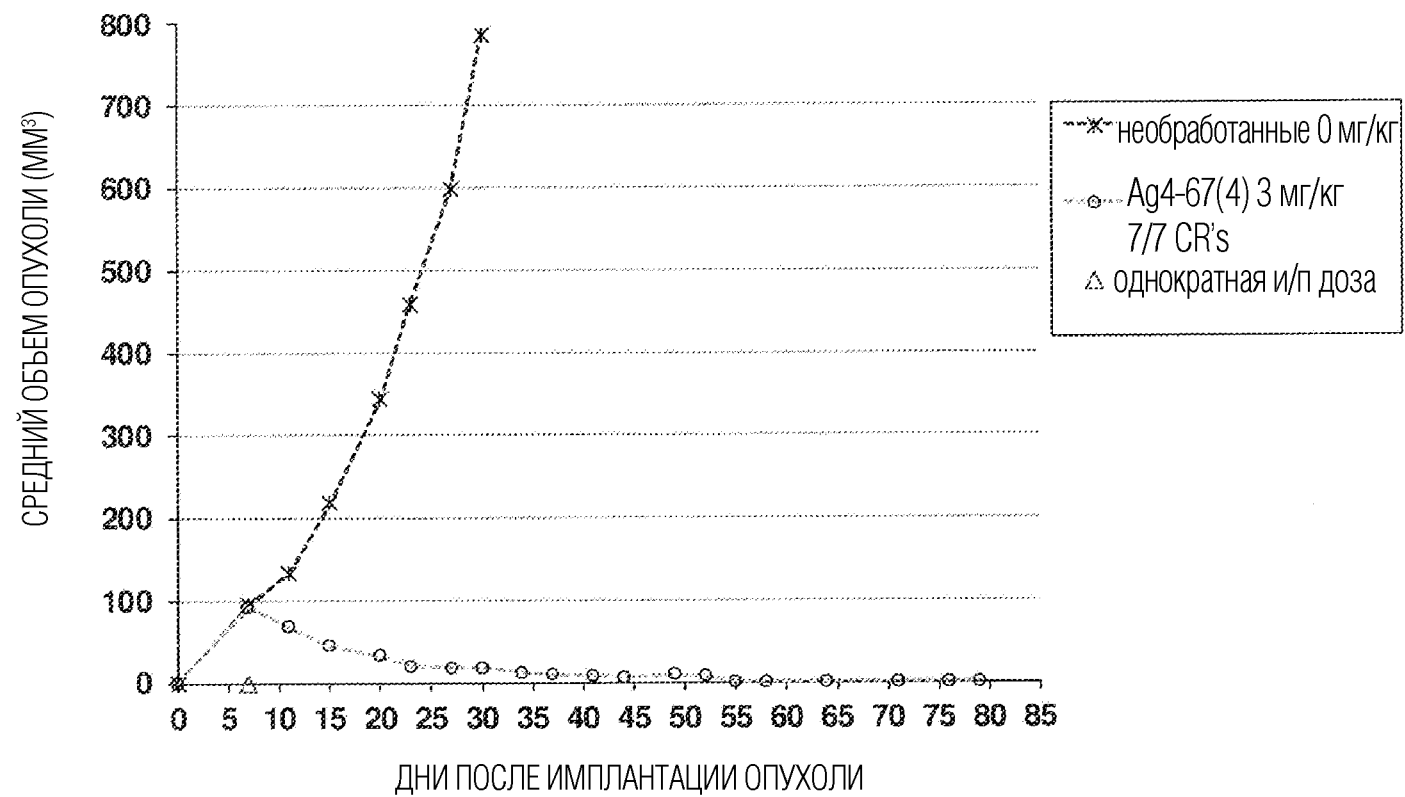
ФИГ. 2

7860 RCC Ксенотрансплантат



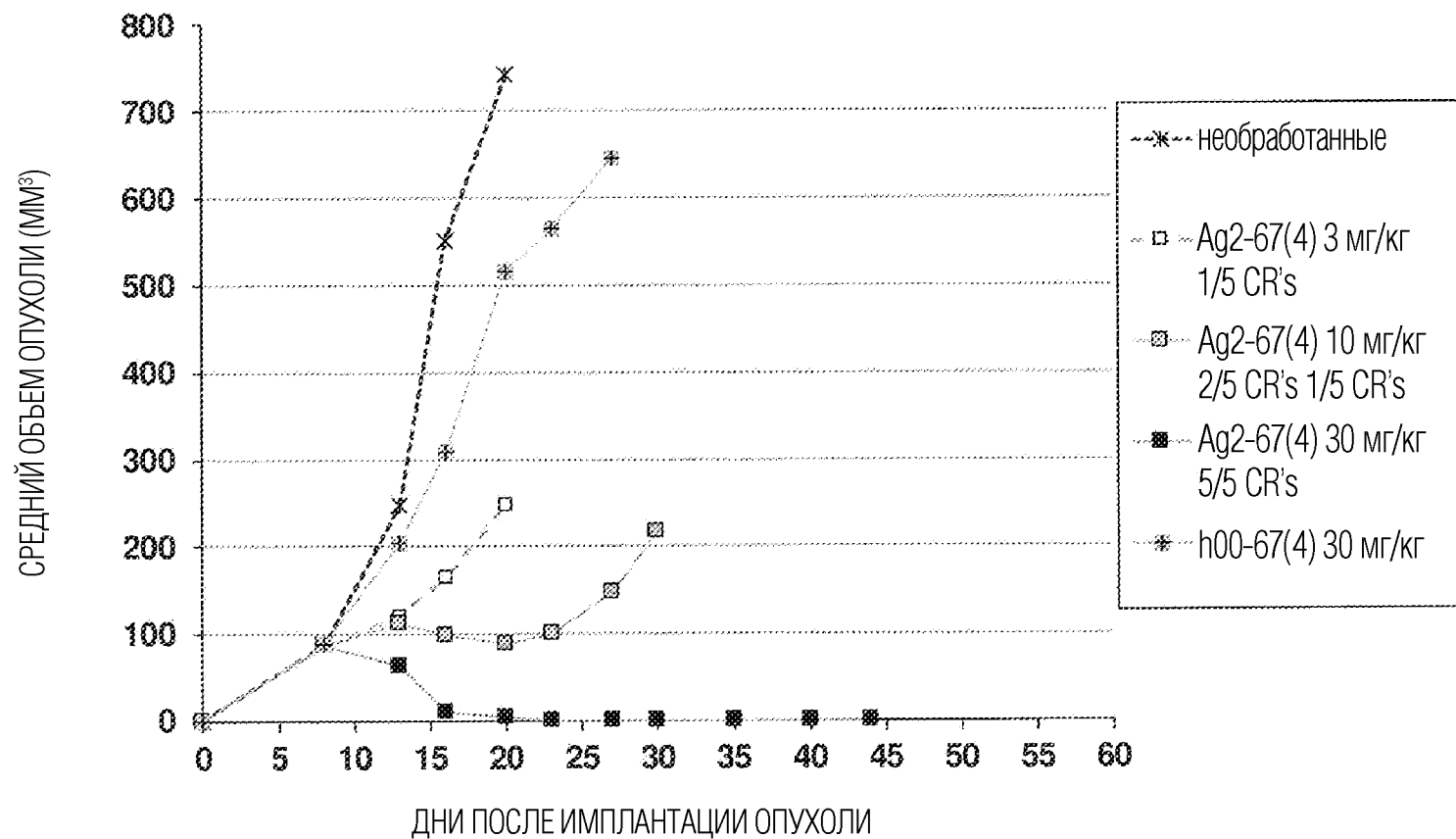
ФИГ. 3

