

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202290587 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.06.24

(51) Int. Cl. A61K 31/537 (2006.01)  
A61K 31/553 (2006.01)  
A61K 38/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.09.18

---

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОНЬЮГАТЫ

---

(31) 62/902,554; 63/078,055

(32) 2019.09.19; 2020.09.14

(33) US

(86) PCT/US2020/051491

(87) WO 2021/055747 2021.03.25

(71) Заявитель:  
ТОТУС МЕДИСИНС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Дхаван Нил Сонин, Блэр Джеймс  
Абеллера, Перни Роберт Б. (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

---

(57) Изобретение в целом относится к терапевтическим конъюгатам, которые ковалентно связываются с биологической мишенью. В данном документе также предусмотрены способы введения композиций нуждающемуся в этом субъекту.

---

202290587

A1

A1

202290587

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОНЬЮГАТЫ

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

**[0001]** Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/902554, поданной 19 сентября 2019 г., озаглавленной «ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОНЬЮГАТЫ», и предварительной заявки на патент США № 63/078055, поданной 14 сентября 2020 г., озаглавленной «ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОНЬЮГАТЫ», содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

**[0002]** Настоящее изобретение в целом относится к терапевтическим конъюгатам, которые ковалентно связываются с биологической мишенью.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

**[0003]** Ковалентные ингибиторы связываются с рецептором так же, как и классический ингибитор, но вместо диссоциации ковалентные ингибиторы образуют ковалентную постоянную химическую связь с рецептором. Некоторые примеры ковалентных ингибиторов включают пенициллин, аспирин, клопидогрел, ингибитор киназы EGFR афатиниб, применяемый для лечения рака легких, и ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб, применяемый для лечения В-клеточных злокачественных образований. Кроме того, в области онкологии ковалентные ингибиторы являются эффективными против опухолей, устойчивых к лекарственным средствам, и в целом проявляют большую эффективность в ингибировании роста опухоли.

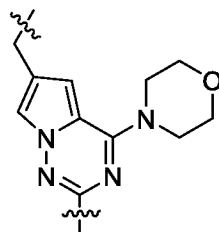
**[0004]** В последнее время ковалентные ингибиторы привлекли внимание крупных фармацевтических компаний, поскольку применение ковалентных ингибиторов обеспечивает повышенную эффективность и увеличенную продолжительность действия по сравнению с классическими обратимыми ингибиторами. Длительная продолжительность действия приводит к более низкой кратности приема, т. е. пациентам нужно принимать меньше таблеток и принимать их реже.

**[0005]** Существует потребность в разработке терапевтических конъюгатов,

которые могут ковалентно связываться с биологической мишенью, и в разработке способов скрининга высокой производительности для терапевтических конъюгатов.

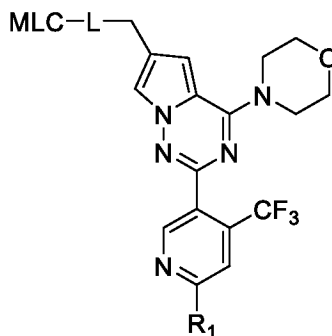
### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0006]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматривается терапевтический конъюгат, который может образовывать ковалентную связь с киназой или псевдокиназой. Киназа может представлять собой PI3-киназу (PI3K). Терапевтический конъюгат может характеризоваться структурой (FCB)*a*-(L)*b*-(CLM)*c*, где *a* и *c* независимо представляют собой целые числа от 1 до 5, *b* представляет собой целое число от 0 до 5, и где фрагмент FCB предусматривает ингибитор PI3K или его фрагмент, аналог или производное. В некоторых вариантах

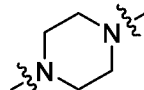


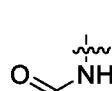
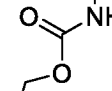
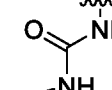
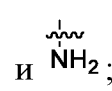
осуществления FCB может содержать . Терапевтический конъюгат может предусматривать структуру, выбранную из группы, состоящей из соединений от 1-101 до 1-172.

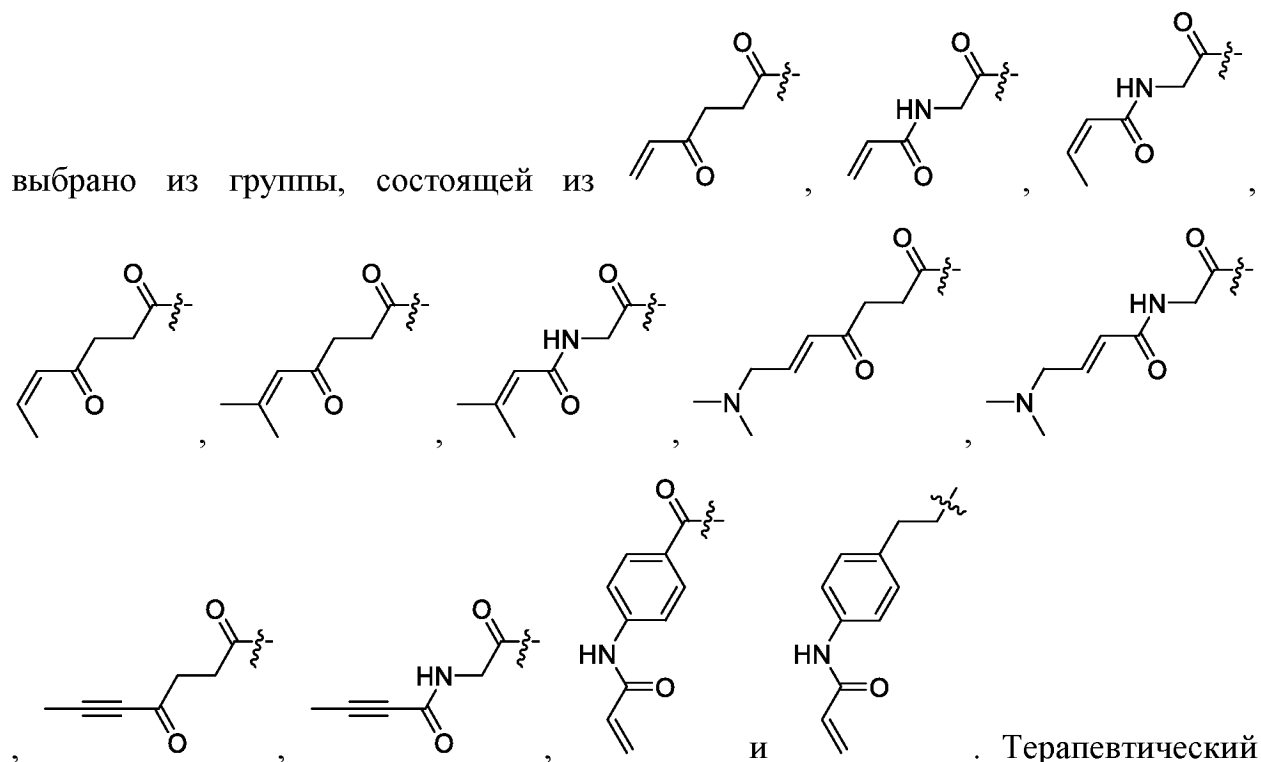
**[0007]** В некоторых вариантах осуществления терапевтический конъюгат



может характеризоваться структурой **Формула 1-50**  $\text{MLC-L-}$  или представлять собой соответствующую ей фармацевтически приемлемую соль, где L выбран из

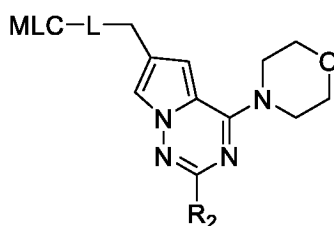
группы, состоящей из  и , где один из концов может быть соединен

с CLM; R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из , ,  и ; и CLM



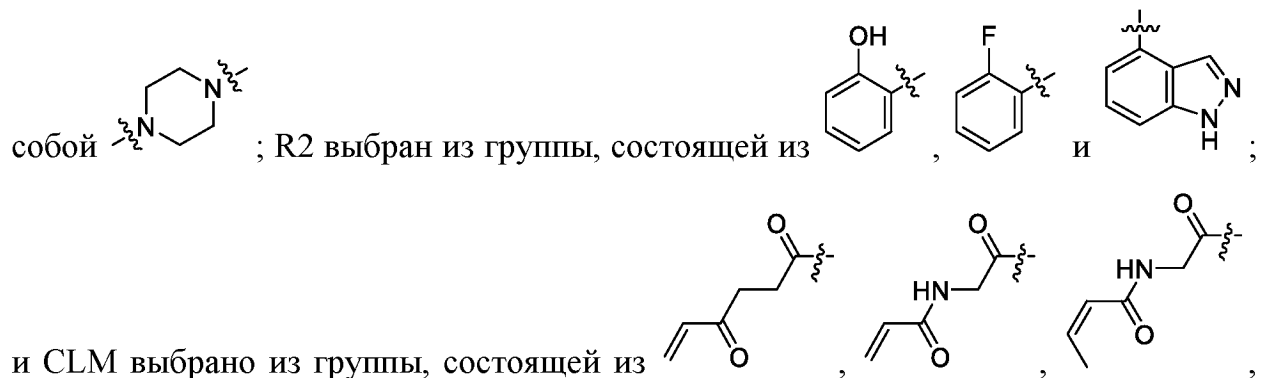
конъюгат может быть выбран из группы, состоящей из соединений 1-101, 1-102, 1-103, 1-104, 1-105, 1-106, 1-107, 1-108, 1-109, 1-110, 1-111, 1-112, 1-113, 1-114, 1-115, 1-116, 1-117, 1-118, 1-119, 1-120, 1-121, 1-122, 1-123, 1-124, 1-125, 1-126, 1-127, 1-128, 1-129, 1-130, 1-137, 1-138, 1-145, 1-146, 1-153, 1-154, 1-161, 1-162, 1-169, 1-170, 1-171 и 1-172.

**[0008]** В некоторых вариантах осуществления терапевтический конъюгат



Формула 1-51

может характеризоваться структурой или представлять собой соответствующую ей фармацевтически приемлемую соль, где L представляет





. Терапевтический конъюгат может быть выбран из группы, состоящей из соединений 1-131, 1-132, 1-133, 1-134, 1-135, 1-136, 1-139, 1-140, 1-141, 1-142, 1-143, 1-144, 1-147, 1-148, 1-149, 1-150, 1-151, 1-152, 1-155, 1-156, 1-157, 1-158, 1-159, 1-160, 1-163, 1-164, 1-165, 1-166, 1-167 и 1-168.

**[0009]** В некоторых вариантах осуществления терапевтический конъюгат может предусматривать структуру, выбранную из соединений от 1-101 до 1-172, или их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления терапевтический конъюгат может предусматривать структуру, выбранную из соединений от 1-1 до 1-11, или их фармацевтически приемлемую соль.

**[0010]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция, которая может содержать раскрытый в данном документе терапевтический конъюгат и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

**[0011]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматривается способ регулирования активности киназы или псевдокиназы, предусматривающий введение описанного в данном документе терапевтического конъюгата. В некоторых вариантах осуществления активность киназы или псевдокиназы может подавляться. В некоторых вариантах осуществления киназа может представлять собой PI3-K.

**[0012]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматривается способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе. У субъекта может быть терапевтическое состояние, выбранное из группы, состоящей из рака,

нейродегенеративного заболевания, аутоиммунного нарушения и старения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта может быть рак. В некоторых вариантах осуществления у субъекта может быть рак с мутацией в гене PIK3CA.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### I. Композиции

[0013] Авторы настоящего изобретения обнаружили, *среди прочего*, закрепленную родственную ковалентную систему, далее именуемую ARCS, которая содержит функционально компетентное связующее, далее именуемое FCB; средство для обеспечения ковалентной связи, далее именуемое CLM, где CLM прямо или косвенно присоединено к указанному средству для обеспечения терапевтического воздействия; и необязательно линкер, расположенный между FCB и CLM. В некоторых вариантах осуществления CLM ковалентно присоединено к FCB непосредственно с помощью связи. В некоторых вариантах осуществления CLM ковалентно присоединено к FCB опосредованно с помощью линкера.

[0014] При использовании в данном документе термин «ARCS» означает любой терапевтический конъюгат, образованный в результате связывания FCB и CLM посредством связи или линкера. В некоторых вариантах осуществления ARCS может образовывать ковалентную связь с одной или несколькими мишенями, такими как нуклеотиды, олигонуклеотиды, пептиды или белки. В некоторых вариантах осуществления ARCS может образовывать ковалентную связь с биологической мишенью. Ковалентную связь можно обнаружить с помощью любого способа, известного в данной области техники. В качестве неограничивающего примера, ковалентное присоединение азидо-содержащих малых молекул к белкам можно обнаружить с применением клик-химии для присоединения тяжелых PEG-содержащих алкинов к малым молекулам. Ковалентно меченные белки обнаруживают с помощью сдвига в геле, который происходит, потому что теперь они помечены PEG и имеют более высокую молекулярную массу (*Biochemistry* 2018, 57:5769—5774). В другом неограничивающем примере можно применять масс-спектрометрию для обнаружения ковалентно меченого очищенного белка (*Nature Chemical Biology* 2007, 3:229—238). В еще одном неограничивающем примере протеомные способы на основе клеточной количественной масс-

спектрометрии можно применять для анализа ковалентной связи (*Cell Chemical Biology* 2017, 24:1388—1400.e7). В еще одном неограничивающем примере применяют рентгеновскую кристаллографию для подтверждения образования ковалентной связи (*Nature Chemical Biology* 2007, 3:229—238; *J. Med. Chem.* 2020, 63:52—65). В еще одном неограничивающем примере для обнаружения участка ковалентной модификации можно применять масс-спектрометрию внутриклеточных, ковалентно меченных и образцов с увеличенной аффинностью (*Nat. Chem. Biol.* 2016, 12:876—884).

**[0015]** В некоторых вариантах осуществления ARCS может образовывать ковалентную связь с биологической мишенью в процентах от приблизительно 5% до 100% от биологической мишени. В некоторых вариантах осуществления ARCS может образовывать ковалентную связь с биологической мишенью на приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%. В некоторых вариантах осуществления ковалентная связь образуется в водном растворе при температуре, составляющей от 0 до 50°C, в течение 48 часов и при дозе обработки, составляющей 10 мМ.

**[0016]** Без ограничения какой-либо теорией, ARCS может сначала образовывать нековалентную связь с биологической мишенью (например, целевым белком) посредством FCB и затем формировать ковалентную связь с биологической мишенью посредством CLM. В некоторых вариантах осуществления эффективность ARCS выше, чем эффективность отдельно FCB. В некоторых вариантах осуществления CLM существенно не влияет на эффективность FCB. В некоторых вариантах осуществления FCB существенно не влияет на ковалентное связывание CLM. В некоторых вариантах осуществления токсичность ARCS меньше, чем токсичность отдельно FCB.

**[0017]** При использовании в данном документе термин «токсичность» означает способность вещества или композиции быть вредным или ядовитым для клетки, ткани, организма или клеточной среды. Низкая токсичность означает сниженную способность вещества или композиции быть вредными или ядовитыми для клетки, ткани, организма или клеточной среды. Такая сниженная или низкая токсичность может быть относительно стандартного показателя, относительно

лечения или относительно отсутствия лечения.

**[0018]** При использовании в данном документе термин «FCB» означает средство для обеспечения терапевтического воздействия, которое может представлять собой известное лекарственное средство, диагностическое соединение, лекарственное средство-кандидат и функциональный фрагмент и/или комбинацию любого из вышеперечисленного. FCB включает формы свободной кислоты и свободного основания; оптические и таутомерные изомеры; изотопы, в том числе радиоизотопы и фармацевтически приемлемые соли лекарственного средства, пролекарства или их фрагментов. FCB могут представлять собой малые молекулы, белки, пептиды, липиды, углеводы, сахара, нуклеиновые кислоты или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления FCB представляют собой нуклеиновые кислоты, в том числе без ограничения ДНК или РНК. FCB может представлять собой терапевтическое средство, такое как без ограничения противораковые средства, антинейродегенеративные средства, лекарственные средства для лечения аутоиммунных заболеваний и противовозрастные средства. FCB может нековалентно связываться с биологической мишенью. В некоторых вариантах осуществления FCB может представлять собой функциональный фрагмент лекарственного средства. При использовании в данном документе термин «функциональный фрагмент» означает часть лекарственного средства или его производного, или аналога, которая способна вызывать желаемый эффект лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления FCB может предусматривать алкиновую функциональную группу. В некоторых вариантах осуществления FCB может не предусматривать алкиновую функциональную группу.

**[0019]** При использовании в данном документе термины «пептид», «полипептид», «белок» означают полимер, состоящий из мономеров аминокислот, связанных посредством амидной связи. Аминокислоты могут представлять собой D- или L-оптические изомеры. Пептиды могут быть образованы посредством конденсации или реакции сочетания с аминогруппой одной  $\alpha$ -углеродной карбоксильной группы и другой аминокислоты. Пептиды могут представлять собой нелинейные разветвленные пептиды или циклические пептиды. Кроме того, пептид



может быть необязательно модифицирован или защищен отходящей функциональной группой или защитной группой, в том числе амино- и/или карбоксильными концами.

**[0020]** Аминокислотные остатки пептида обозначаются следующим образом. Фенилаланин представляет собой Phe или F, лейцин представляет собой Leu или L, изолейцин представляет собой Ile или I, метионин представляет собой Met или M, валин представляет собой Val или V, серин представляет собой Ser или S, пролин представляет собой Pro или P, треонин представляет собой Thr или T, аланин представляет собой Ala или a, тирозин представляет собой Tyr или Y, гистидин представляет собой His или H, глутамин представляет собой Gln или Q, аспарагин представляет собой Asn или представляет собой N, лизин представляет собой Lys или K, аспарагиновая кислота представляет собой Asp или D, глутаминовая кислота представляет собой Glu или E, цистеин представляет собой Cys или C, триптофан представляет собой Trp или W, аргинин представляет собой Arg или R, и глицин представляет собой Gly или G.

**[0021]** При использовании в данном документе термин «CLM» означает любое средство для обеспечения ковалентной связи, которое способно образовывать ковалентную связь с биологической мишенью. CLM может быть связано с FCB посредством химической связи или посредством линкера. CLM может содержать один или более химических фрагментов, которые могут образовывать ковалентную связь с биологической мишенью. Химические фрагменты могут представлять собой электрофильную или нуклеофильную группу.

**[0022]** CLM может представлять собой малую молекулу, характеризующуюся молекулярной массой менее чем приблизительно 1000 Да, менее чем приблизительно 900 Да, менее чем приблизительно 800 Да, менее чем приблизительно 700 Да, менее чем приблизительно 600 Да или менее чем приблизительно 500 Да. В некоторых случаях CLM может характеризоваться молекулярной массой от приблизительно 5 Да до приблизительно 1000 Да, от приблизительно 10 Да до приблизительно 900 Да, в некоторых вариантах осуществления от приблизительно 20 Да до приблизительно 700 Да, в некоторых вариантах осуществления от приблизительно 20 Да до приблизительно 500 Да, от

приблизительно 50 Да до приблизительно 400 Да, в некоторых вариантах осуществления от приблизительно 100 Да до приблизительно 300 Да и в некоторых вариантах осуществления от приблизительно 150 Да до приблизительно 300 Да. Молекулярная масса CLM может быть рассчитана как сумма значений атомной массы каждого атома в формуле CLM, умноженных на количество каждого атома. Ее также можно измерять с помощью масс-спектрометрии, ЯМР, хроматографии, рассеивания света, вязкости и/или любых других способов, известных в данной области техники. В данной области техники известно, что единицей молекулярной массы может быть г/моль, дальтон (Да) или атомная единица массы (а. е. м.), где  $1 \text{ г/моль} = 1 \text{ Да} = 1 \text{ а. е. м.}$

**[0023]** Термин «биологическая мишень», используемый в данном документе, означает любую мишень, с которой FCB нековалентно связывается для обеспечения терапевтического эффекта. CLM ковалентно связывается с биологической мишенью. В некоторых вариантах осуществления биологическая мишень представляет собой белок. Неограничивающие примеры биологических мишеней включают киназы, такие как без ограничения фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и псевдокиназы.