Модель ксенотрансплантата L540cy



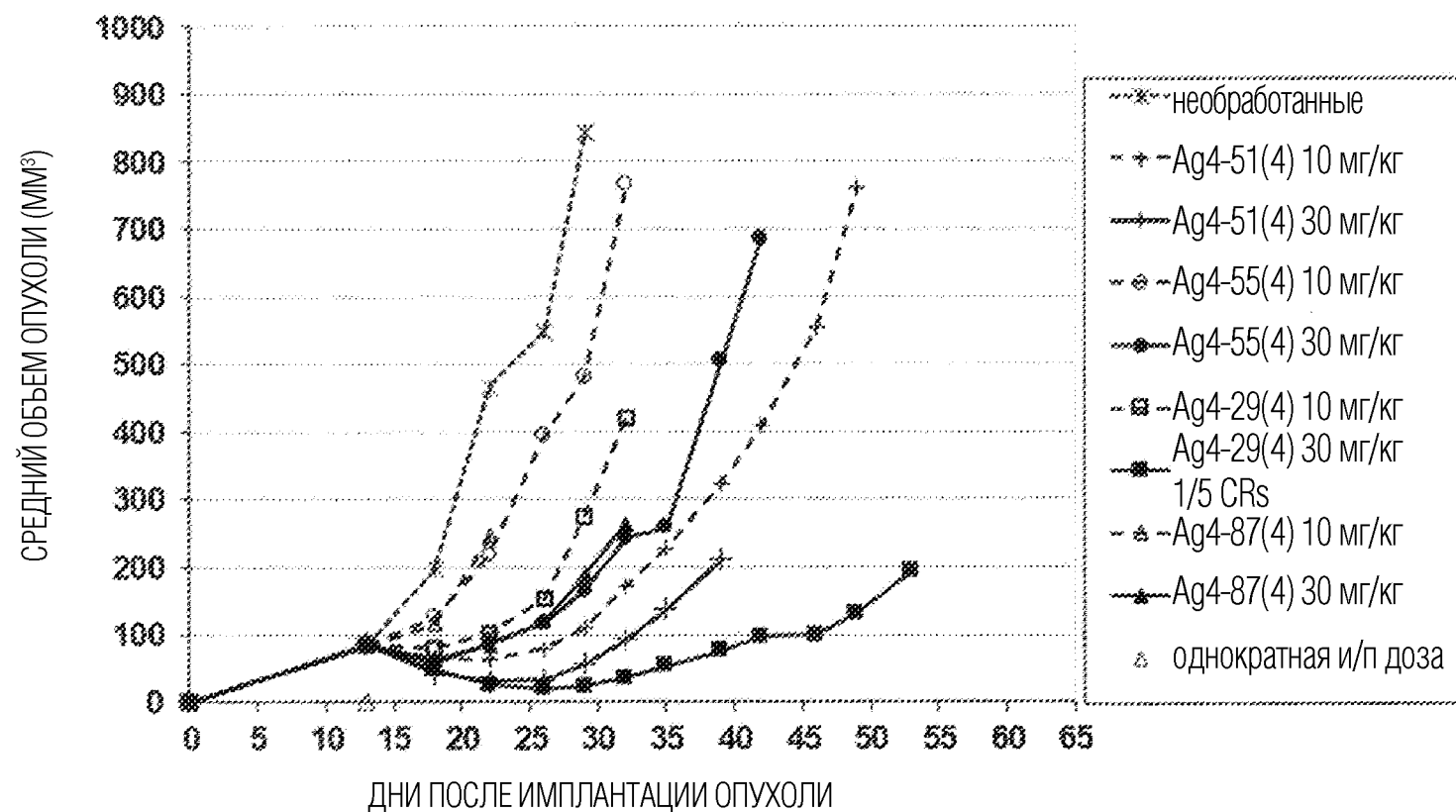
ФИГ. 4

Наблюдаемый ксенотрансплантат Karpas/KarpasBVR



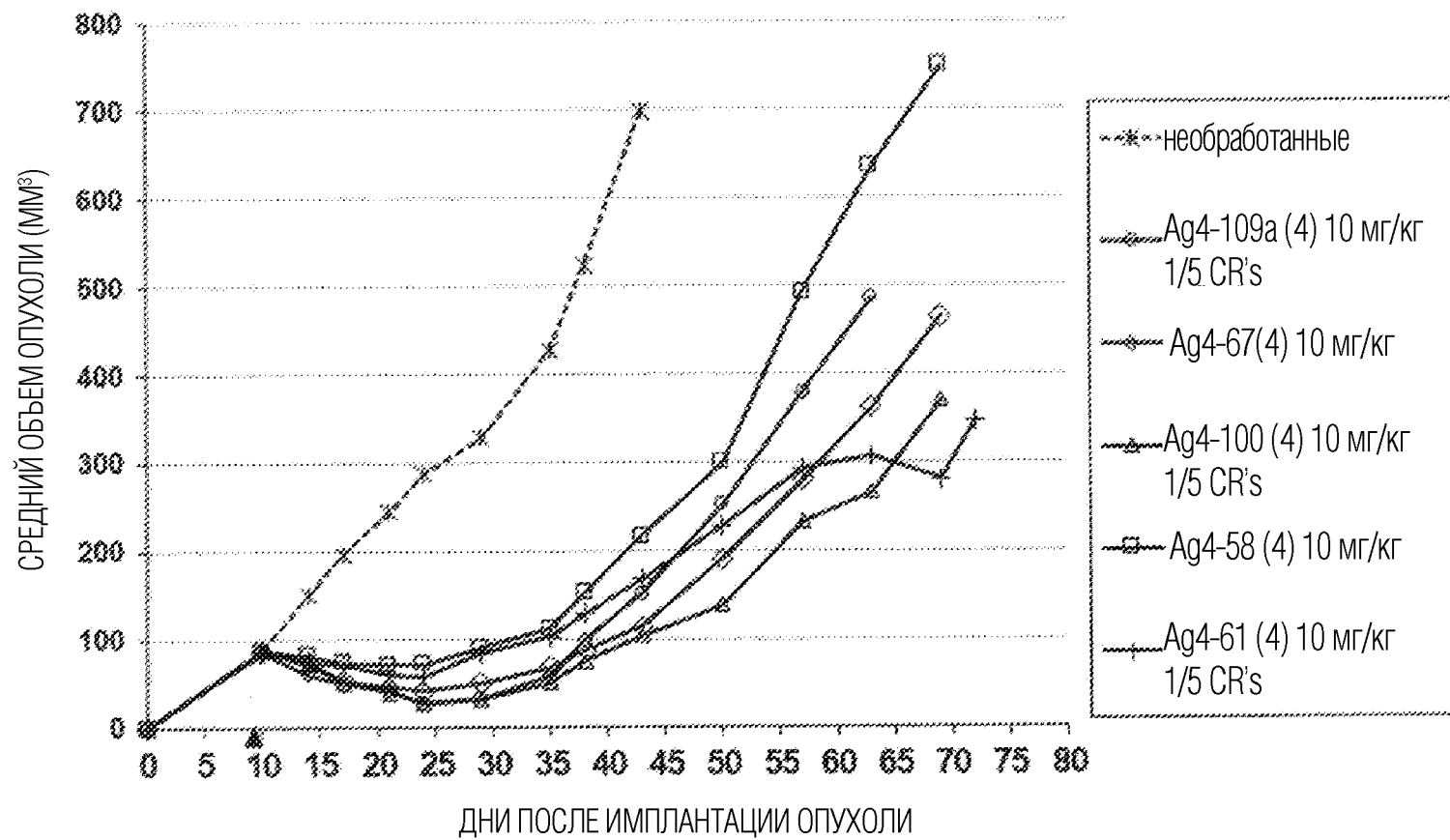
ФИГ. 5

Наблюдаемый ксенотрансплантат Karpas/KarpasBVR₁

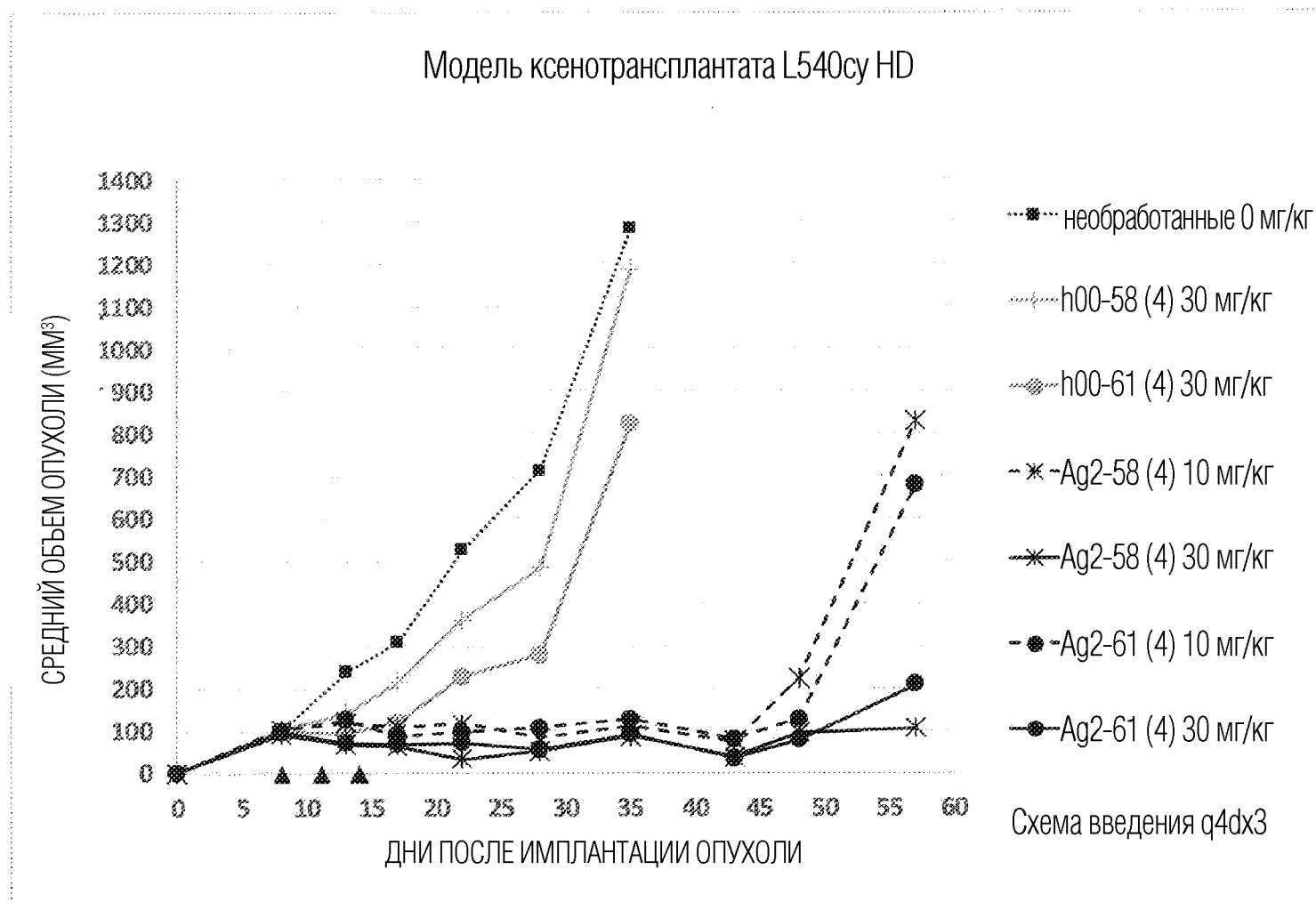