**[0024]** В некоторых вариантах осуществления ARCS может образовывать ковалентную связь с PI3-киназой. В некоторых вариантах осуществления ARCS может образовывать ковалентную связь с PI3-киназой от приблизительно 5% до 100% PI3-киназы. В некоторых вариантах осуществления ARCS может образовывать ковалентную связь с PI3-киназой на приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% PI3-киназы.

**[0025]** ARCS включает по меньшей мере одно FCB, присоединенное к по меньшей мере одному CLM, необязательно посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления ARCS может представлять собой терапевтический конъюгат между одним FCB и одним CLM, например, характеризующийся структурой X-L-Y, где X представляет собой CLM, L представляет собой необязательный линкер, и Y представляет собой FCB. В некоторых вариантах осуществления ARCS может представлять собой терапевтический конъюгат между

одним средством для обеспечения терапевтического воздействия и одним средством для обеспечения ковалентной связи. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой средство для обеспечения ковалентной связи, L представляет собой необязательный линкер, и Y представляет собой средство для обеспечения терапевтического воздействия.

**[0026]** В некоторых вариантах осуществления ARCS содержит более одного FCB, более одного линкера, более одного CLM или любую их комбинацию. ARCS может содержать любое количество FCB, линкеров и CLM. ARCS может характеризоваться структурой, представляющей собой без ограничения X-L-Y-L-X,  $(X-L-Y)_n$ , Y-L-X-L-Y, X-(L-Y)<sub>n</sub>,  $(X-L)_n$ -Y,  $(X)_n$ -L-Y или X-L-(Y)<sub>n</sub>, где X представляет собой CLM, L представляет собой необязательный линкер, Y представляет собой FCB, и n представляет собой целое число от 2 до 100, от 2 до 50, от 2 до 20, например, от 2 до 5. Каждое наличие X, L и Y может быть одинаковым или различным, например, ARCS может содержать более одного типа FCB, более одного типа линкера и/или более одного типа CLM.

**[0027]** В некоторых вариантах осуществления ARCS может содержать более одного CLM, присоединенного к одному FCB. Например, ARCS может включать одно FCB с несколькими CLM, каждое из которых присоединено посредством одного и того же или разных линкеров. ARCS может характеризоваться структурой X-L-Y-L-X, где каждый X представляет собой CLM, которое может быть одинаковым или различным, каждый L представляет собой линкер, который может быть одинаковым или различным, и Y представляет собой FCB.

**[0028]** В некоторых вариантах осуществления ARCS может содержать более одного FCB, присоединенного к одному CLM. Например, ARCS может включать одно CLM с несколькими FCB, каждое из которых присоединено посредством одного и того же или разных линкеров. ARCS может характеризоваться структурой Y-L-X-L-Y, где X представляет собой CLM, каждый L представляет собой линкер, который может быть одинаковым или различным, и каждый Y представляет собой FCB, которое может быть одинаковым или различным.

**[0029]** В некоторых вариантах осуществления ARCS представляет собой терапевтический конъюгат, где терапевтический конъюгат предусматривает

а. средство для обеспечения терапевтического воздействия, где указанное средство для обеспечения терапевтического воздействия выбрано из группы, состоящей из одного или более известных лекарственных средств, диагностических соединений, лекарственных средств-кандидатов и функциональных фрагментов и/или комбинации любого из вышеперечисленного;

б. средство для обеспечения ковалентной связи, где указанное средство для обеспечения ковалентной связи предусматривает один или более химических фрагментов, один или более из которых способны образовывать ковалентную связь с биологической мишенью, при этом указанное средство для обеспечения ковалентной связи прямо или косвенно связано с указанным средством для обеспечения терапевтического воздействия; и

с. необязательно линкер, расположенный между указанным средством для обеспечения терапевтического воздействия и указанным средством для обеспечения ковалентной связи.

**[0030]** В некоторых вариантах осуществления терапевтический конъюгат характеризуется формулой, выбранной из группы, состоящей из

- a)  $X-L-Y$ ,
- b)  $X-L-Y-L-X$ ,
- c)  $(X-L-Y)_n$ ,
- d)  $Y-L-X-L-Y$ ,
- e)  $X-(L-Y)_n$ ,
- f)  $(X-L)_n-Y$ ,
- g)  $(X)_n-L-Y$  и
- h)  $X-L-(Y)_n$ ;

где X представляет собой средство для обеспечения ковалентной связи, L представляет собой необязательный линкер, Y представляет собой средство для обеспечения терапевтического воздействия, и n представляет собой целое число от 2 до 100.

**[0031]** Целью настоящего изобретения является разработка ARCS и композиций на ее основе, и способов синтеза ARCS, и библиотеки ARCS.

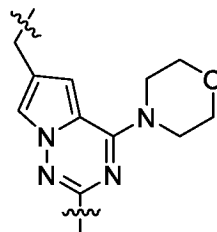
**[0032]** Также целью настоящего изобретения является обеспечение способов скрининга библиотеки ARCS для идентификации кандидатов для ковалентного связывания с биологической мишенью.

**[0033]** Дополнительной целью настоящего изобретения является обеспечение способов введения и применения ARCS и композиций на ее основе индивидуумам, нуждающимся в этом.

#### A. FCB

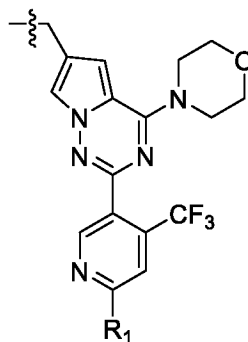
**[0034]** ARCS по настоящему изобретению содержит по меньшей мере одно FCB. ARCS по настоящему изобретению может содержать более одного FCB, которые могут быть одинаковыми или разными. FCB может представлять собой средство для обеспечения терапевтического воздействия, которое влияет на любой биологический процесс и применяется для профилактики, диагностики, облегчения, лечения или излечения болезненного состояния. FCB может представлять собой терапевтическое, профилактическое, диагностическое или питательное средство. Эффективность FCB или ARCS означает действенность FCB или ARCS по назначению, *т. е.* способность данного FCB или ARCS вызывать желаемый фармакологический эффект. Термин «фармакологическая активность», используемый в данном документе, означает активность, которая модулирует или изменяет биологический процесс, что приводит к фенотипическим изменениям, например, гибели клеток, снижению пролиферации клеток и т. д.

**[0035]** В некоторых вариантах осуществления FCB представляет собой ингибитор PI3-киназы. В некоторых вариантах осуществления FCB представляет собой соединение на основе пирроло[2,1-F[1,2,4]триазина. В некоторых вариантах осуществления FCB представляет собой ингибитор PI3-киназы, характеризующийся любой из формул из патента США № 9724352 B2, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления FCB представляет собой любое из соединений, показанных в таблице 1 патента США № 9724352 B2. В некоторых вариантах

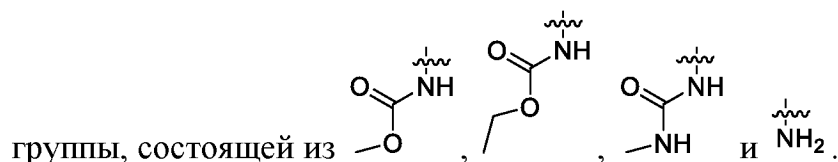


осуществления FCB предусматривает структуру

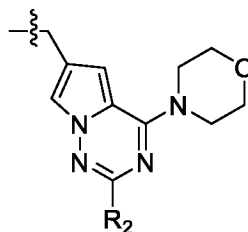
**[0036]** В некоторых вариантах осуществления FCB представляет собой



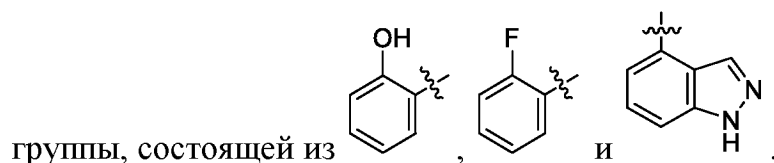
соединение, характеризующееся структурой , где R1 выбран из



**[0037]** В некоторых вариантах осуществления FCB представляет собой



соединение, характеризующееся структурой , где R2 выбран из



**[0038]** Как правило, эффективность FCB достигается посредством нековалентного связывания с биологической мишенью. Нековалентное связывание достигается в результате некоторой степени специфичности и/или аффинности к мишени. Как специфичность, так и аффинность являются обычно желательными, хотя в определенных случаях более высокая специфичность может компенсировать более низкую аффинность, и более высокая аффинность может компенсировать более низкую специфичность. Требования к аффинности и специфичности будут варьироваться в зависимости от различных факторов, в том числе без ограничения

абсолютной концентрации мишени, относительной концентрации мишени (*например*, в опухолевых и нормальных клетках), активности и токсичности, способа введения и/или диффузии или транспорта в клетку-мишень. На молекулярном или клеточном уровне эффект FCB (в ARCS или отдельно) может включать без ограничения стимулирование или ингибирование активности мишени, мечение мишени и/или изменение клетки-мишени (*например*, гибель клетки).

**[0039]** В некоторых вариантах осуществления FCB могут представлять собой малые молекулы, белки, пептиды, липиды, углеводы, сахара, нуклеиновые кислоты или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления FCB может представлять собой терапевтическое средство, *например*, без ограничения противораковые средства, антинейродегенеративные средства, лекарственные средства для лечения аутоиммунных заболеваний и противовозрастные средства. В данной области техники известны различные терапевтические средства, и их можно применять в композициях, описанных в данном документе.

**[0040]** В некоторых вариантах осуществления FCB представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления FCB может представлять собой белок, пептид или нуклеиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления FCB может представлять собой липид. В некоторых вариантах осуществления FCB может представлять собой углевод или сахар. В некоторых вариантах осуществления FCB содержит алкиновую группу. В некоторых вариантах осуществления FCB может не содержать алкиновую группу.

**[0041]** В некоторых вариантах осуществления FCB может представлять собой функциональный фрагмент лекарственного средства. При использовании в данном документе термин «функциональный фрагмент» или «ядро лекарственного средства» означает часть лекарственного средства или его производного, или аналога, которая способна вызывать желаемый эффект лекарственного средства.

**[0042]** В некоторых вариантах осуществления FCB может нековалентно связываться с биологической мишенью. В некоторых вариантах осуществления FCB может связываться с биологической мишенью с  $IC_{50} < 1000$  мкМ, 900 мкМ, 800 мкМ, 700 мкМ, 600 мкМ или 500 мкМ.

**[0043]** В некоторых вариантах осуществления FCB представляет собой

противораковое средство. В некоторых вариантах осуществления FCB представляет собой антинейродегенеративное средство. В некоторых вариантах осуществления FCB представляет собой лекарственное средство для лечения аутоиммунных заболеваний. В некоторых вариантах осуществления FCB представляет собой противовозрастное средство.

**[0044]** В определенных вариантах осуществления FCB в составе ARCS составляет заранее определенный процент молярной массы, составляющий от приблизительно 1% до приблизительно 10%, или от приблизительно 10% до приблизительно 20%, или от приблизительно 20% до приблизительно 30%, или от приблизительно 30% до приблизительно 40%, или от приблизительно 40% до приблизительно 50%, или от приблизительно 50% до приблизительно 60%, или от приблизительно 60% до приблизительно 70%, или от приблизительно 70% до приблизительно 80%, или от приблизительно 80% до приблизительно 90%, или от приблизительно 90% до приблизительно 99%, так что сумма процентов молярной массы компонентов ARCS составляет 100%. Количество FCB в составе ARCS также может быть выражено в виде соотношения с CLM. Например, идеи в настоящем изобретении предусматривают соотношение FCB и CLM, составляющее приблизительно 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4; 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 или 1:10.

## B. CLM

**[0045]** ARCS по настоящему изобретению содержит одно или более CLM. CLM может представлять собой любое средство для обеспечения ковалентной связи, которое способно образовывать ковалентную связь с биологической мишенью. CLM может предусматривать один или более химических фрагментов, один или более из которых способны образовывать ковалентную связь с биологической мишенью. В определенных вариантах осуществления CLM может предусматривать внутренний линкер или спейсер. Внутренний линкер или спейсер может объединять две части CLM или может быть присоединен к CLM.

**[0046]** В некоторых вариантах осуществления CLM представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления CLM характеризуется молекулярной массой, составляющей менее чем приблизительно 1000 дальтон



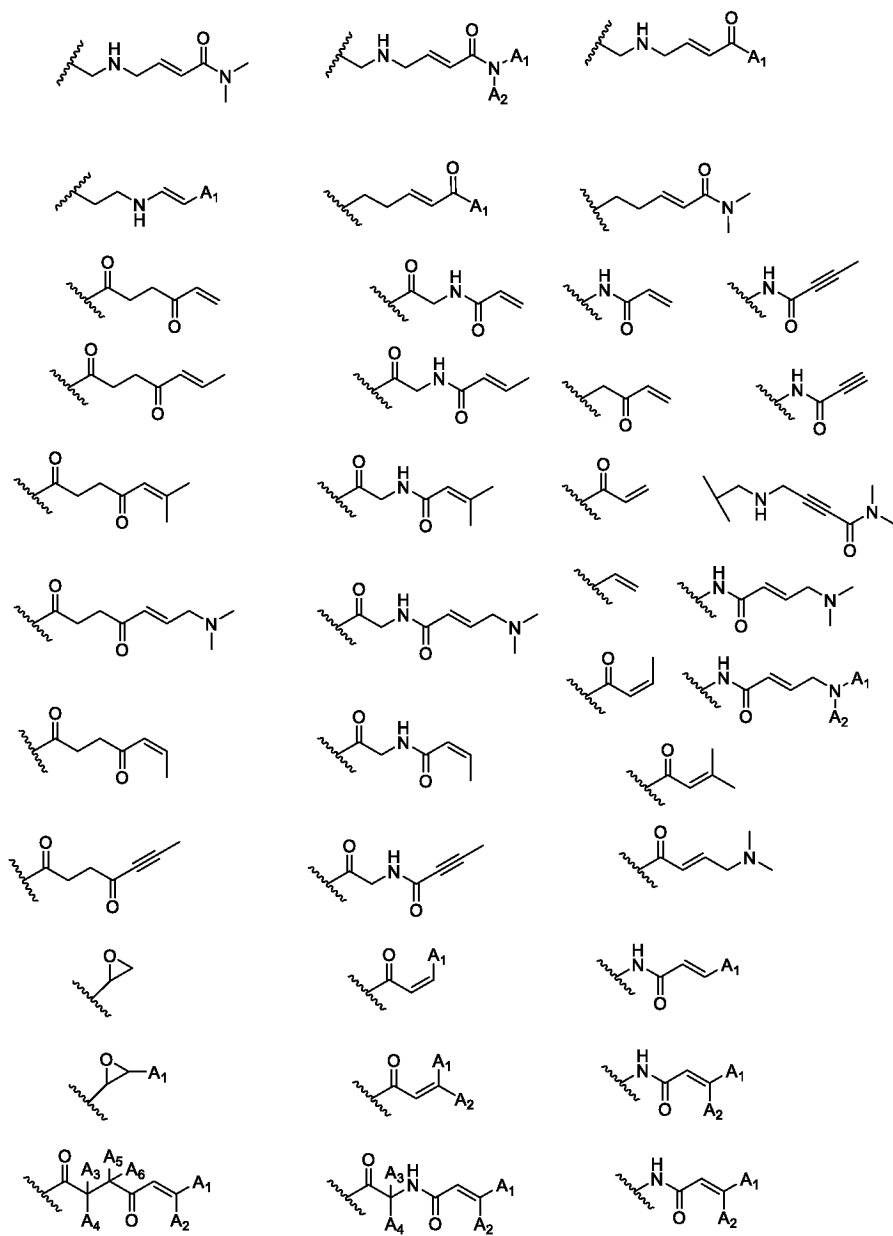
(например, менее чем приблизительно 900, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100 и т. д.).

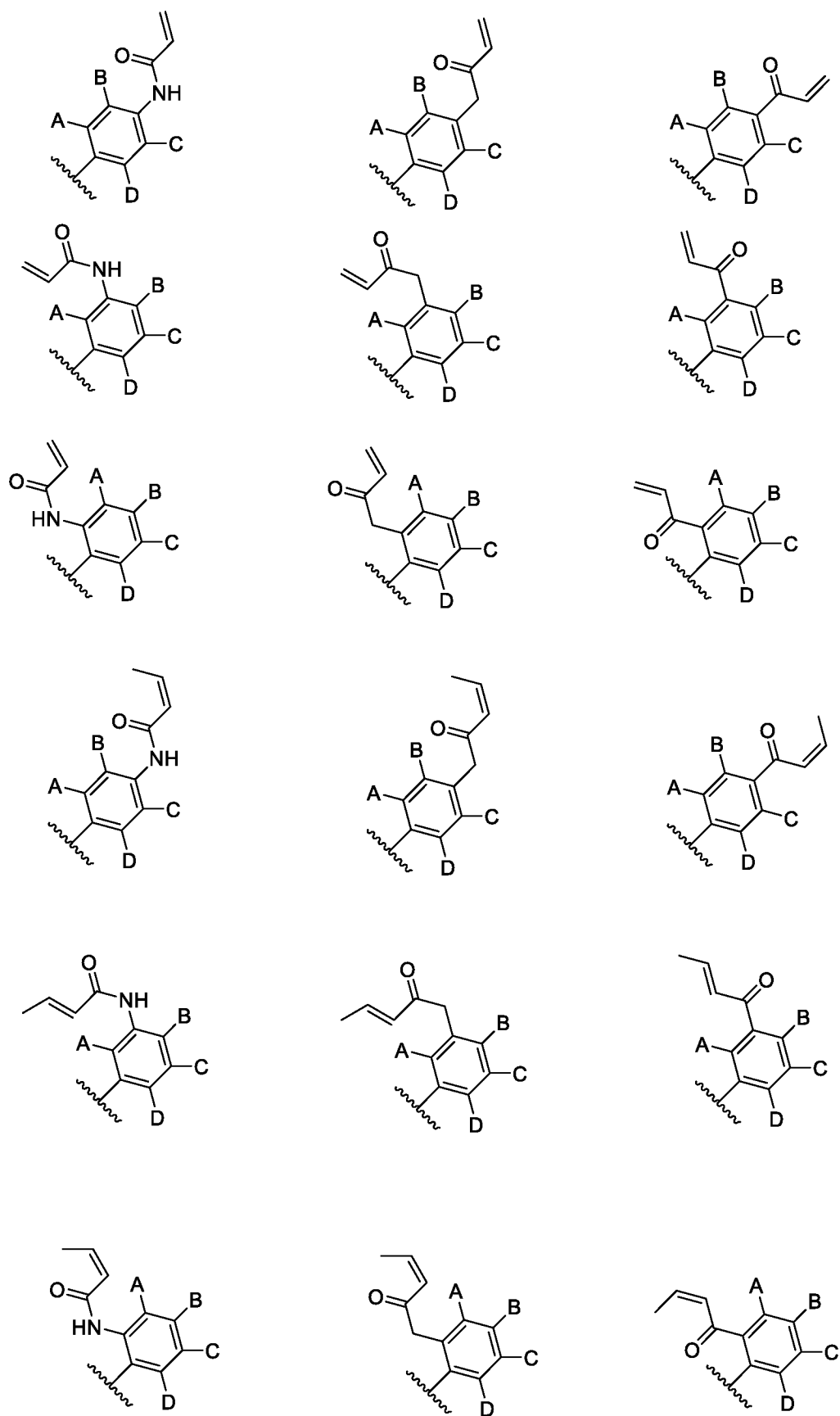
**[0047]** В определенных вариантах осуществления CLM в составе ARCS составляет заранее определенный процент молярной массы, составляющий от приблизительно 1% до приблизительно 10%, или от приблизительно 10% до приблизительно 20%, или от приблизительно 20% до приблизительно 30%, или от приблизительно 30% до приблизительно 40%, или от приблизительно 40% до приблизительно 50%, или от приблизительно 50% до приблизительно 60%, или от приблизительно 60% до приблизительно 70%, или от приблизительно 70% до приблизительно 80%, или от приблизительно 80% до приблизительно 90%, или от приблизительно 90% до приблизительно 99%, так что сумма процентов молярной массы компонентов ARCS составляет 100%. Количество CLM в составе ARCS также может быть выражено в виде соотношения с FCB. Например, идеи в настоящем изобретении предусматривают соотношение FCB и CLM, составляющее приблизительно 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 или 1:10.