ФИГ. 6

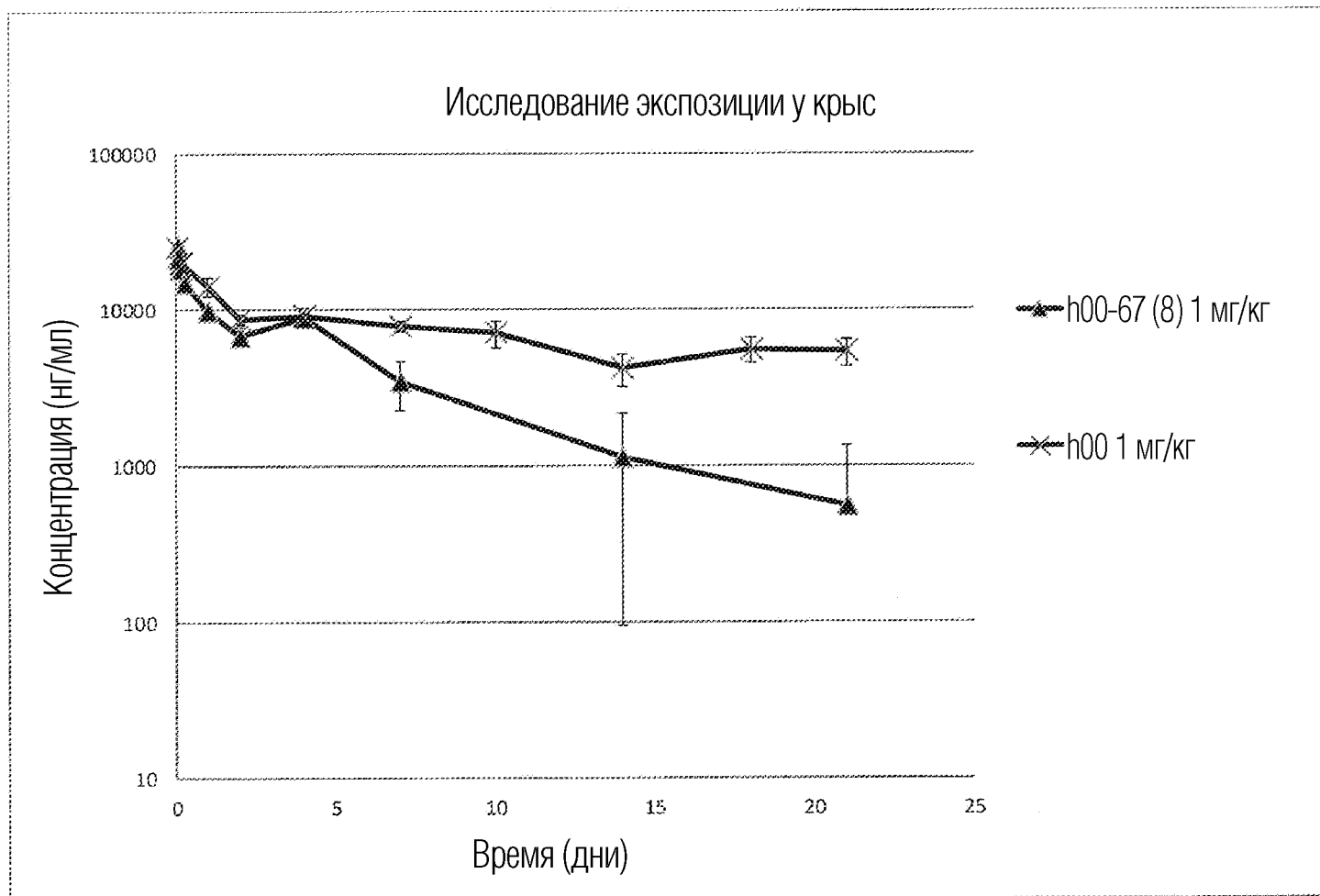
Модель ксенотрансплантата 7860 RCC



ФИГ. 7

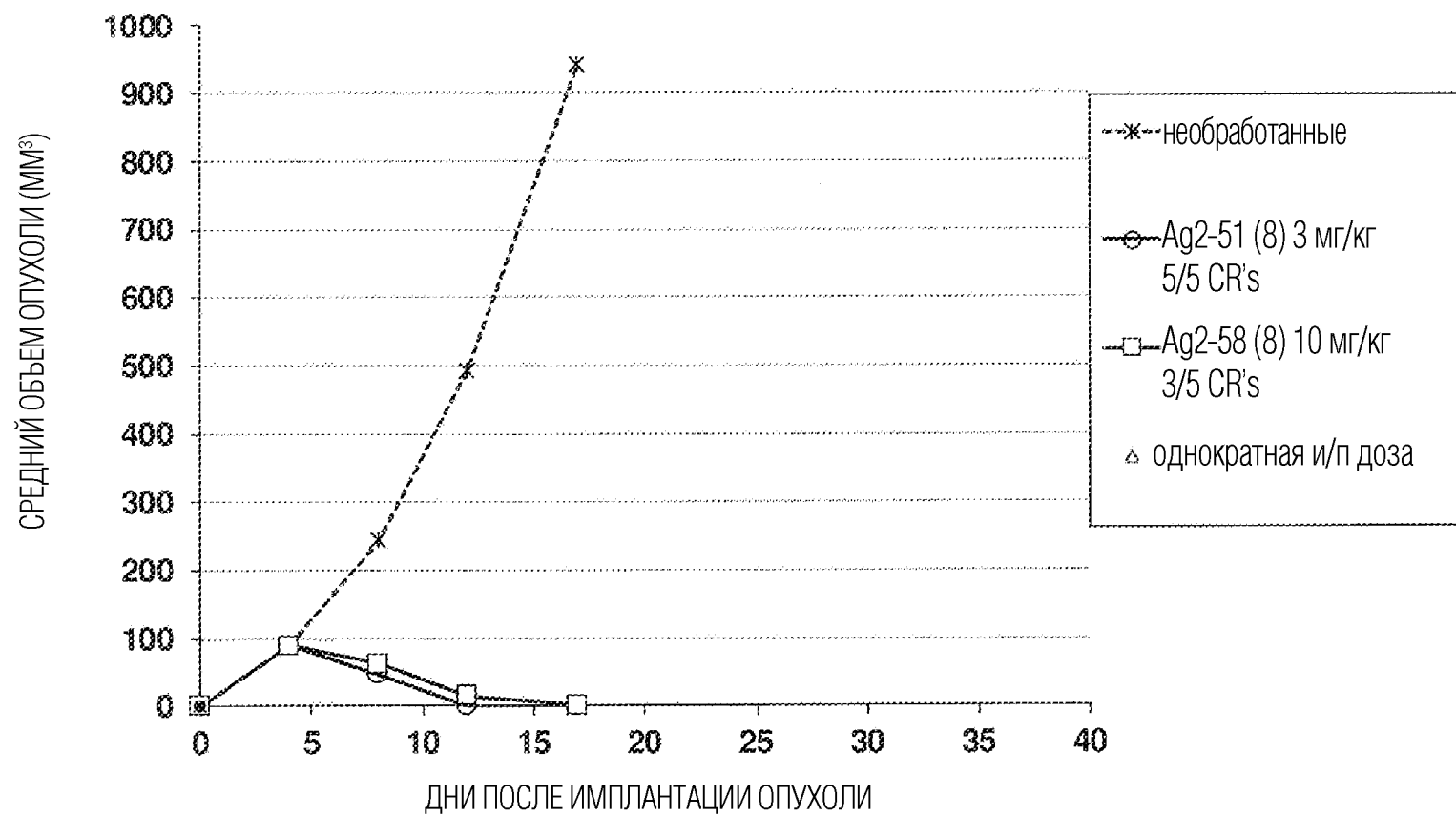