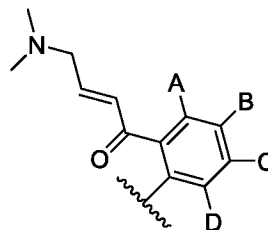
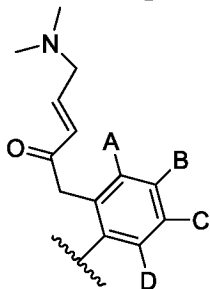
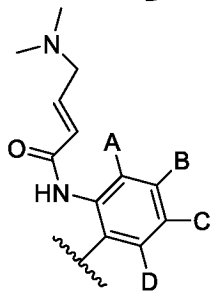
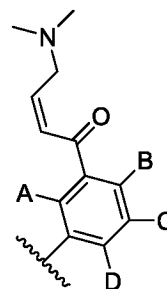
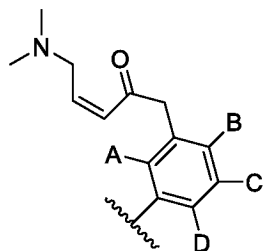
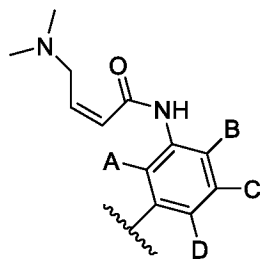
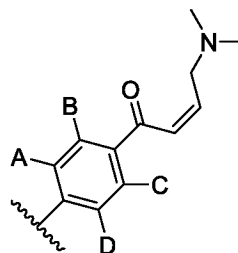
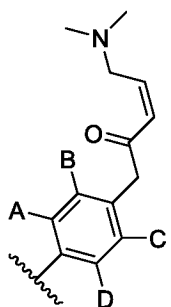
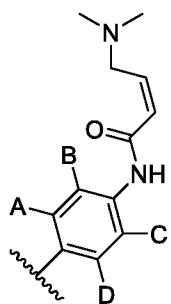
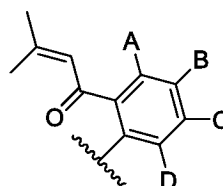
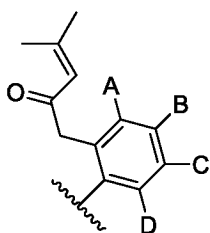
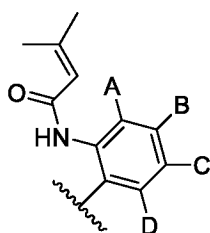
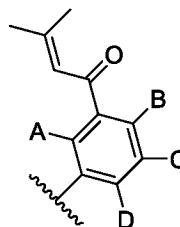
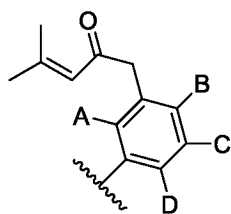
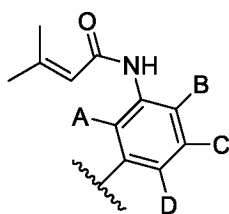
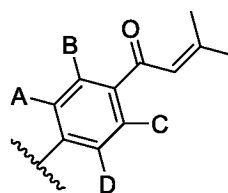
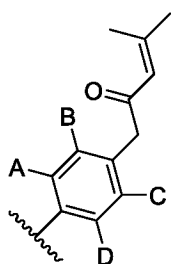
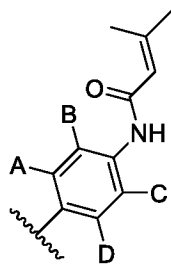
**[0048]** В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный алкин. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный акриламид. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный винилсульфонамид. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный винилсульфон. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный фумарамид. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный акрилат. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный изотиоцианат. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный сульфонилфторид. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный

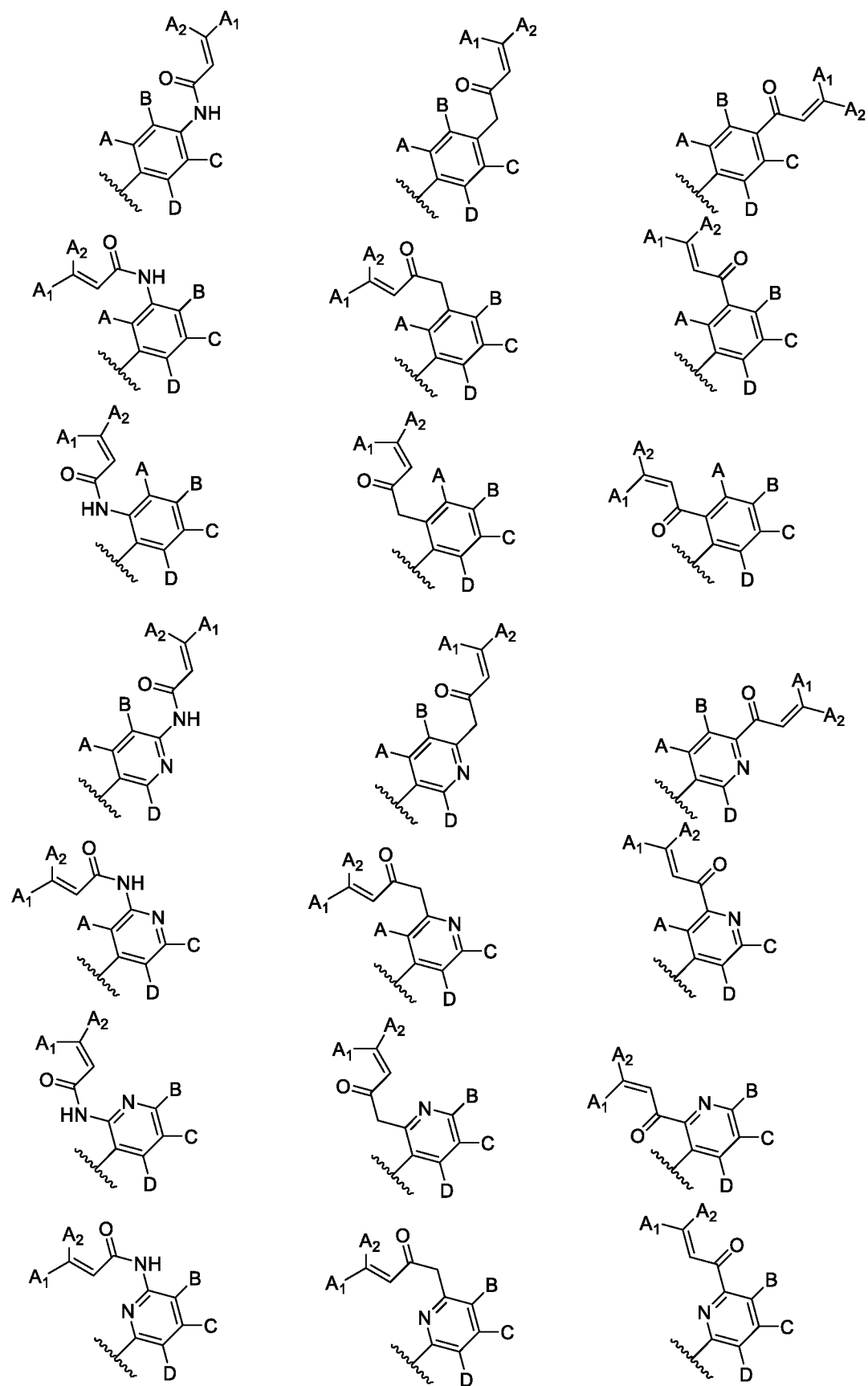
фторсульфат. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере одну замещенную или незамещенную формилфенилбороновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере одну замещенную или незамещенную бороновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один активированный сложный эфир. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный сложный тиоэфир. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере одну сульфонильную группу. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере одну нитрогруппу. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный эпоксид. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере одну замещенную или незамещенную формилфенилбороновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный арилгалогенид. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный альдегид. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный триазин. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный цианоакриламид. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает по меньшей мере один замещенный или незамещенный хлорацетамид.

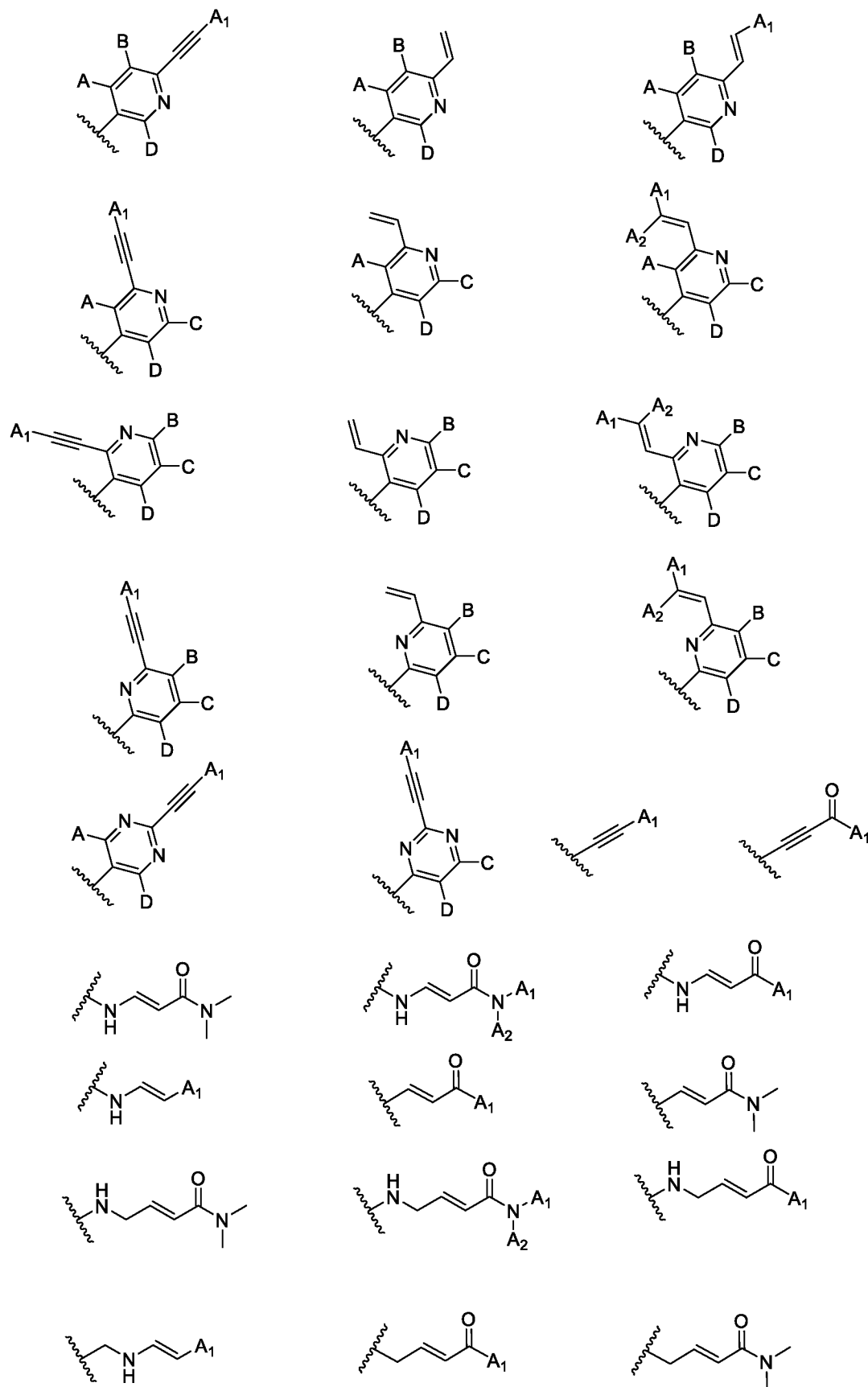
**[0049]** Иллюстративные CLM включают без ограничения











, где A, B, C и D в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CH}_2(\text{NH}_2)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{алкила}$ ,

OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NH(CH<sub>3</sub>), OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила, метилпиразолила, необязательно замещенного C<sub>1–6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>2–6</sub>алкенила, необязательно замещенного C<sub>2–6</sub>алкинила, необязательно замещенного C<sub>3–6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного 5—10-членного гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного 5—10-членного гетероарила, где необязательные заместители для A, B, C и D представляют собой 1—3 заместителя, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SH, -S-CH<sub>3</sub>, необязательно замещенного C<sub>1–3</sub>алкила и необязательно замещенного C<sub>3–6</sub>циклоалкила.

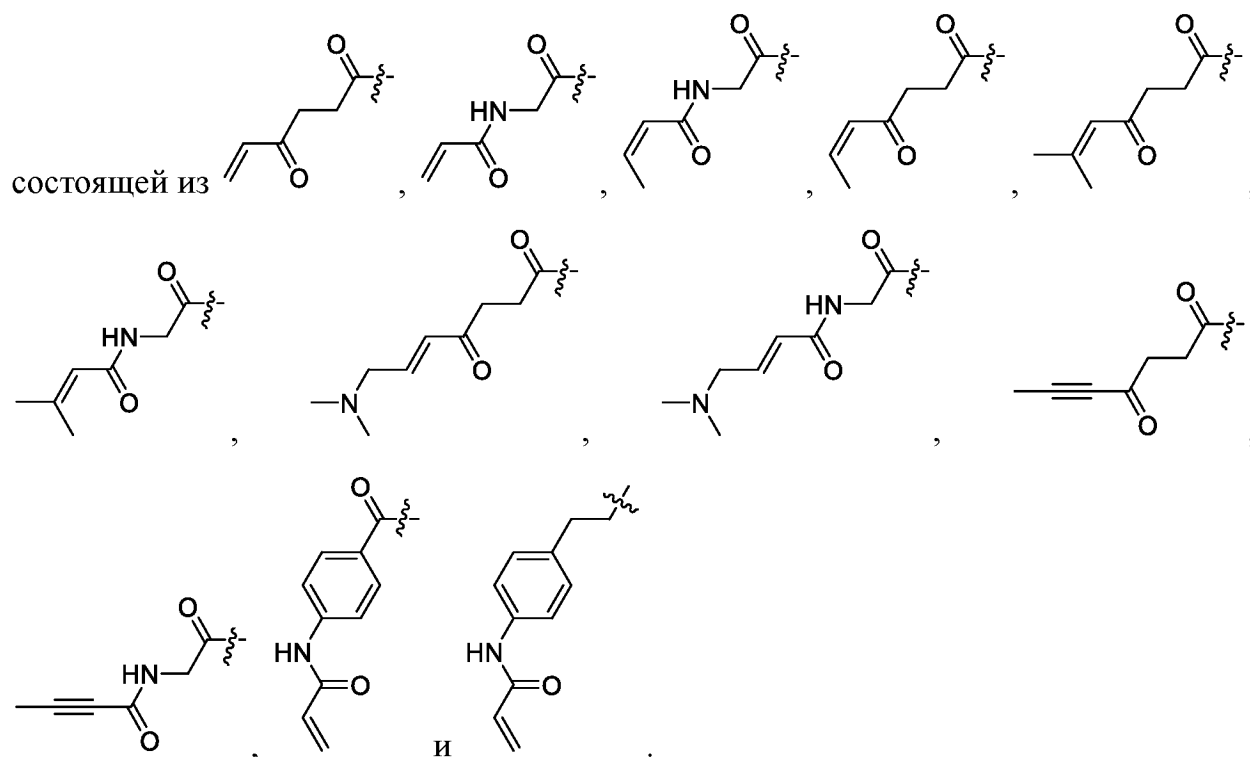
**[0050]** A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>, A<sub>5</sub> и A<sub>6</sub> в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(NH<sub>2</sub>), -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, NHC(O)-C<sub>1–6</sub>алкила, N(C<sub>1–3</sub>алкил)-C(O)-C<sub>1–6</sub>алкила, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NH(CH<sub>3</sub>), OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила, метилпиразолила, необязательно замещенного C<sub>1–6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>2–6</sub>алкенила, необязательно замещенного C<sub>2–6</sub>алкинила, необязательно замещенного C<sub>3–6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного 5—10-членного гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного 5—10-членного гетероарила,

где необязательные заместители для A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>, A<sub>5</sub> и A<sub>6</sub> представляют собой 1—3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SH, -S-CH<sub>3</sub>, необязательно замещенного C<sub>1–3</sub>алкила и необязательно замещенного C<sub>3–6</sub>циклоалкила, и

где необязательные заместители C<sub>1–3</sub>алкила и C<sub>3–6</sub>циклоалкила представляют собой 1—2 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SH и -S-CH<sub>3</sub> или их фрагмента, производного или аналога.

**[0051]** В некоторых вариантах осуществления CLM выбрано из группы,





### С. Линкеры

**[0052]** ARCS по настоящему изобретению содержит один или более необязательных линкеров, соединяющих FCB и CLM. Линкер L может быть присоединен к любому месту в FCB и CLM, если это не оказывает существенного влияния на эффективность FCB и связывание CLM. В некоторых вариантах осуществления CLM предусматривает необязательный внутренний линкер.

**[0053]** В некоторых вариантах осуществления линкер (в том числе внутренний линкер CLM) представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления линкер (в том числе внутренний линкер CLM) выбран без ограничения из замещенного и незамещенного  $C_1$ — $C_{30}$ алкила, замещенного и незамещенного  $C_2$ — $C_{30}$ алкенила, замещенного и незамещенного  $C_2$ — $C_{30}$ алкинила, замещенного и незамещенного  $C_3$ — $C_{30}$ циклоалкила, замещенного и незамещенного  $C_1$ — $C_{30}$ гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного  $C_3$ — $C_{30}$ циклоалкенила, замещенного и незамещенного  $C_1$ — $C_{30}$ гетероциклоалкенила, замещенного и незамещенного арила и замещенного и незамещенного гетероарила.