ФИГ. 8



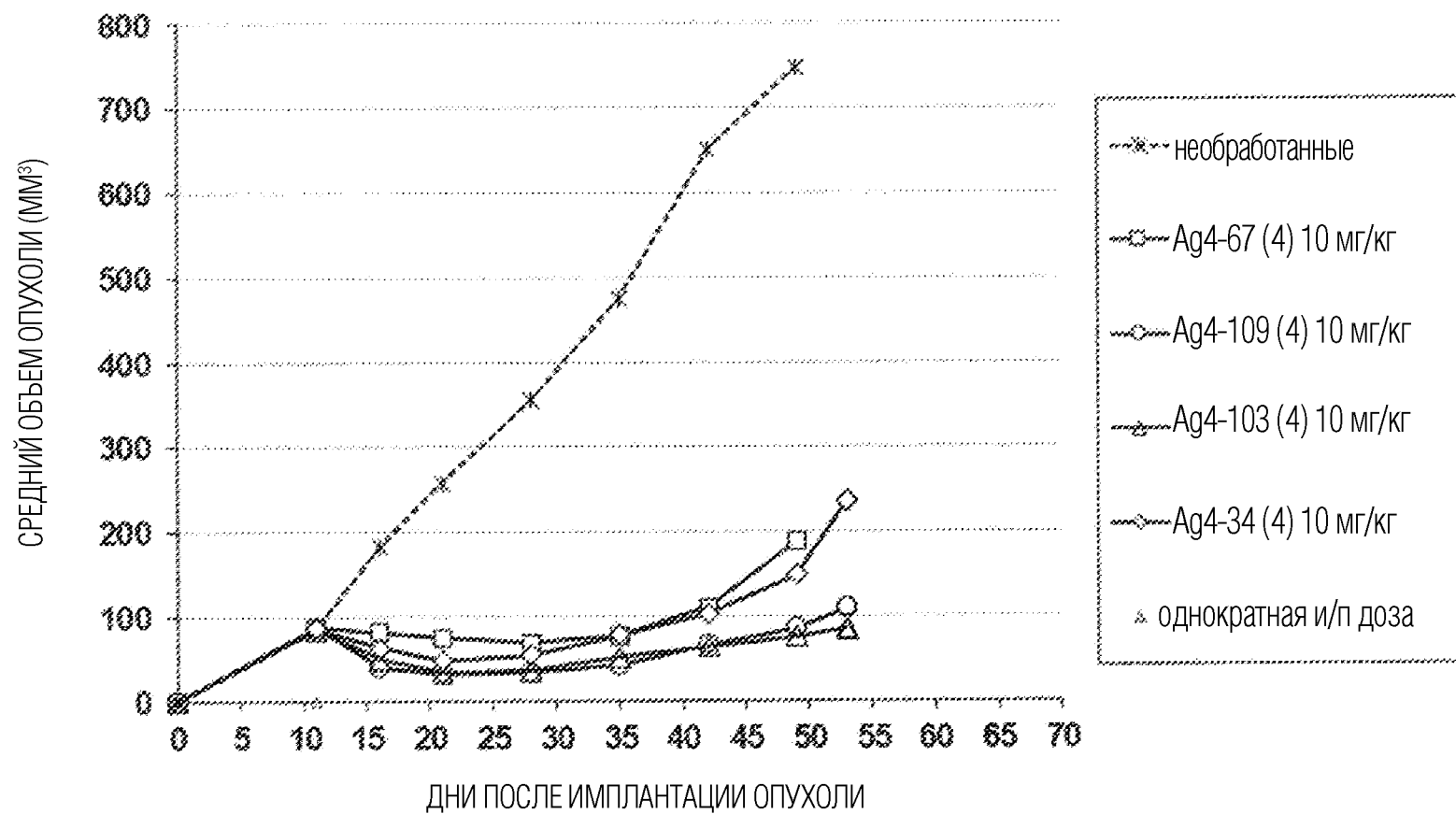
ФИГ. 9

Модель ксенотрансплантата Del BVR MDR + ALCL