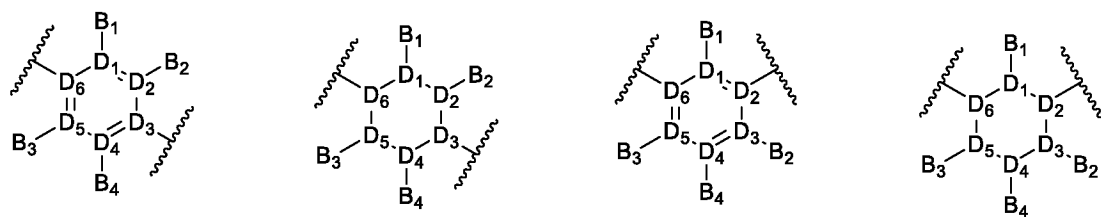
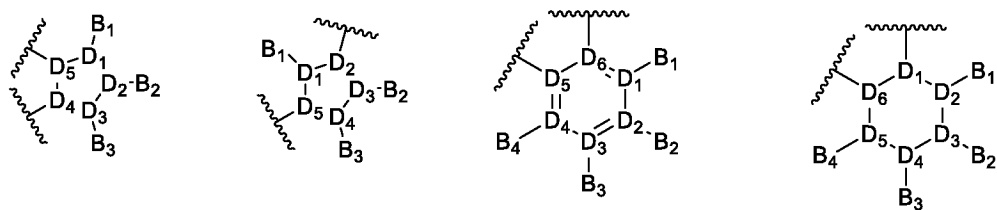
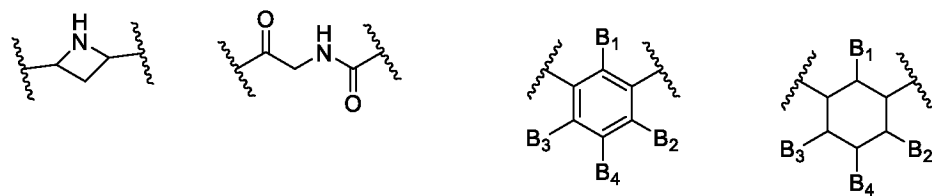
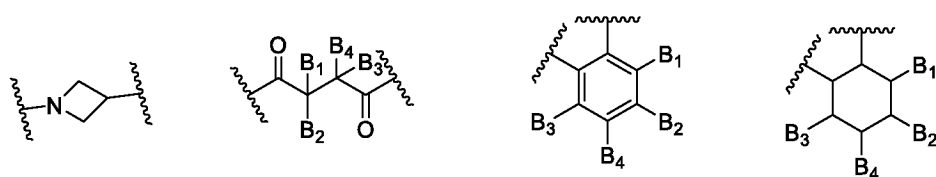
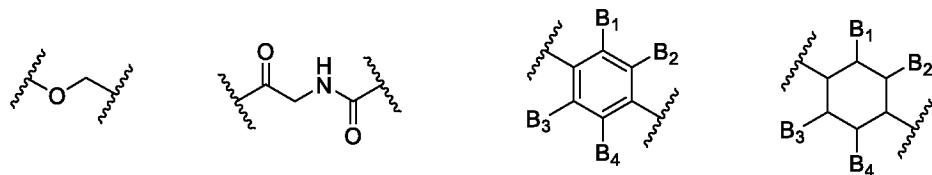
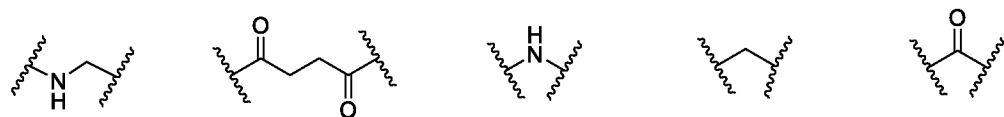
**[0054]** В некоторых вариантах осуществления линкер (в том числе внутренний линкер CLM) может представлять собой  $C_1$ — $C_{10}$ алкил с прямой цепью,  $O$ - $C_1$ — $C_{10}$ алкил с прямой цепью, замещенный  $C_1$ — $C_{10}$ алкил с прямой цепью,

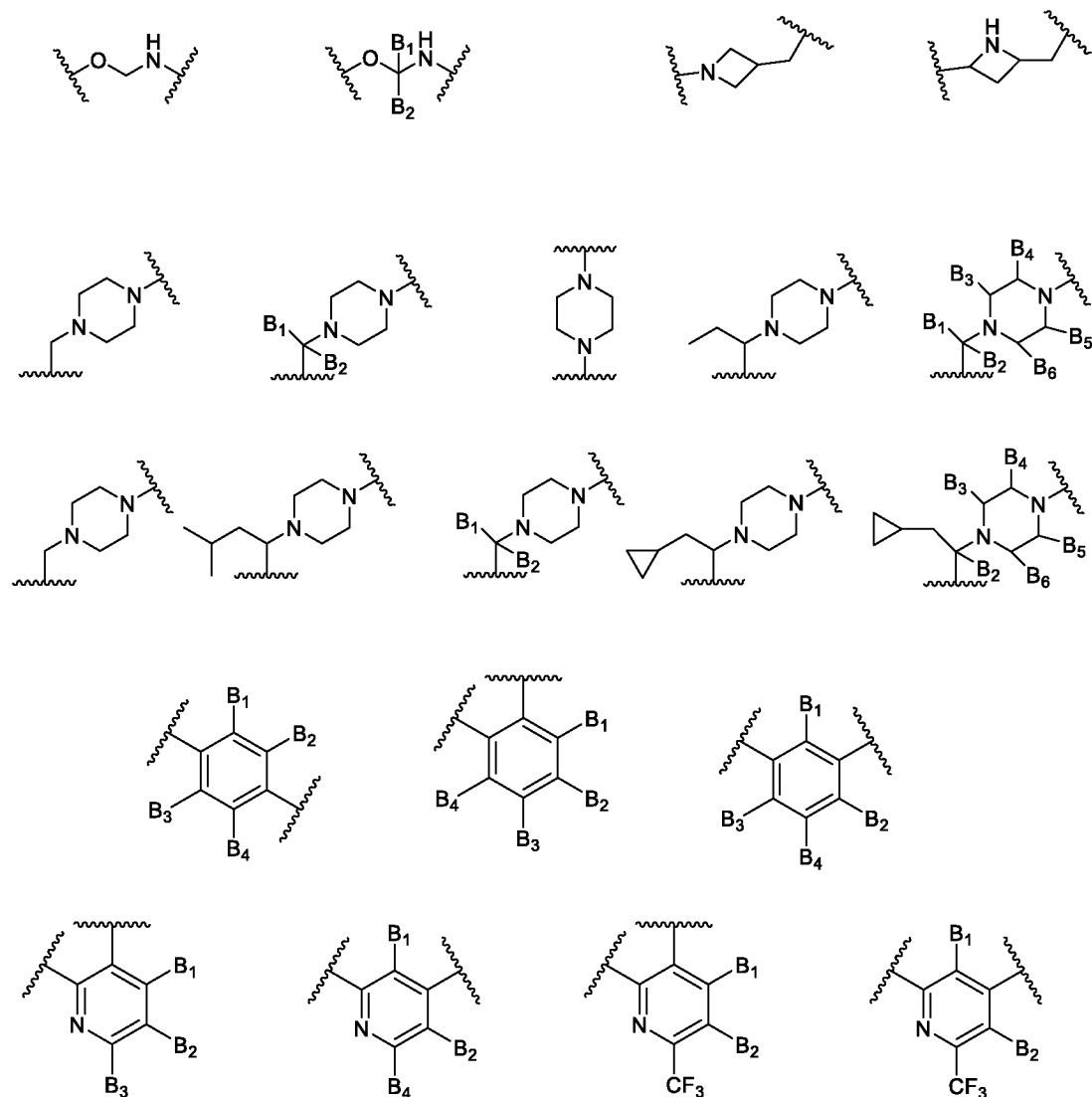
замещенный  $O-C_1-C_{10}$  алкил с прямой цепью,  $C_4-C_{13}$  алкил с разветвленной цепью,  $O-C_4-C_{13}$  алкил с разветвленной цепью,  $C_2-C_{12}$  алкенил с прямой цепью,  $O-C_2-C_{12}$  алкенил с прямой цепью, замещенный  $C_3-C_{12}$  алкенил с прямой цепью, замещенный  $O-C_3-C_{12}$  алкенил с прямой цепью, полиэтиленгликоль, полимолочную кислоту, полиглицолевую кислоту, сополимер лактида и гликолида, поликапролактон, полицианоакрилат, кетон, арил, гетероциклическое соединение, янтарный сложный эфир, аминокислоту, ароматическую группу, простой эфир, краун-эфир, мочевины, тиомочевину, амид, пурин, пиримидин, бипиридин, производное индола, действующее в качестве сшивающего средства, хелатор, альдегид, кетон, бис-амин, бис-спирт, гетероциклическую кольцевую структуру, азиридин, дисульфид, тиоэфир, гидразон и их комбинации. Например, линкер может представлять собой  $C_3$  алкил или кетон с прямой цепью. Алкильная цепь линкера может быть замещена одним или более заместителями или гетероатомами. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит один или более атомов или групп, выбранных из  $-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-NR-$ ,  $-O-C(=O)-NR-$ ,  $-S-$ ,  $-S-S-$ . Линкер может быть выбран из дикарбоксилатных производных янтарной кислоты, глутаровой кислоты или диглицолевой кислоты.

**[0055]** В некоторых вариантах осуществления алкильная цепь линкера может быть необязательно прервана одним или более атомами или группами, выбранными из  $-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-NR-$ ,  $-O-C(=O)-NR-$ ,  $-S-$ ,  $-S-S-$ . Линкер может быть выбран из дикарбоксилатных производных янтарной кислоты, глутаровой кислоты или диглицолевой кислоты.

**[0056]** В некоторых вариантах осуществления линкер может быть нерасщепляемым. В некоторых вариантах осуществления линкер может быть расщепляемым. В некоторых вариантах осуществления линкер может быть расщепляемым с помощью фермента.

**[0057]** Неограничивающие примеры линкеров включают





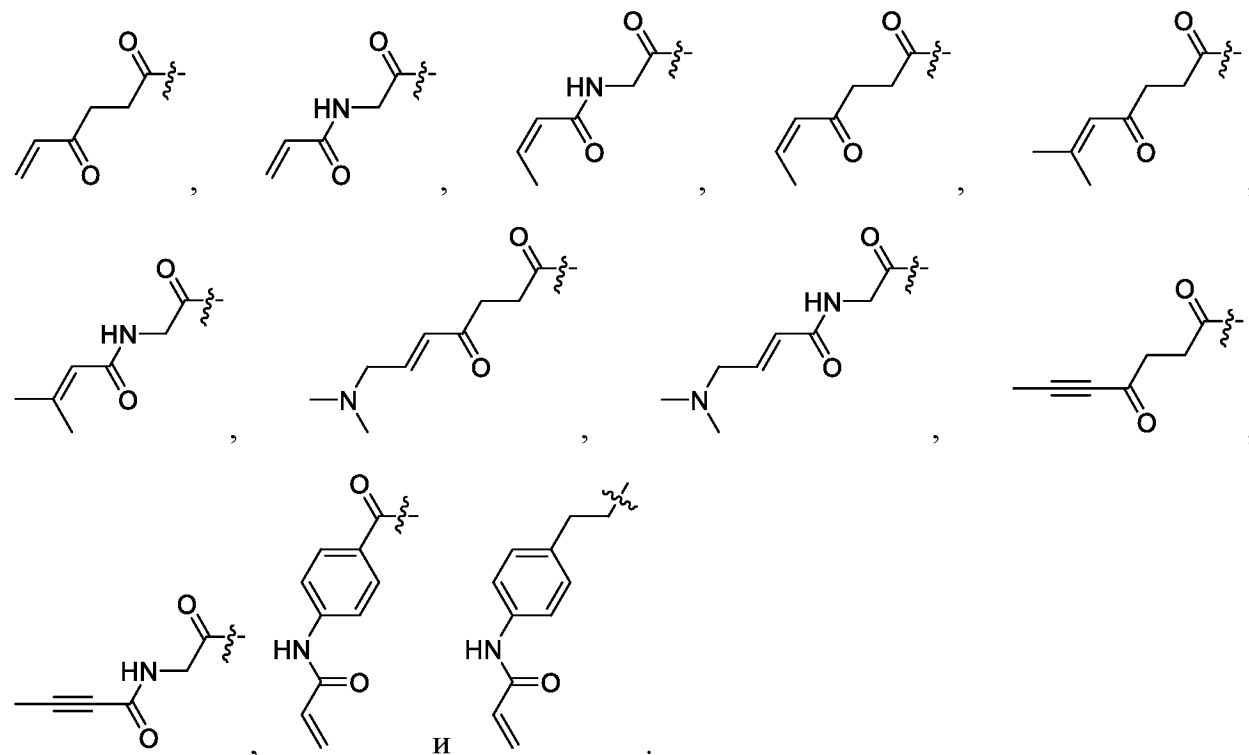
, где  $D_1, D_2, D_3, D_4, D_5$  и  $D_6$  в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из N, C, O или S, при условии, что если  $D_{1-6}$  представляет собой N, то соответствующее положение является трехвалентным; если  $D_{1-6}$  представляет собой O или S, то соответствующее положение является двухвалентным; где  $B_1, B_2, B_3, B_4, B_5$  и  $B_6$  в каждом случае отсутствуют или независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена,  $CF_3$ , -OH, -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(NH<sub>2</sub>), -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, NHC(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, N(C<sub>1-3</sub>алкил)-C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NH(CH<sub>3</sub>), OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила, метилпиразолила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub>алкенила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub>алкинила, необязательно замещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного 5—10-членного гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного 5—10-членного гетероарила, где необязательные

заместители для В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub> и В<sub>4</sub> представляют собой 1—3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SH, -S-CH<sub>3</sub>, необязательно замещенного С<sub>1—3</sub>алкила и необязательно замещенного С<sub>3—6</sub>циклоалкила, и где необязательные заместители для С<sub>1—3</sub>алкила и С<sub>3—6</sub>циклоалкила представляют собой 1—2 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SH и -S-CH<sub>3</sub> или любые их фрагменты или аналоги.

**[0058]** В некоторых вариантах осуществления линкер выбран из группы,

состоящей из  и , где один из концов может быть присоединен к CLM. В некоторых вариантах осуществления линкер выбран из группы, состоящей

из , и  присоединен к CLM, выбранному из группы, состоящей из



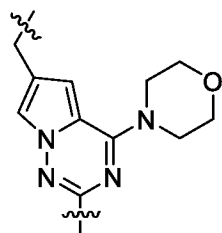
### D. ARCS

**[0059]** ARCS по настоящему изобретению представляет собой класс лекарственных средств, обладающих многими преимуществами, такими как повышенная активность и увеличенная продолжительность действия, по сравнению

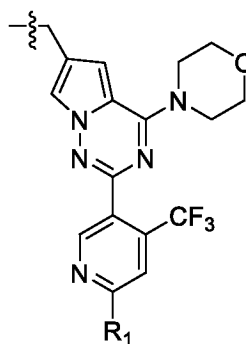
с обратимыми ингибиторами. В настоящем изобретении обеспечиваются терапевтические конъюгаты, которые образуют ковалентную связь с киназой или псевдокиназой. В некоторых вариантах осуществления киназа представляет собой PI3-киназу (PI3K). Терапевтический конъюгат может характеризоваться структурой (FCB)a-(L)b-(CLM)c,

где а и с независимо представляют собой целые числа от 1 до 5, b представляет собой целое число от 0 до 5, и где фрагмент FCB предусматривает ингибитор PI3K или его фрагмент, аналог или производное.

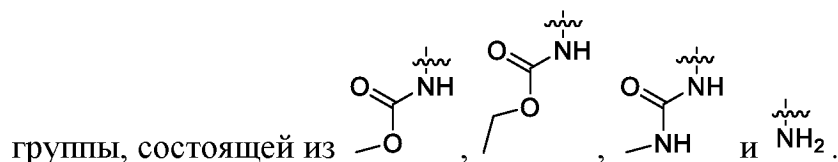
**[0060]** Фрагмент FCB, фрагмент L (линкер) и фрагменты CLM обсуждаются в разделах выше. В одном неограничивающем примере FCB предусматривает



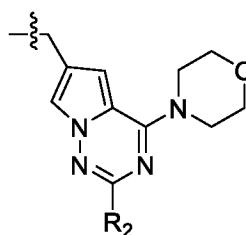
**[0061]** В некоторых вариантах осуществления FCB представляет собой



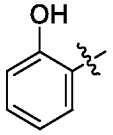
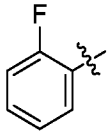
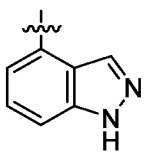
соединение, характеризующееся структурой , где R1 выбран из

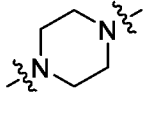
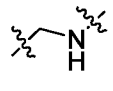


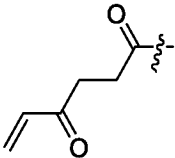
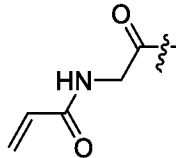
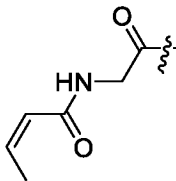
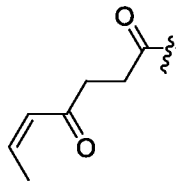
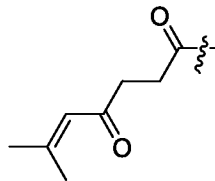
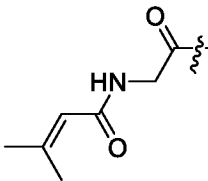
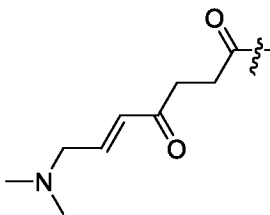
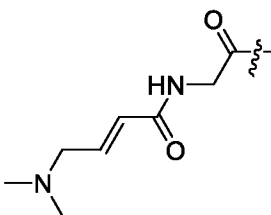
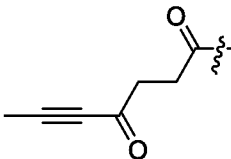
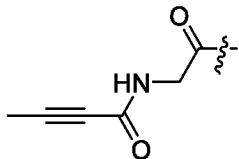
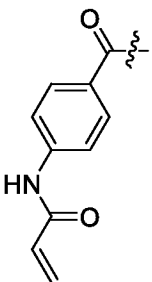
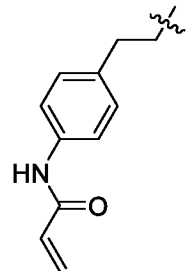
**[0062]** В некоторых вариантах осуществления FCB представляет собой



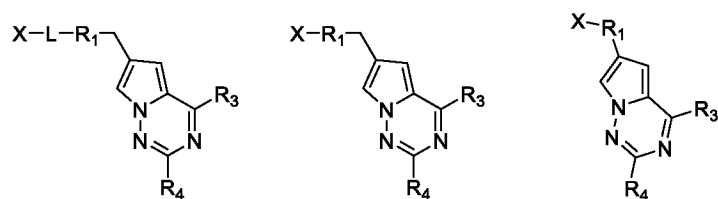
соединение, характеризующееся структурой , где R2 выбран из

группы, состоящей из ,  и . В некоторых вариантах

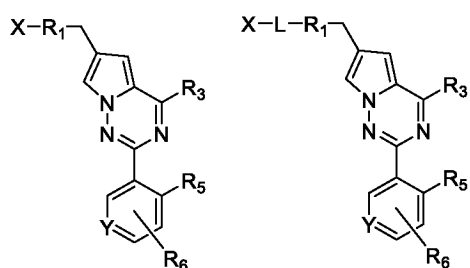
осуществления линкер выбран из группы, состоящей из  и , где один из концов может быть присоединен к CLM. В некоторых вариантах

осуществления CLM выбрано из группы, состоящей из , , , , , , , , , ,  и .

**[0063]** В некоторых вариантах осуществления ARCS выбрана из группы, состоящей из широких родовых структур соединений от 1-1 до 1-5,



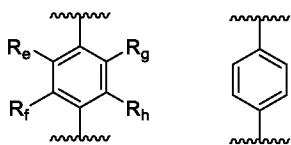
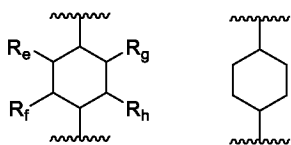
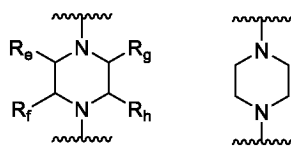
Соединение 1-1   Соединение 1-2   Соединение 1-3



Соединение 1-4   Соединение 1-5

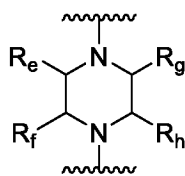
или соответствующей им

фармацевтически приемлемой соли, где  $R_1$  в каждом случае независимо выбран из



группы, состоящей из

или функциональному фрагменту лекарственного средства на любом из двух



концов. Например, в

$R_1$  может быть присоединен либо к L с конца, прилегающего к  $R_e$  и  $R_g$ , либо к функциональному фрагменту лекарственного средства с конца, прилегающего к  $R_f$  и  $R_h$ ; или  $R_1$  может быть присоединен либо к L с конца, прилегающего к  $R_f$  и  $R_h$ , либо к функциональному фрагменту лекарственного средства с конца, прилегающего к  $R_e$  и  $R_g$ , в соединении 1-1.

**[0064]** В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из незамещенных или замещенных  $-(alk)_a-$ ,  $S-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-O-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-NR^A-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-C(O)-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-C(S)-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-S(O)-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-S(O)_2-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-OC(O)-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-C(O)O-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-OC(S)-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-C(S)O-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-C(O)NR^A-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-C(S)NR^A-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-S(O)_2NR^A-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-NR^AC(O)-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-NR^AC(S)-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-NR^AS(O)_2-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-NR^AC(O)O-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-NR^AC(S)O-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-OC(O)NR^A-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-OC(S)NR^A-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-NR^AC(O)NR^B-(alk)_b-$ ,  $-(alk)_a-NR^AC(S)NR^B-(alk)_b-$  и  $-(alk)_a-NR^AS(O)_2NR^B-(alk)_b-$ ;

где  $a$  и  $b$  независимо выбраны из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

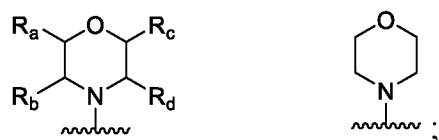
$alk$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-5}$ алкилена,  $C_{1-5}$ алкенилена и



$C_{1-5}$ алкинилена, каждый из которых необязательно замещен 1—3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из H, галогена, -OH,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $C_{1-5}$ алкила,  $-CH_2(NH_2)$ , -CN,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)CH_3$ , -SH, имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила, метилпиразолила,  $-O-C_{1-5}$ алкила,  $-S-C_{1-5}$ алкила,  $-NH-C_{1-5}$ алкила и  $-N(C_{1-5}алкил)_2$ , где  $C_{1-5}$ алкильные группы независимо необязательно замещены 1—3 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH,  $-NH_2$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $CF_3$ ,  $-CH_2(NH_2)$ , -CN,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)CH_3$ , -SH,  $-SCH_3$ , имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила и метилпиразолила;

$R^A$  и  $R^B$  в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 5—10-членного гетероцикла, арила и 5—10-членного гетероарила, где каждый алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил независимо необязательно замещен 1—3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-3}$ алкила, OH,  $NH_2$ ,  $NH-C_{1-3}$ алкила,  $N(C_{1-3}алкил)_2$ ,  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-CH_2(NH_2)$ , -CN,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)CH_3$ , -SH,  $-SCH_3$ , имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила и метилпиразолила;

$R_3$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из:



$R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ ,  $R_g$  и  $R_h$  в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена,  $CF_3$ , -OH,  $-NH_2$ , -SH,  $-SCH_3$ , -CN,  $-NO_2$ ,  $-CH_2(NH_2)$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $NHC(O)-C_{1-6}$ алкила,  $N(C_{1-3}алкил)-C(O)-C_{1-6}$ алкила,  $OC(O)NH_2$ ,  $OC(O)NH(CH_3)$ ,  $OC(O)N(CH_3)_2$ , имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила, метилпиразолила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$ алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$ алкинила, необязательно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного 5—10-членного гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного 5—10-членного гетероарила;

где необязательные заместители для  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ ,  $R_g$  и  $R_h$  представляют собой

1—3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SH, -S-CH<sub>3</sub>, необязательно замещенного C<sub>1</sub>—3алкила и необязательно замещенного C<sub>3</sub>—6циклоалкила, и

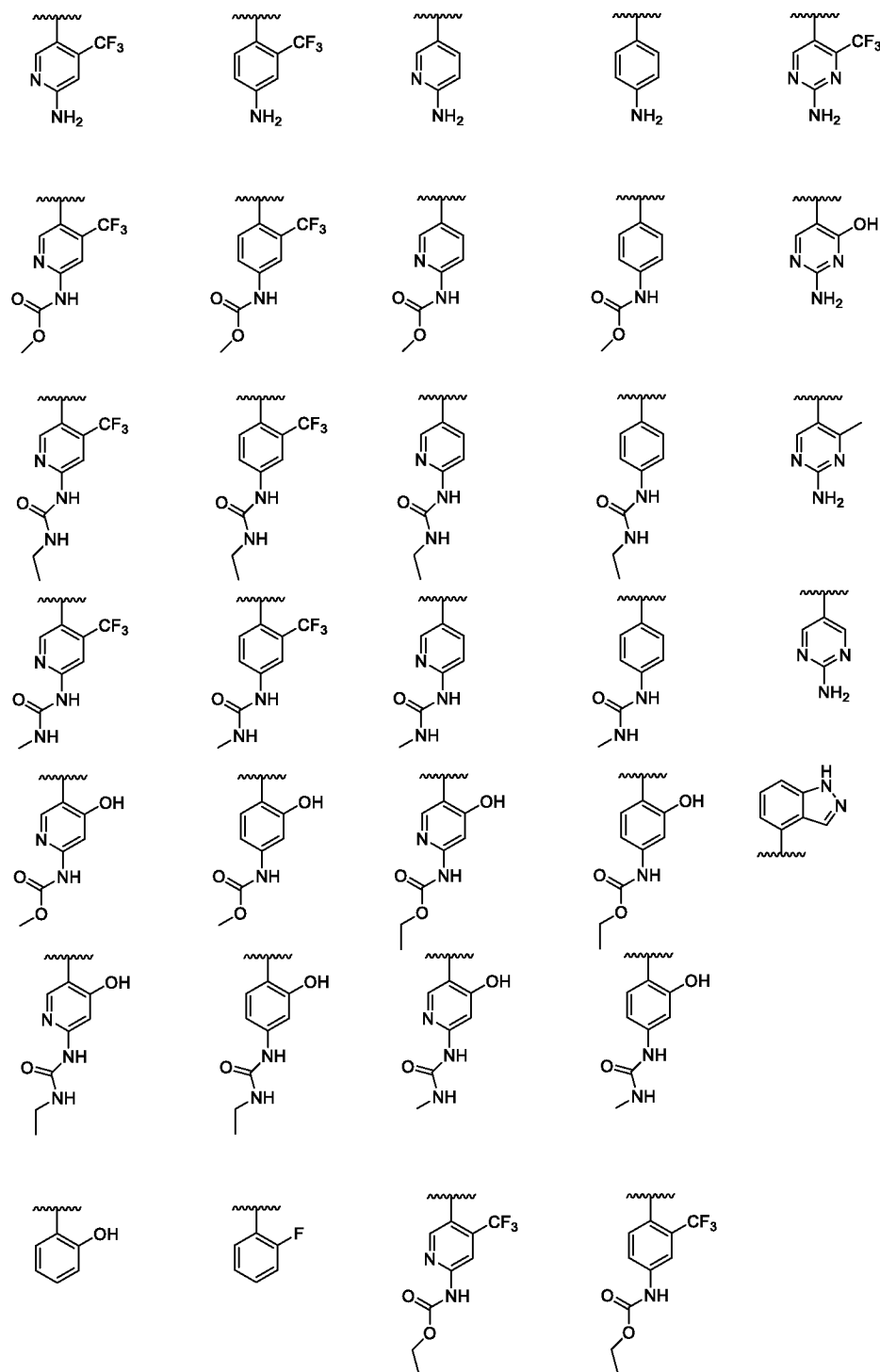
где необязательные заместители для C<sub>1</sub>—3алкила и C<sub>3</sub>—6циклоалкила представляют собой 1—2 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SH и -S-CH<sub>3</sub>.

**[0065]** В некоторых вариантах осуществления R<sub>3</sub> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(NH<sub>2</sub>), -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, NHC(O)-C<sub>1</sub>—6алкила, N(C<sub>1</sub>—3алкил)C(O)-C<sub>1</sub>—6алкила, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NH(CH<sub>3</sub>), OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила, метилпиразолила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>—6алкила, необязательно замещенного C<sub>2</sub>—6алкенила, необязательно замещенного C<sub>2</sub>—6алкинила, необязательно замещенного C<sub>3</sub>—6циклоалкила, необязательно замещенного 5—10-членного гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного 5—10-членного гетероарила,

где необязательные заместители для R<sub>3</sub> представляют собой 1—3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SH, -S-CH<sub>3</sub>, необязательно замещенного C<sub>1</sub>—3алкила и необязательно замещенного C<sub>3</sub>—6циклоалкила, и

где необязательные заместители для C<sub>1</sub>—3алкила и C<sub>3</sub>—6циклоалкила представляют собой 1—2 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SH и -S-CH<sub>3</sub>.

**[0066]** R<sub>4</sub> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из:



[0067] В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена,  $CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-SH$ ,  $-SCH_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CH_2(NH_2)$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $NHC(O)-C_{1-6}$ алкила,  $N(C_{1-3}$ алкил) $C(O)-C_{1-6}$ алкила,  $OC(O)NH_2$ ,  $OC(O)NH(CH_3)$ ,  $OC(O)N(CH_3)_2$ , имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила, метилпиразолила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$ алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$ алкинила, необязательно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного 5—10-членного гетероцикла, необязательно

замещенного арила и необязательно замещенного 5—10-членного гетероарила,

где необязательные заместители для  $R_4$  представляют собой 1—3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ , SH,  $-\text{S}-\text{CH}_3$ , необязательно замещенного  $\text{C}_{1-3}$ алкила и необязательно замещенного  $\text{C}_3-6$ циклоалкила,

где необязательные заместители для  $\text{C}_{1-3}$ алкила и  $\text{C}_3-6$ циклоалкила представляют собой 1—2 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ , SH и  $-\text{S}-\text{CH}_3$ .

**[0068]**  $R_5$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CH}_2(\text{NH}_2)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкил)- $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила, метилпиразолила, необязательно замещенного  $\text{C}_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного  $\text{C}_{2-6}$ алкенила, необязательно замещенного  $\text{C}_2-6$ алкинила, необязательно замещенного  $\text{C}_3-6$ циклоалкила, необязательно замещенного 5—10-членного гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного 5—10-членного гетероарила,

где необязательные заместители для  $R_5$  представляют собой 1—3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ , SH,  $-\text{S}-\text{CH}_3$ , необязательно замещенного  $\text{C}_{1-3}$ алкила и необязательно замещенного  $\text{C}_3-6$ циклоалкила,

где необязательные заместители для  $\text{C}_{1-3}$ алкила и  $\text{C}_3-6$ циклоалкила представляют собой 1—2 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ , SH и  $-\text{S}-\text{CH}_3$ .

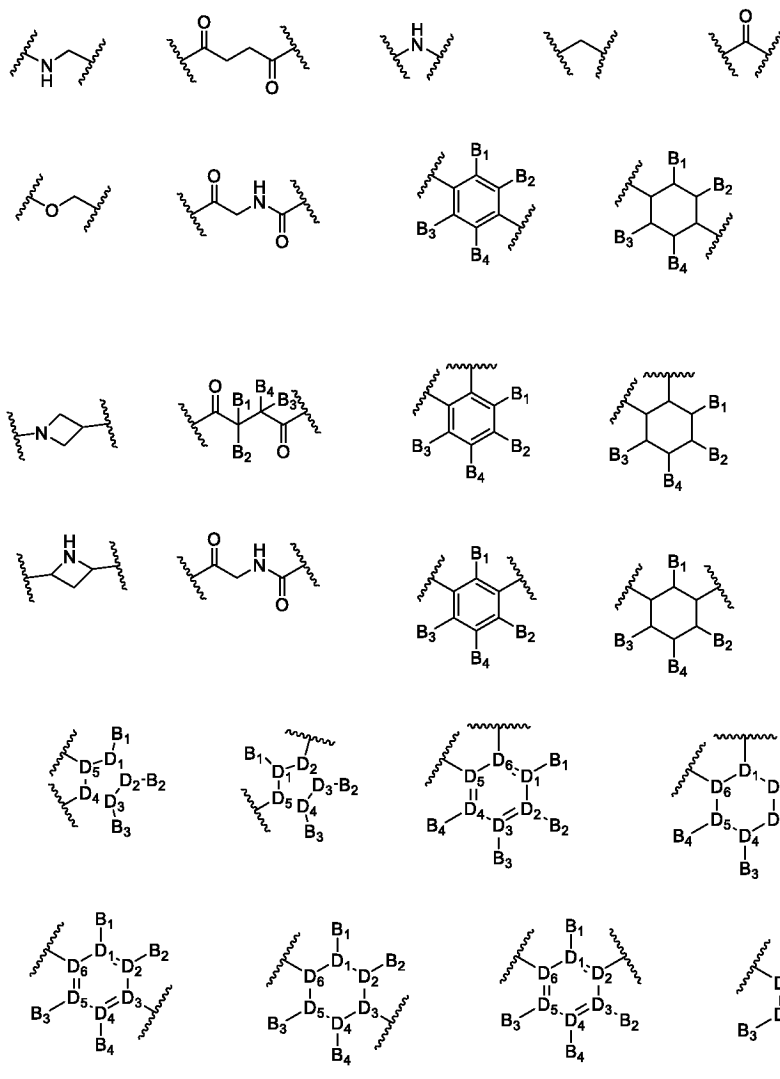
**[0069]**  $R_6$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CH}_2(\text{NH}_2)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ , SH,  $-\text{S}-\text{CH}_3$ , необязательно замещенного  $\text{C}_{1-3}$ алкила и необязательно замещенного  $\text{C}_3-6$ циклоалкила,

$C(O)NH_2$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $NHC(O)-C_{1-6}$ алкила,  $N(C_{1-3}$ алкил)- $C(O)-C_{1-6}$ алкила,  $OC(O)NH_2$ ,  $OC(O)NH(CH_3)$ ,  $OC(O)N(CH_3)_2$ , имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила, метилпиразолила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$ алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$ алкинила, необязательно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного 5—10-членного гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного 5—10-членного гетероарила,

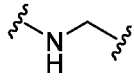
где необязательные заместители для  $R_6$  представляют собой 1—3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $OH$ ,  $NH_2$ ,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $SH$ ,  $-S-CH_3$ , необязательно замещенного  $C_{1-3}$ алкила и необязательно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила,

где необязательные заместители для  $C_{1-3}$ алкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила представляют собой 1—2 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена,  $OH$ ,  $NH_2$ ,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $SH$  и  $-S-CH_3$ .

**[0070]** L в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из:



где  $D_1, D_2, D_3, D_4, D_5$  и  $D_6$  в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из N, C, O или S, при условии, что если  $D_{1-6}$  представляет собой N, то соответствующее положение является трехвалентным; если  $D_{1-6}$  представляет собой O или S, то соответствующее положение является двухвалентным. Линкер может быть присоединен к CLM или функциональному фрагменту лекарственного средства на любом из двух концов.

Например, в  L может быть присоединен к CLM как с конца, прилегающего к атому азота, так и с другого конца.

**[0071]**  $B_1, B_2, B_3$  и  $B_4$  в каждом случае отсутствуют или независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена,  $CF_3$ , -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(NH<sub>2</sub>), -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, NHC(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, N(C<sub>1-3</sub>алкил)-C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NH(CH<sub>3</sub>), OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила, метилпиразолила, необязательно замещенного C<sub>1-</sub>

6алкила, необязательно замещенного C<sub>2</sub>–6алкенила, необязательно замещенного C<sub>2</sub>–6алкинила, необязательно замещенного C<sub>3</sub>–6циклоалкила, необязательно замещенного 5–10-членного гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного 5–10-членного гетероарила,

где необязательные заместители для B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> и B<sub>4</sub> представляют собой 1–3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SH, -S-CH<sub>3</sub>, необязательно замещенного C<sub>1</sub>–3алкила и необязательно замещенного C<sub>3</sub>–6циклоалкила,

где необязательные заместители для C<sub>1</sub>–3алкила и C<sub>3</sub>–6циклоалкила представляют собой 1–2 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SH и -S-CH<sub>3</sub>.

**[0072]** В некоторых вариантах осуществления L в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из незамещенных или замещенных -(alk)<sub>a</sub>-S-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-O-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-NR<sup>C</sup>-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-C(O)-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-C(S)-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-S(O)-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-OC(O)-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-C(O)O-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-OC(S)-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-C(S)O-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-C(O)NR<sup>C</sup>-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-C(S)NR<sup>C</sup>-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>C</sup>-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-NR<sup>C</sup>C(O)-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-NR<sup>C</sup>C(S)-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-NR<sup>C</sup>S(O)<sub>2</sub>-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-NR<sup>C</sup>C(O)O-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-NR<sup>C</sup>C(S)O-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-OC(O)NR<sup>C</sup>-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-OC(S)NR<sup>C</sup>-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-NR<sup>C</sup>C(O)NR<sup>D</sup>-(alk)<sub>b</sub>-, -(alk)<sub>a</sub>-NR<sup>C</sup>C(S)NR<sup>D</sup>-(alk)<sub>b</sub>- и -(alk)<sub>a</sub>-NR<sup>C</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>D</sup>-(alk)<sub>b</sub>;

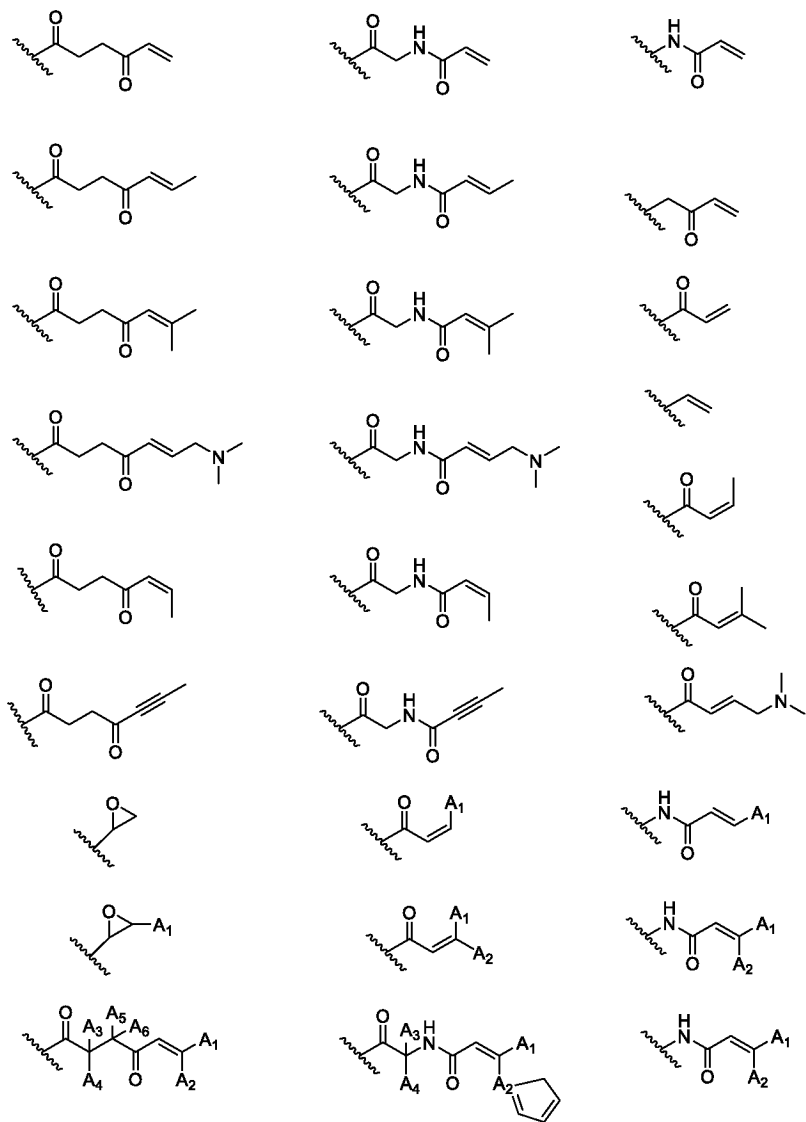
где a и b независимо выбраны из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

alk независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>–5алкилена, C<sub>1</sub>–5алкенилена и C<sub>1</sub>–5алкинилена, каждый из которых необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из H, галогена, -OH, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>–5алкила, -CH<sub>2</sub>(NH<sub>2</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -SH, имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила, метилпиразолила, -O-C<sub>1</sub>–5алкила, -S-C<sub>1</sub>–5алкила, -NH-C<sub>1</sub>–5алкила и -N(C<sub>1</sub>–5алкил)<sub>2</sub>, где C<sub>1</sub>–5алкильные группы независимо необязательно замещены 1–3 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>–4алкила, CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(NH<sub>2</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH,