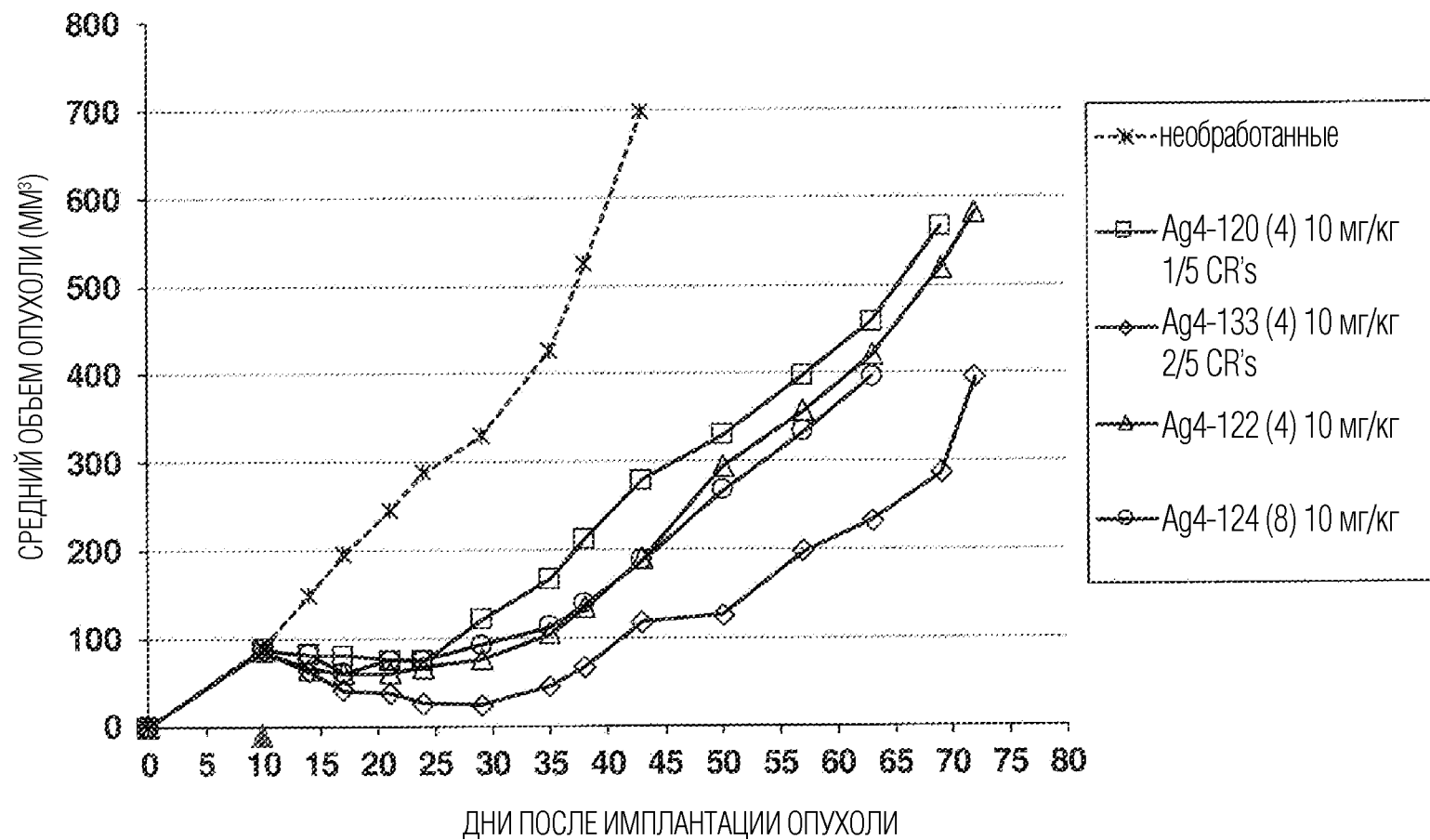
ФИГ. 10

Модель ксенотрансплантата Саки-1 RCC

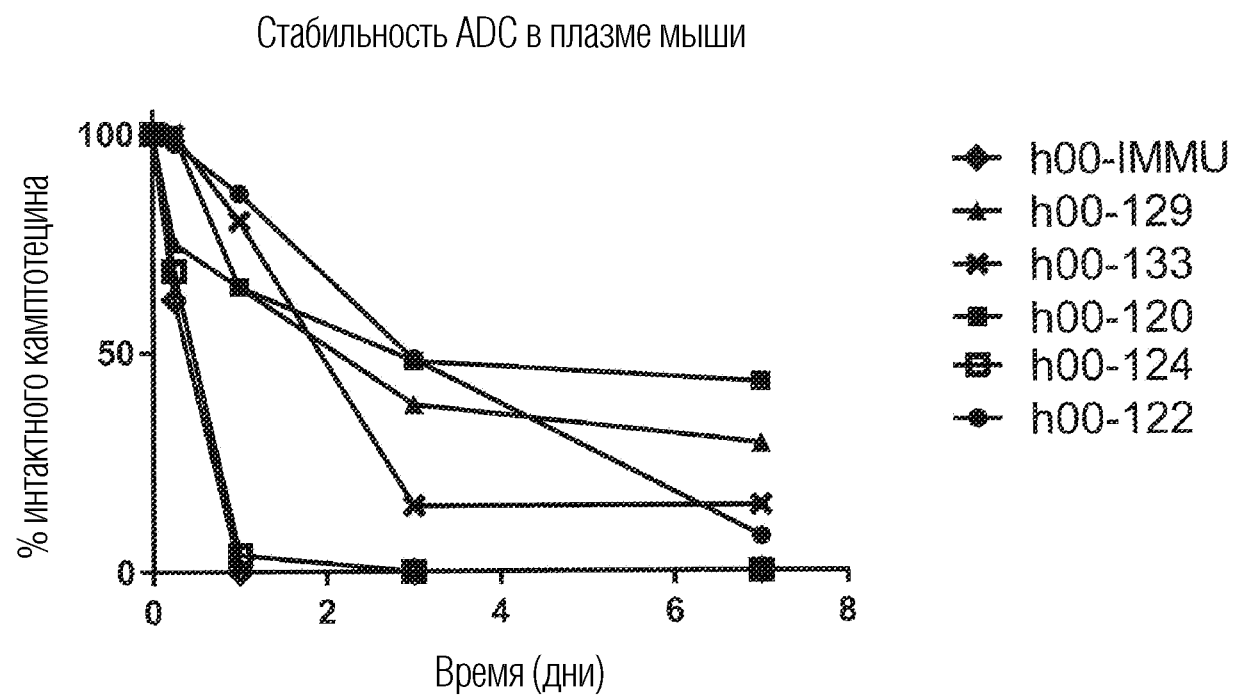