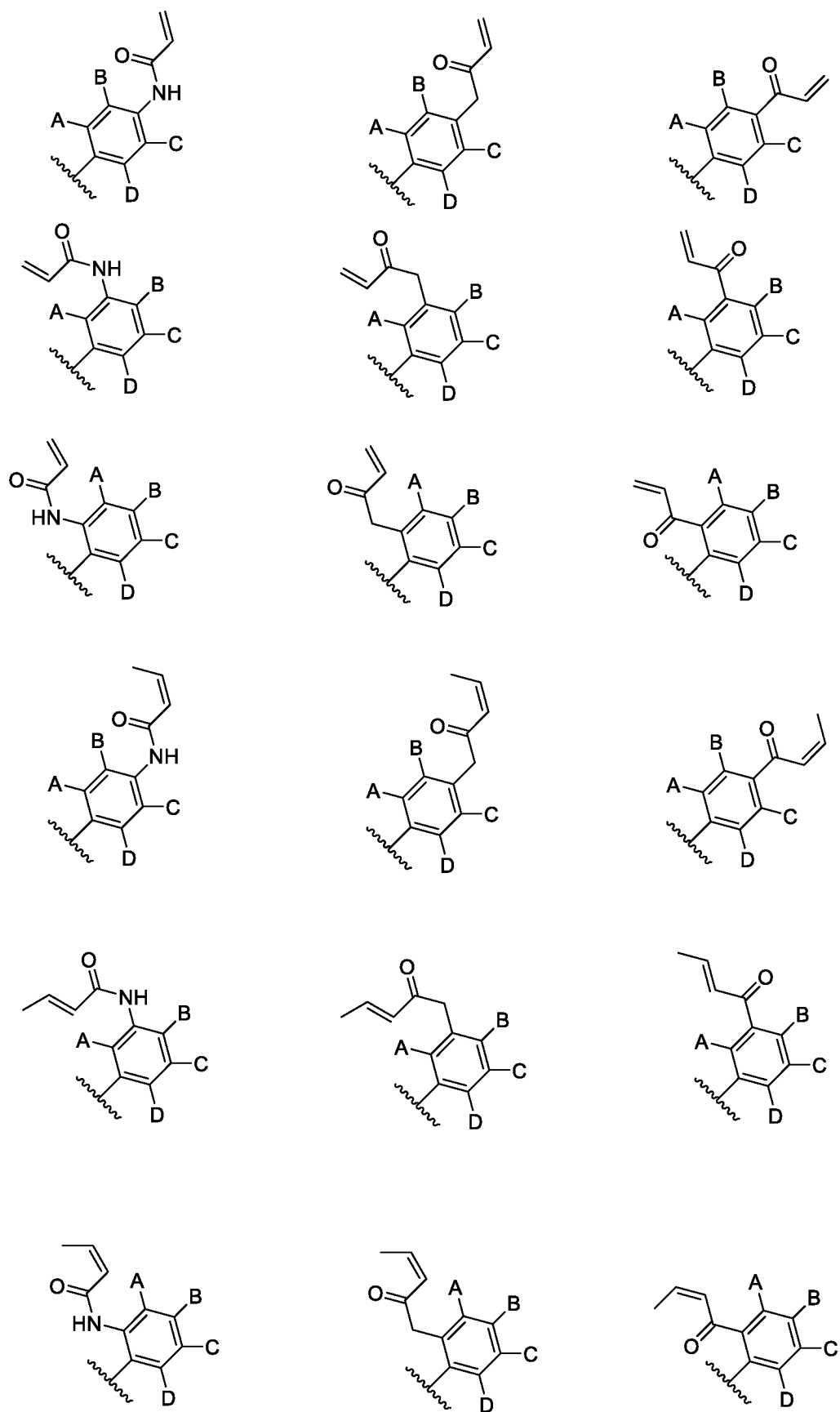
$-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SCH}_3$ , имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила и метилпиразолила.

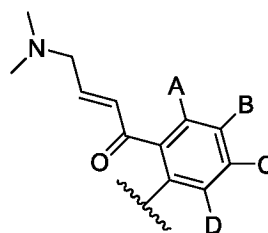
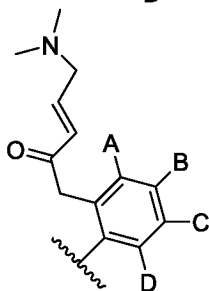
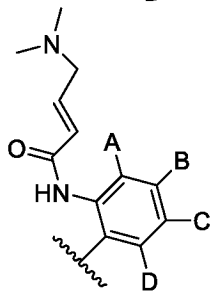
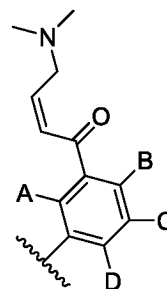
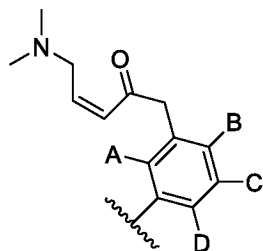
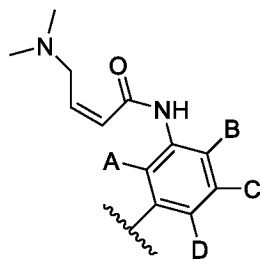
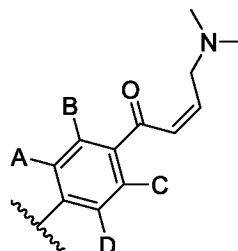
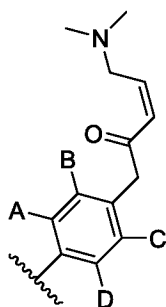
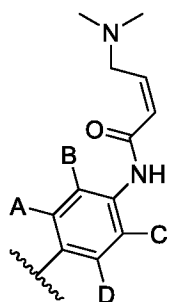
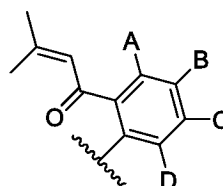
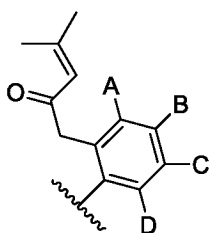
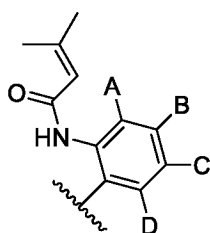
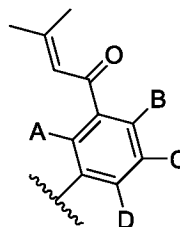
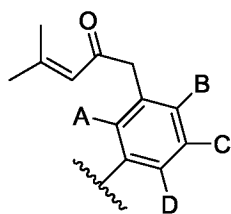
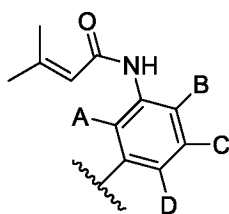
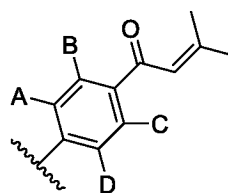
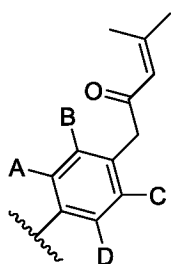
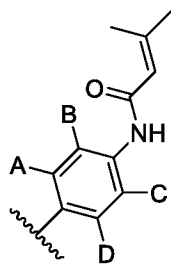
[0073]  $\text{R}^{\text{C}}$  и  $\text{R}^{\text{D}}$  в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода,  $\text{C}_1$ —алкила,  $\text{C}_3$ —циклоалкила, 5—10-членного гетероцикла, арила и 5—10-членного гетероарила, где каждый алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил независимо необязательно замещен 1—3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_1$ —алкила,  $\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}-\text{C}_1$ —алкила,  $\text{N}(\text{C}_1\text{—алкил})_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1$ —алкила,  $-\text{CH}_2(\text{NH}_2)$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SCH}_3$ , имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила и метилпиразолила.

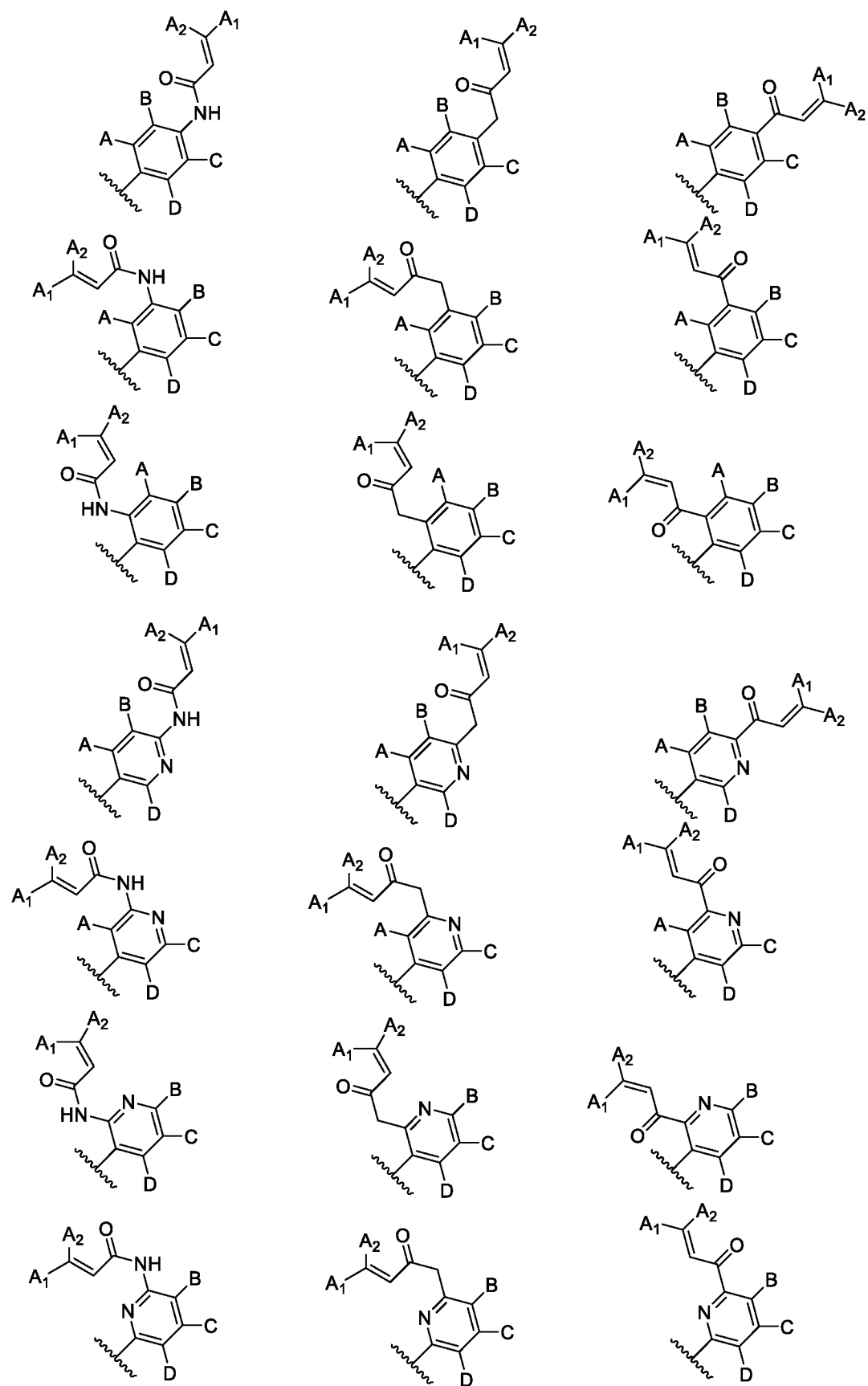
[0074]  $\text{X}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из:

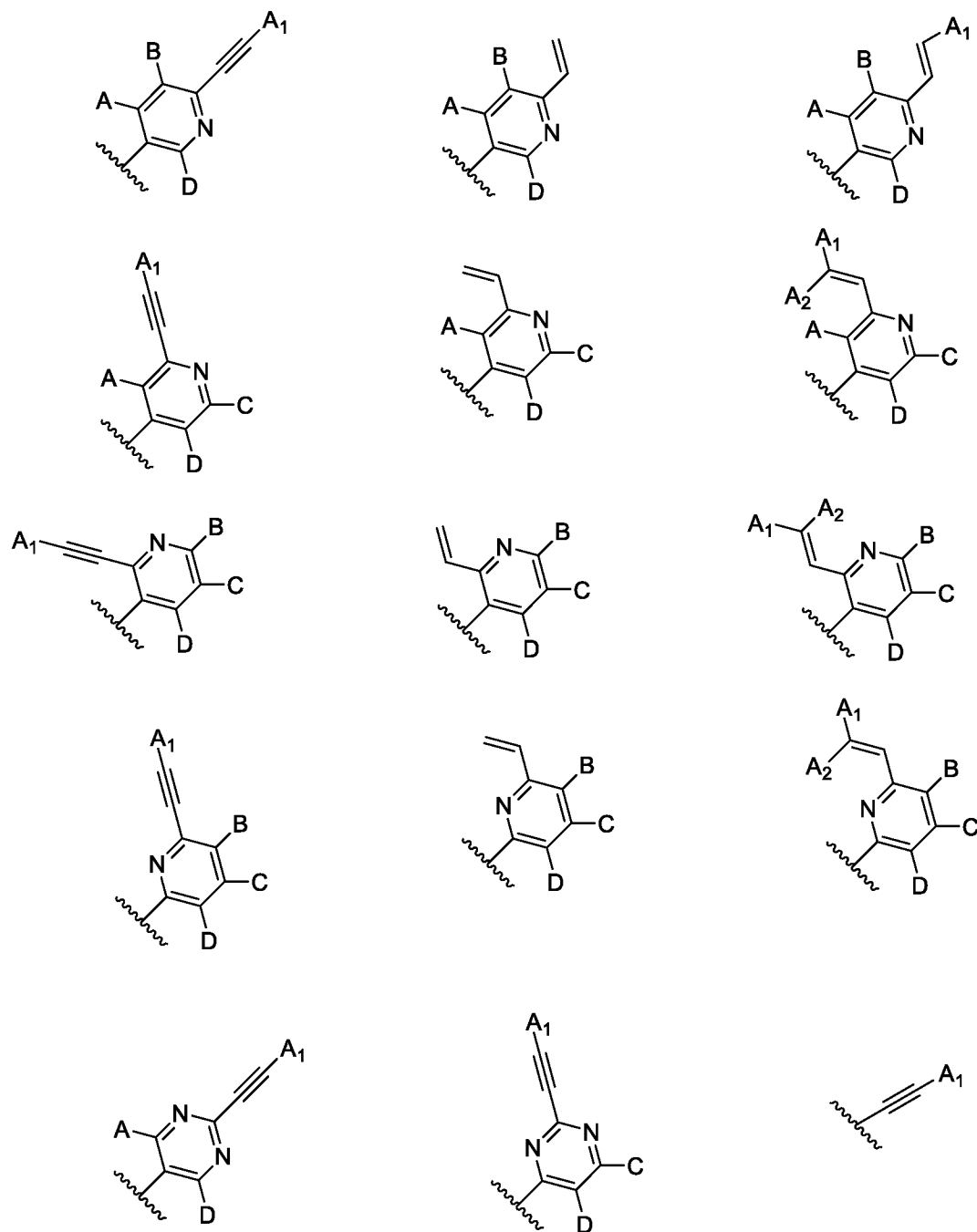












**[0075]** А, В, С и D в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(NH<sub>2</sub>), -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, NHC(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, N(C<sub>1-3</sub>алкил)-C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NH(CH<sub>3</sub>), OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила, метилпиразолила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub>алкенила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub>алкинила, необязательно замещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного 5—10-членного гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного 5—10-членного гетероарила,

где необязательные заместители для А, В, С и D представляют собой 1—3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SH, -S-CH<sub>3</sub>, необязательно замещенного С<sub>1</sub>—алкила и необязательно замещенного С<sub>3</sub>—6циклоалкила,

где необязательные заместители для С<sub>1</sub>—алкила и С<sub>3</sub>—6циклоалкила представляют собой 1—2 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SH и -S-CH<sub>3</sub>.

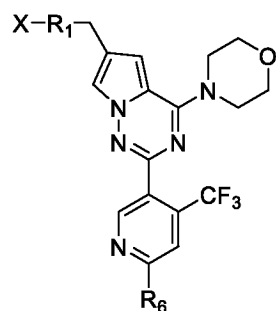
**[0076]** А<sub>1</sub>, А<sub>2</sub>, А<sub>3</sub>, А<sub>4</sub>, А<sub>5</sub> и А<sub>6</sub> в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(NH<sub>2</sub>), -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, NHC(O)-С<sub>1</sub>—6алкила, N(С<sub>1</sub>—алкил)-C(O)-С<sub>1</sub>—6алкила, OC(O)NH<sub>2</sub>, OC(O)NH(CH<sub>3</sub>), OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, имидазолила, пиразолила, метил-имидазолила, метилпиразолила, необязательно замещенного С<sub>1</sub>—6алкила, необязательно замещенного С<sub>2</sub>—6алкенила, необязательно замещенного С<sub>2</sub>—6алкинила, необязательно замещенного С<sub>3</sub>—6циклоалкила, необязательно замещенного 5—10-членного гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного 5—10-членного гетероарила,

где необязательные заместители для А<sub>1</sub>, А<sub>2</sub>, А<sub>3</sub>, А<sub>4</sub>, А<sub>5</sub> и А<sub>6</sub> представляют собой 1—3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SH, -S-CH<sub>3</sub>, необязательно замещенного С<sub>1</sub>—алкила и необязательно замещенного С<sub>3</sub>—6циклоалкила,

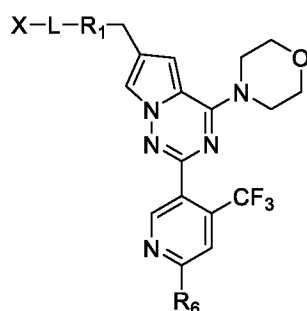
где необязательные заместители для С<sub>1</sub>—алкила и С<sub>3</sub>—6циклоалкила представляют собой 1—2 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SH и -S-CH<sub>3</sub>.

**[0077]** В настоящем изобретении рассматривается применение всех комбинаций различных заместителей. Таким образом, можно применять любую комбинацию вышеупомянутых заместителей, подпадающих под структурную формулу соединений от 1-1 до 1-5.

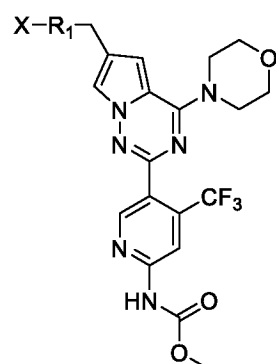
**[0078]** В некоторых вариантах осуществления ARCS выбрана из группы, состоящей из узких родовых структур соединений от 1-6 до 1-11,



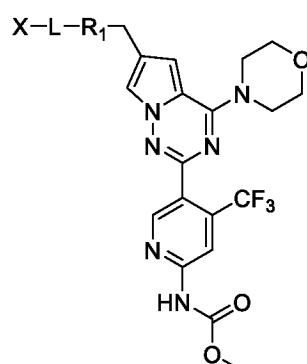
Соединение 1-6



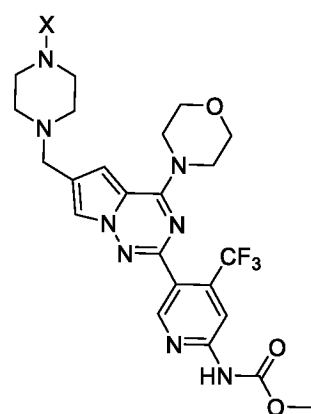
Соединение 1-7



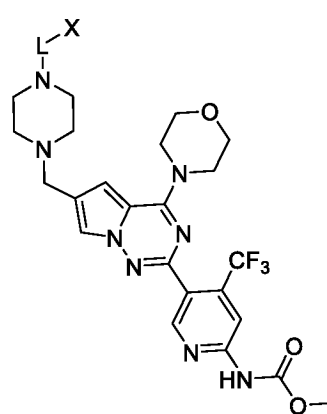
Соединение 1-8



Соединение 1-9



Соединение 1-10

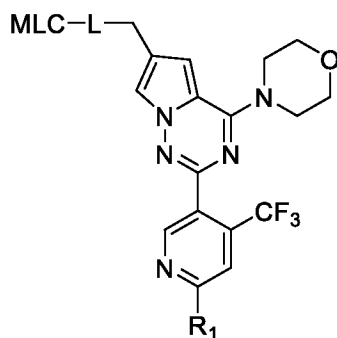


Соединение 1-11

или соответствующей им

фармацевтически приемлемой соли.