ФИГ. 11

Модель ксенотрансплантата 7860 RCC

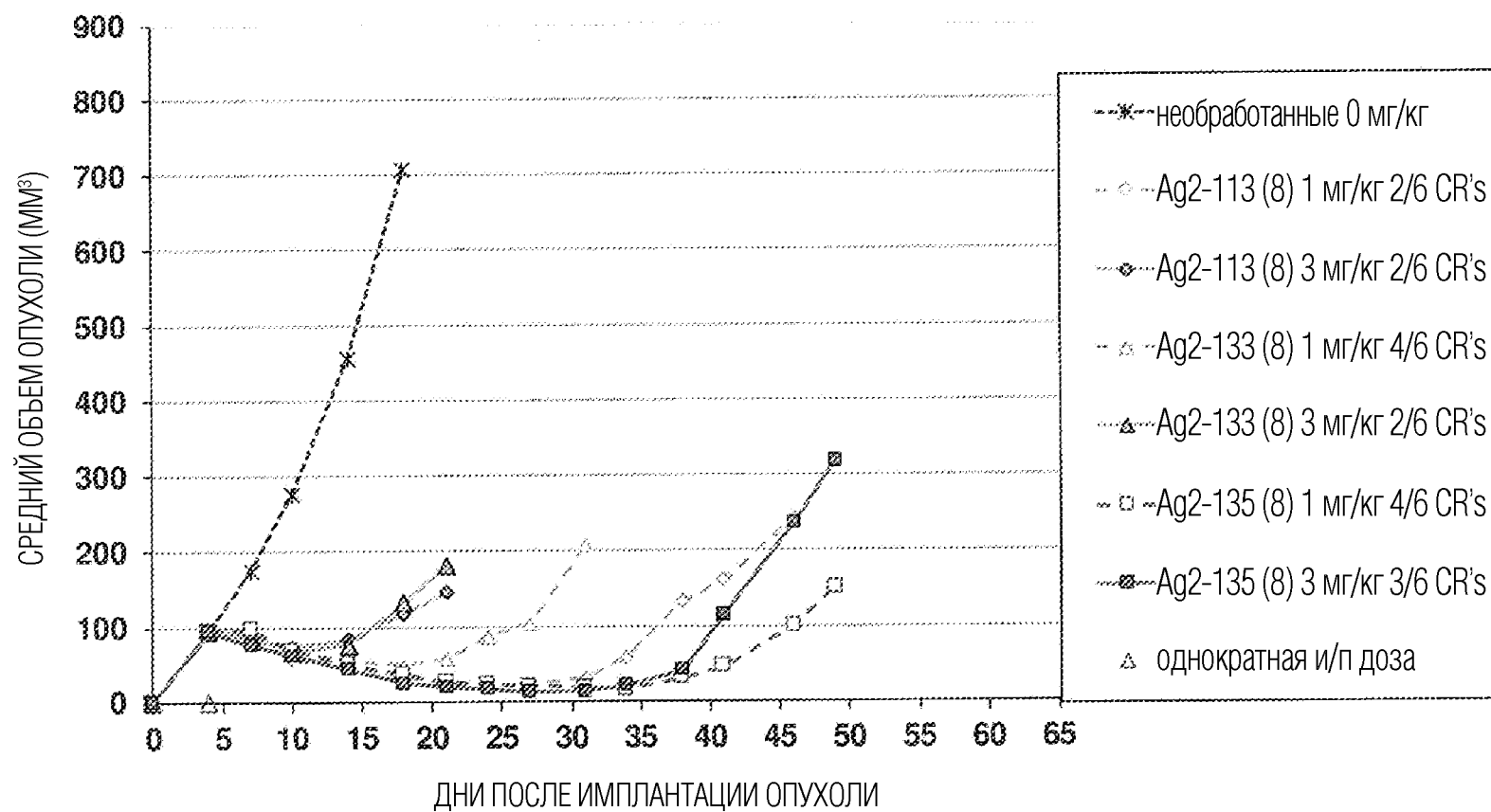


ФИГ. 12

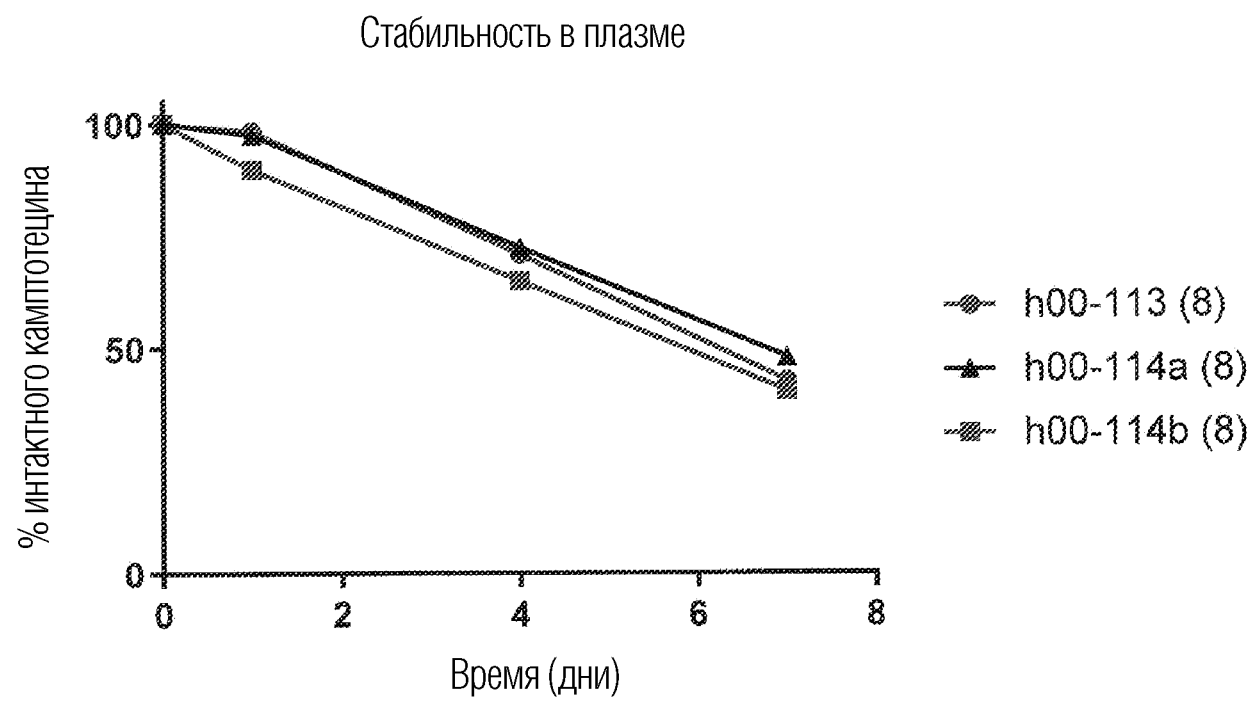


ФИГ. 13

Активность Ag2-113, Ag2-133 и Ag2-135 в модели наблюдаемого ксенотрансплантата
Karpas/KarpasBVR



ФИГ. 14



ФИГ. 15