**[0079]** В некоторых вариантах осуществления ARCS может

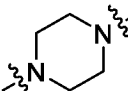
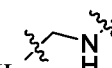


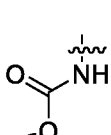
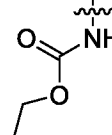
характеризоваться Формула 50

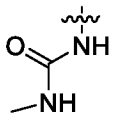
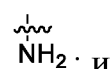
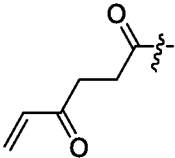
Formula 50

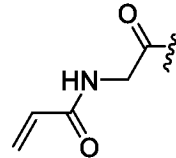
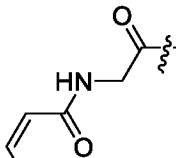
или представлять собой

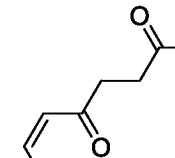
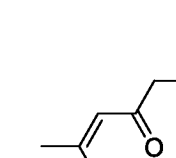
соответствующую ей фармацевтически приемлемую соль, где L представляет собой

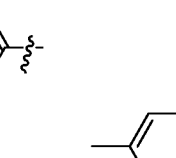
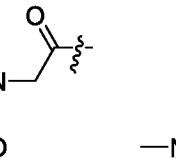
линкер, выбранный из группы, состоящей из  и , где один из концов

может быть соединен с CLM; R1 выбран из группы, состоящей из , ,

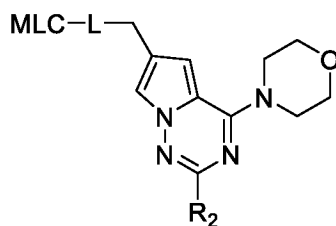
 и ; и CLM выбрано из группы, состоящей из ,

, ,

, ,

, ,

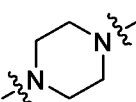
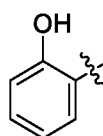
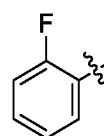
[0080] В некоторых вариантах осуществления ARCS может

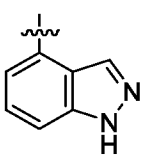
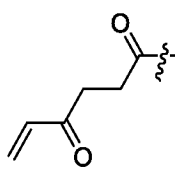
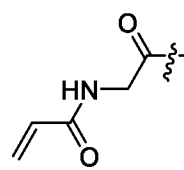


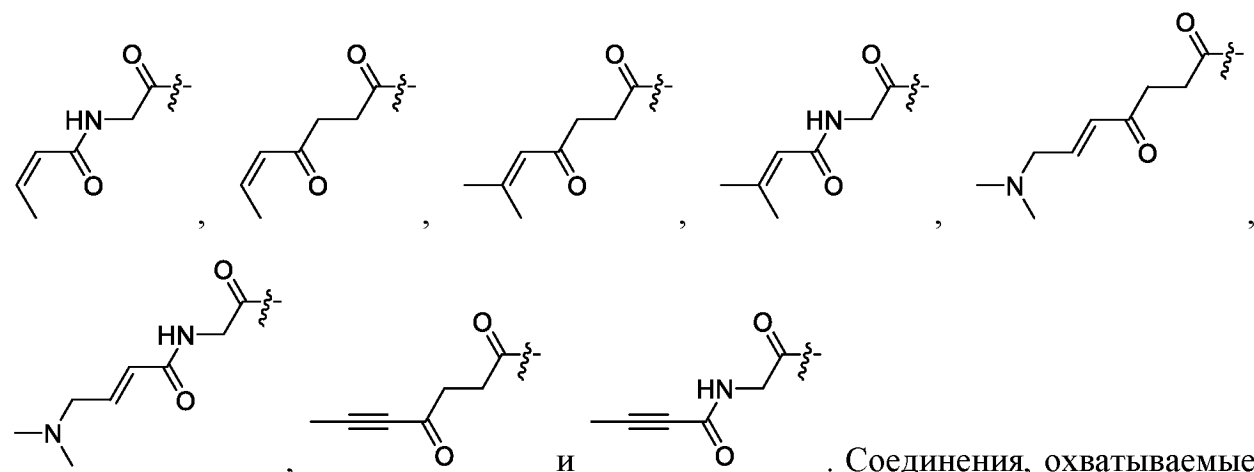
Формула 1-51

Formula 1-51

характеризовать (1-51) или представлять собой соответствующую ей фармацевтически приемлемую соль, где линкер L

представляет собой ; R2 выбран из группы, состоящей из , ,

и ; и CLM выбрано из группы, состоящей из , ,

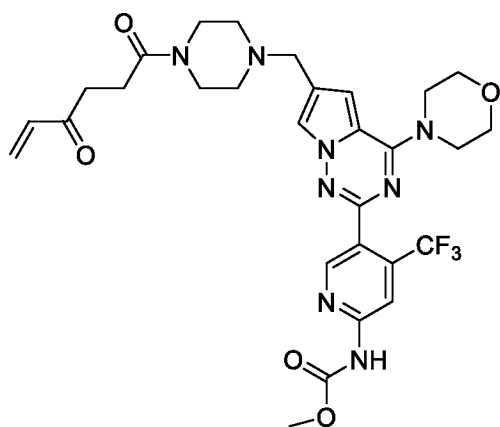


. Соединения, охватываемые формулой 1-51, включают без ограничения соединения 1-131, 1-132, 1-133, 1-134, 1-135, 1-136, 1-139, 1-140, 1-141, 1-142, 1-143, 1-144, 1-147, 1-148, 1-149, 1-150, 1-151, 1-152, 1-155, 1-156, 1-157, 1-158, 1-159, 1-160, 1-163, 1-164, 1-165, 1-166, 1-167 и 1-168 в таблице 1 ниже.

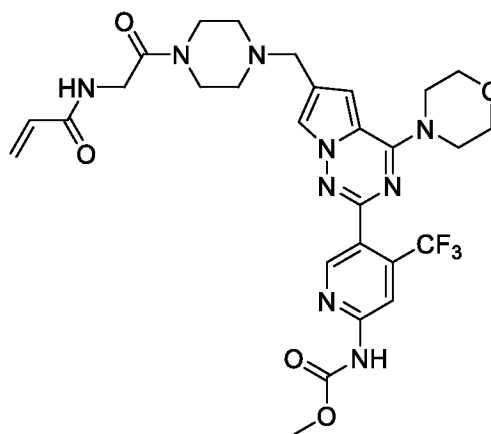
**[0081]** Иллюстративные ARCS включают любое соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений от 1-101 до 1-172.



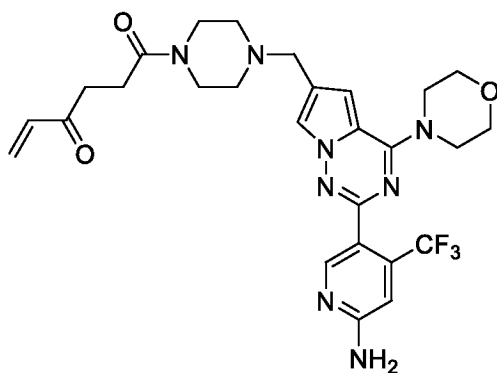
Таблица 1. Неограничивающие примеры соединений ARCS



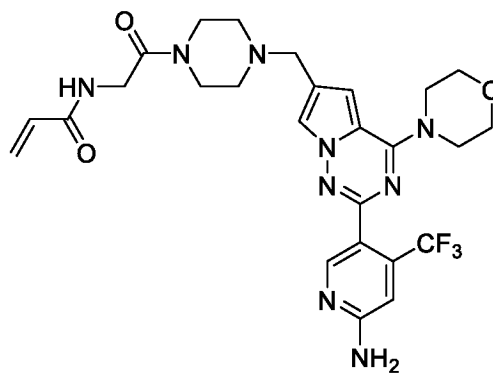
Соединение 1-101



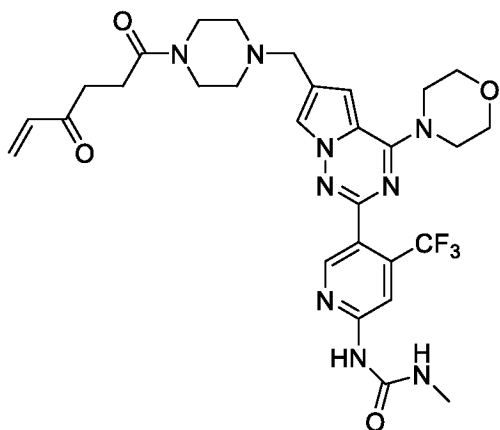
Соединение 1-102



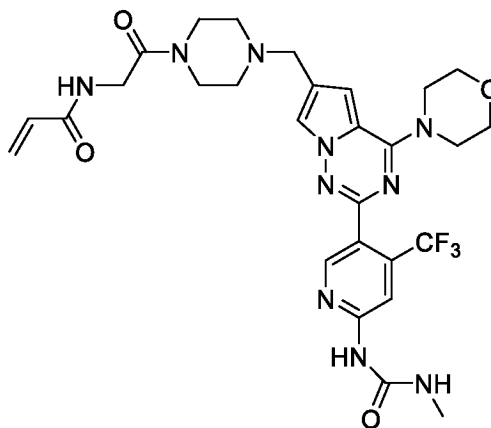
Соединение 1-103



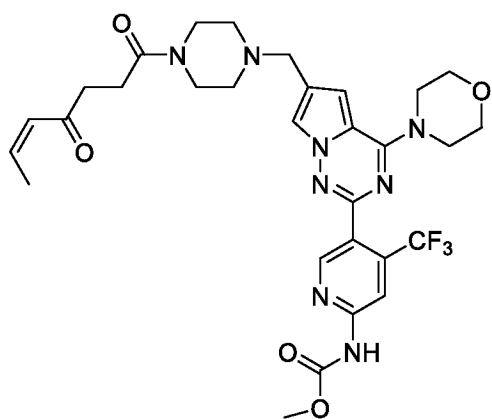
Соединение 1-104



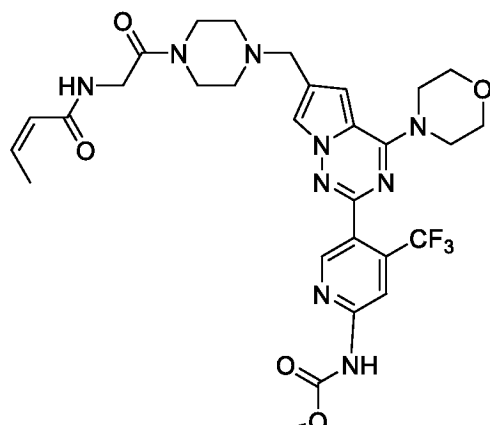
Соединение 1-105



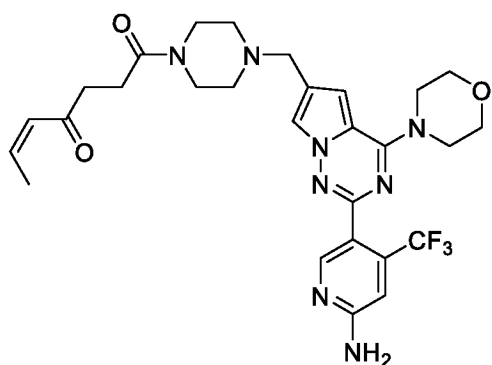
Соединение 1-106



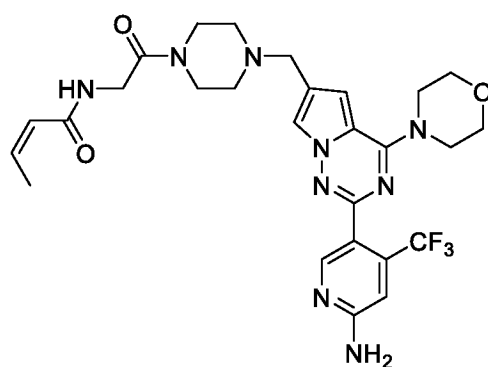
Соединение 1-107



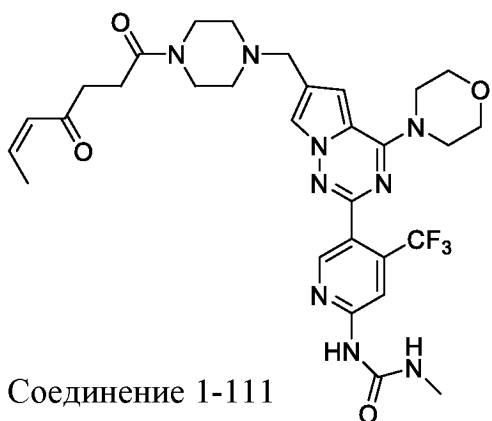
Соединение 1-108



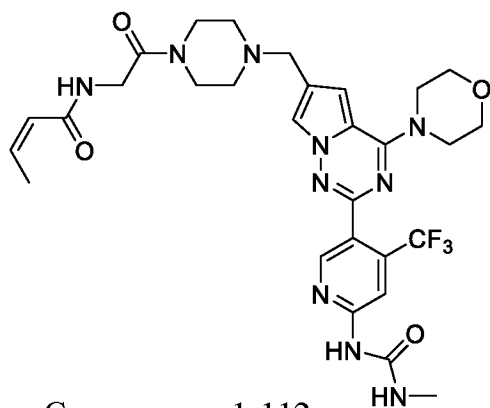
Соединение 1-109



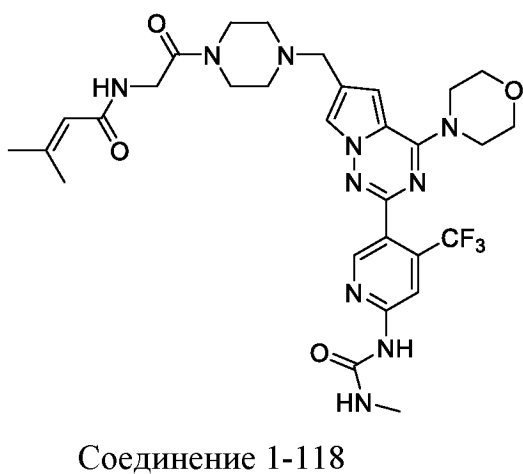
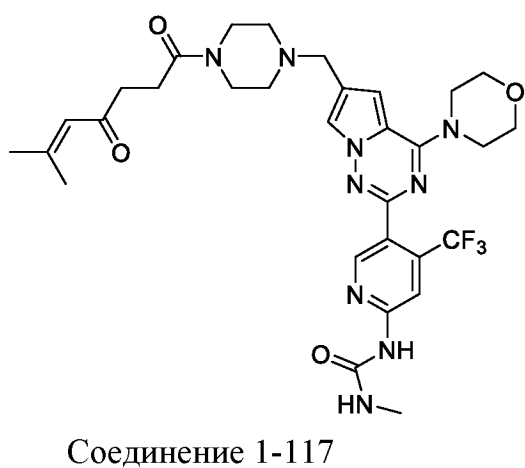
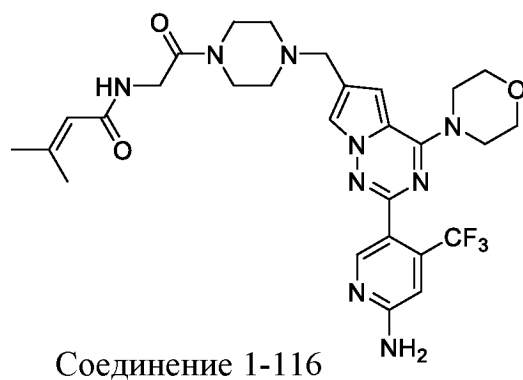
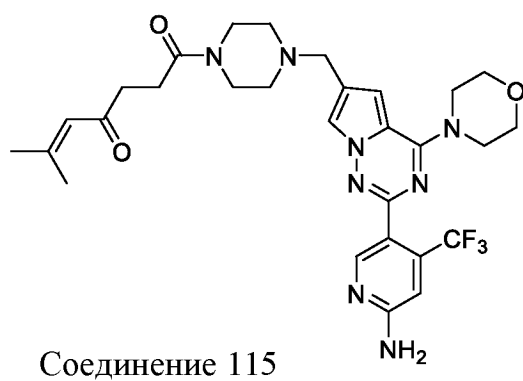
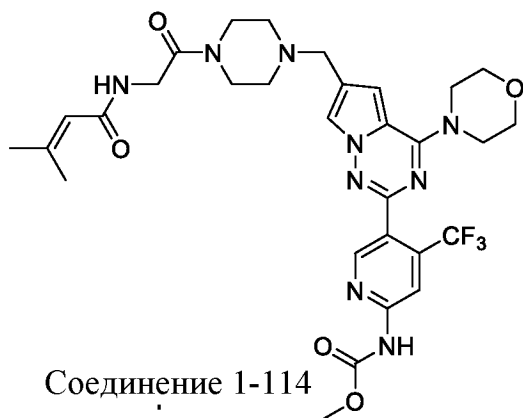
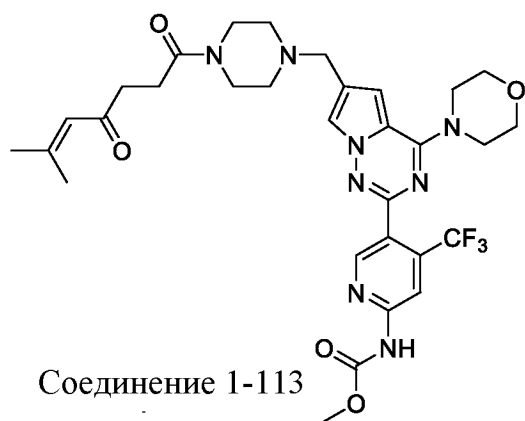
Соединение 1-110

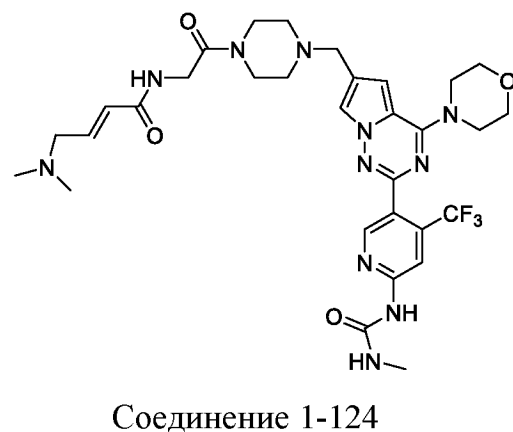
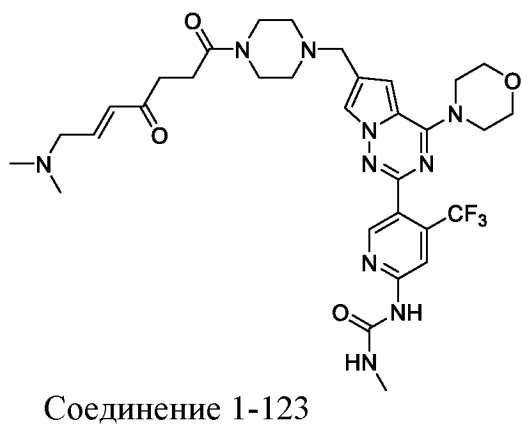
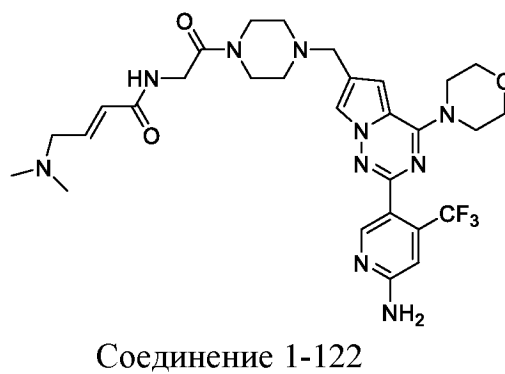
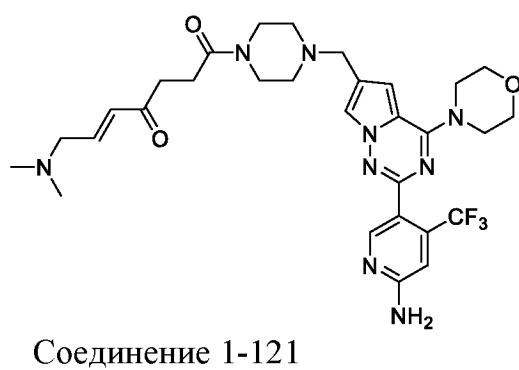
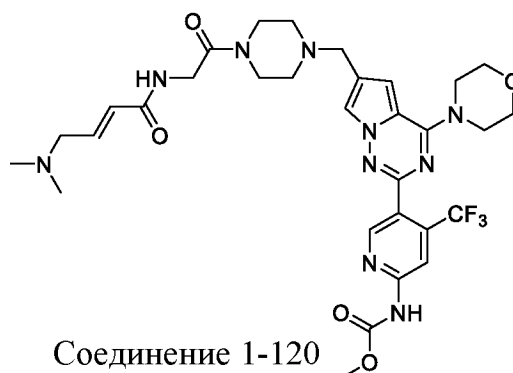
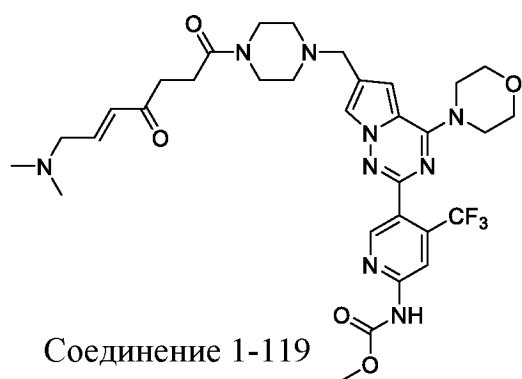


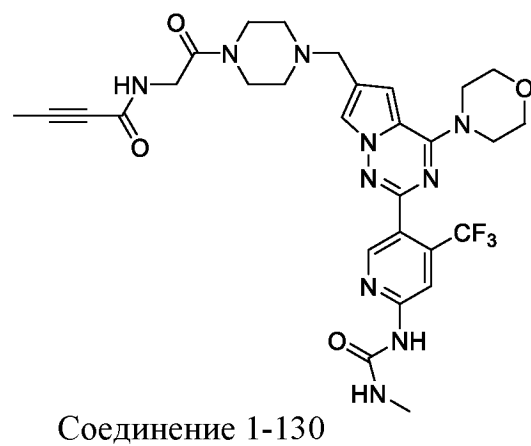
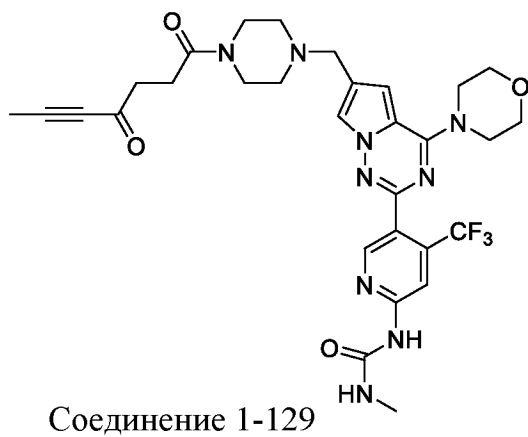
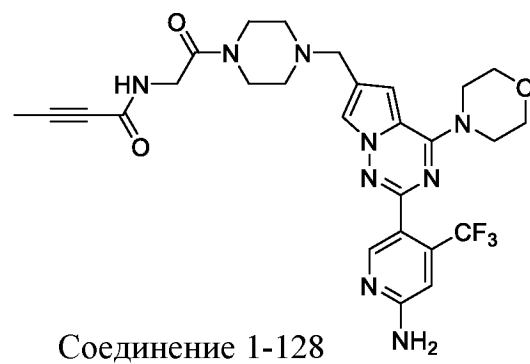
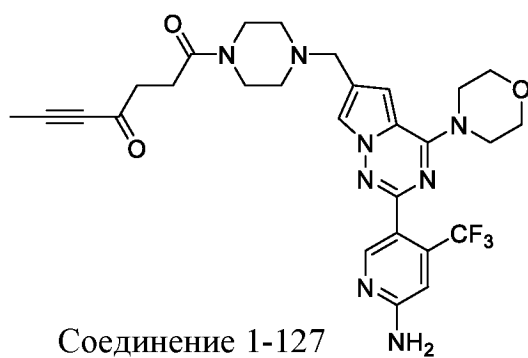
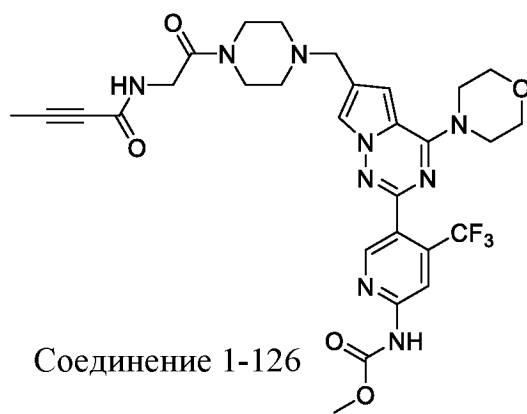
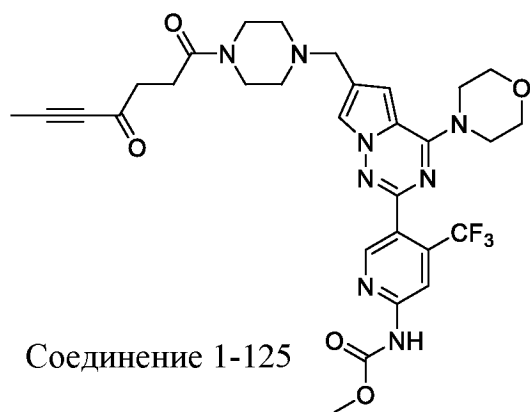
Соединение 1-111

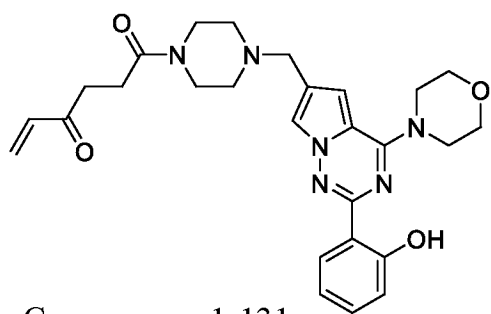


Соединение 1-112

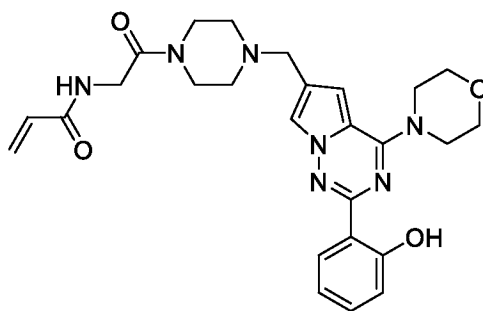




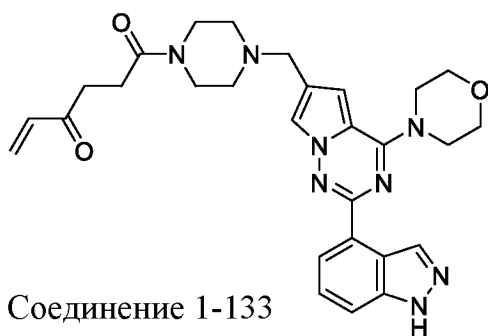




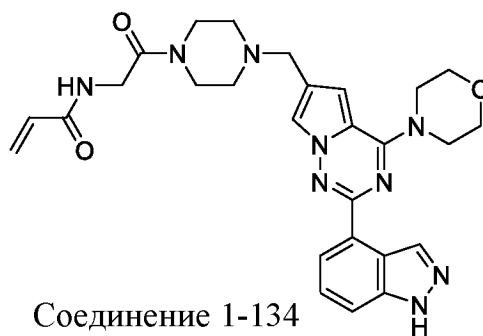
Соединение 1-131



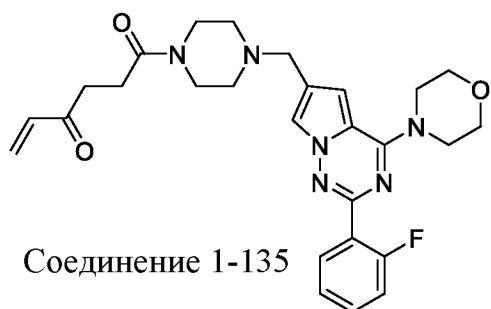
Соединение 1-132



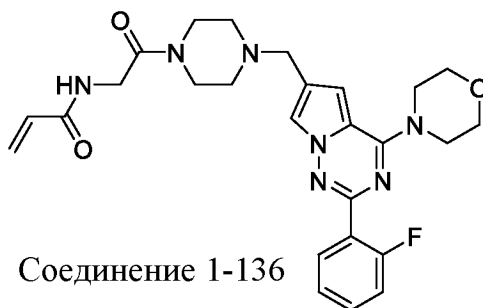
Соединение 1-133



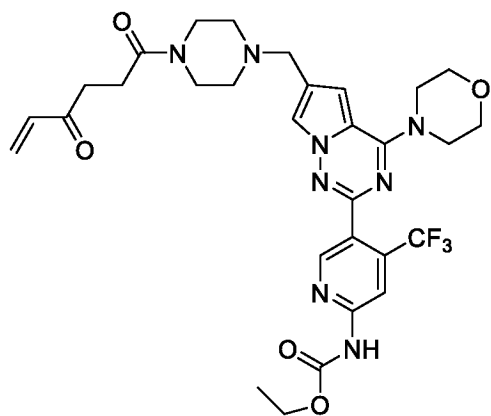
Соединение 1-134



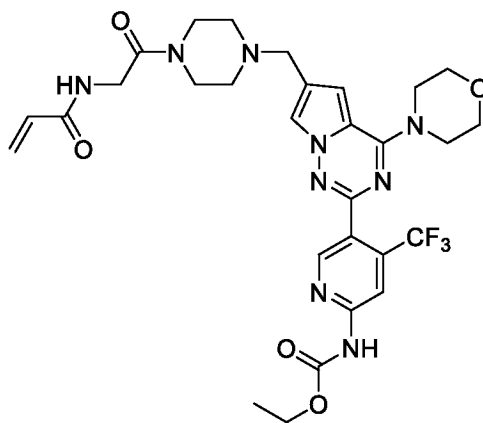
Соединение 1-135



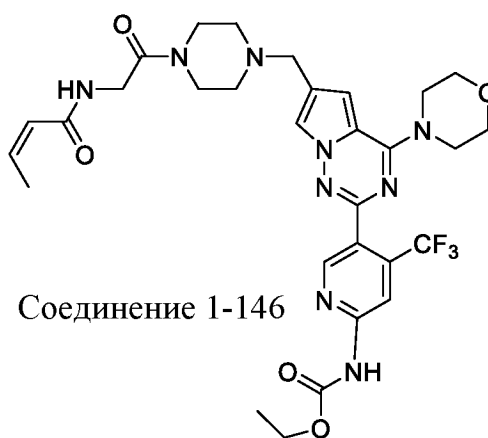
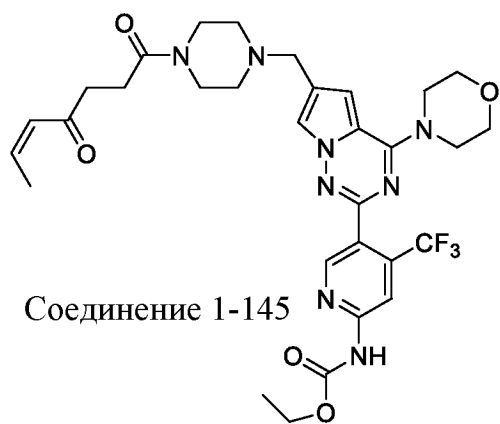
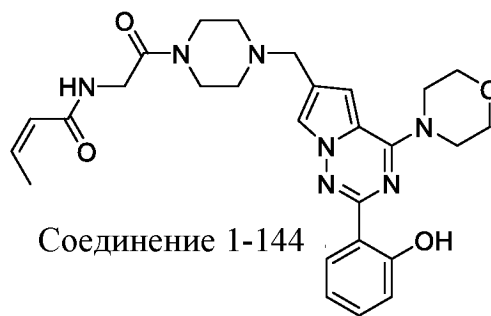
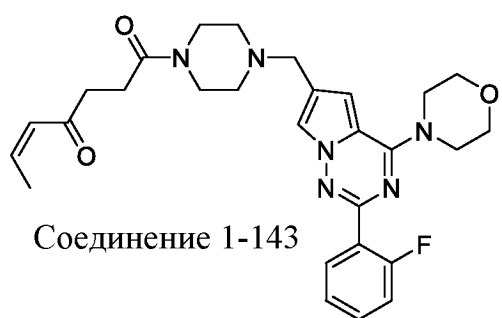
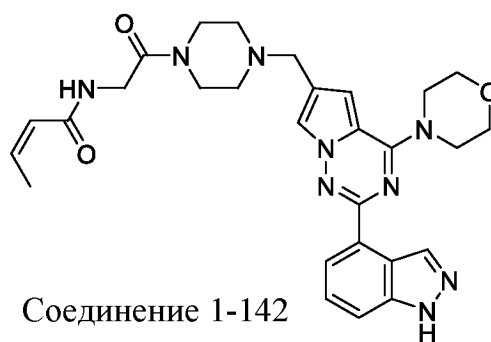
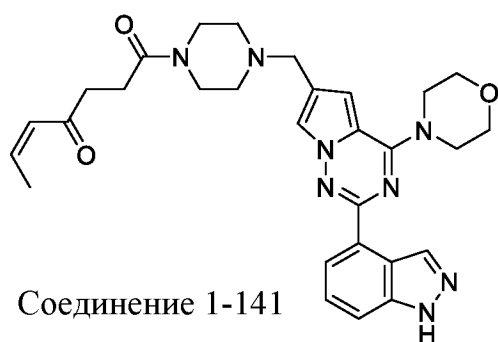
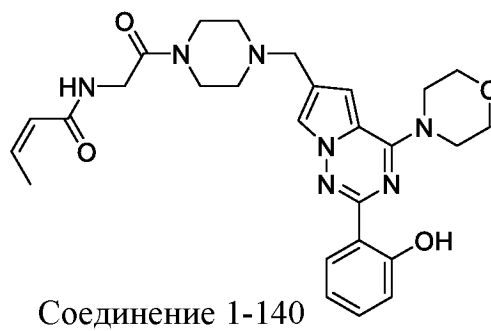
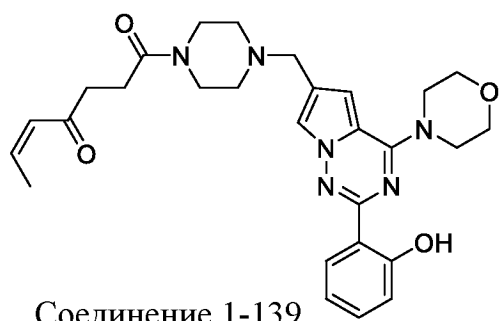
Соединение 1-136

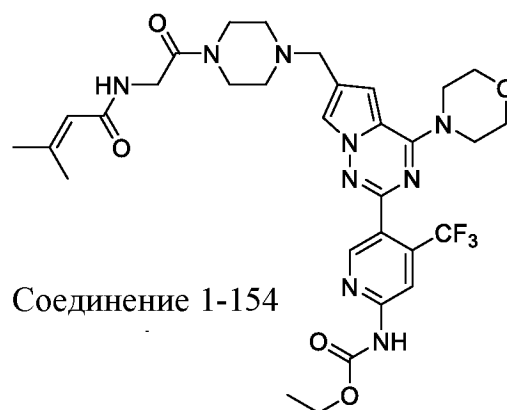
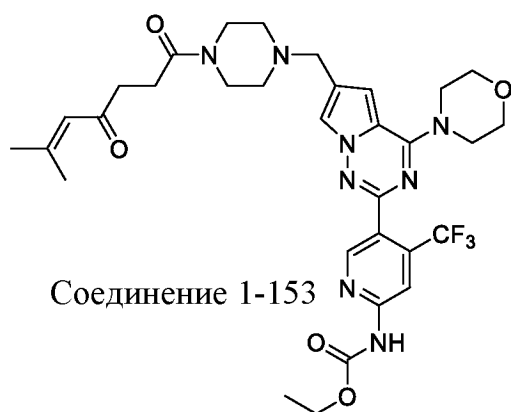
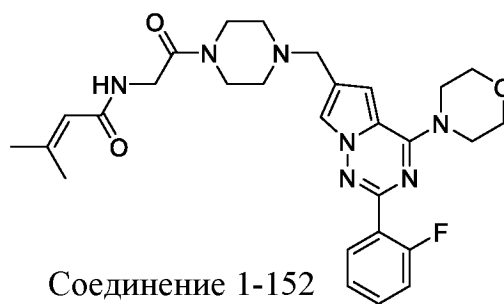
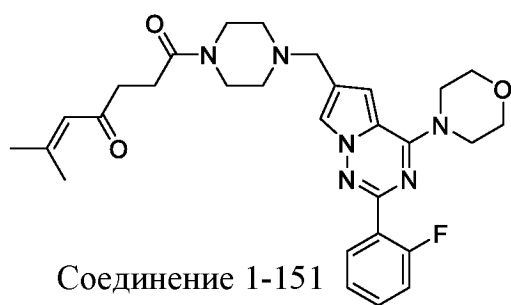
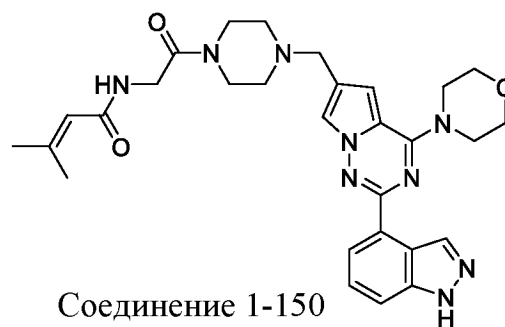
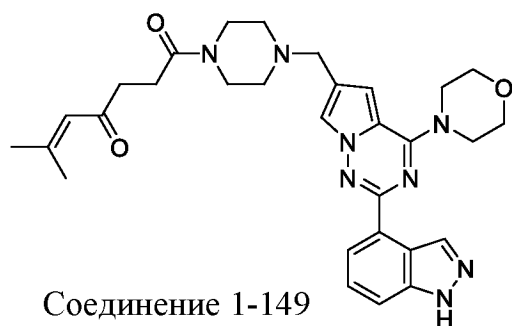
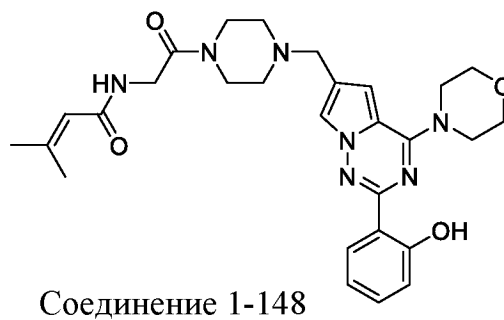
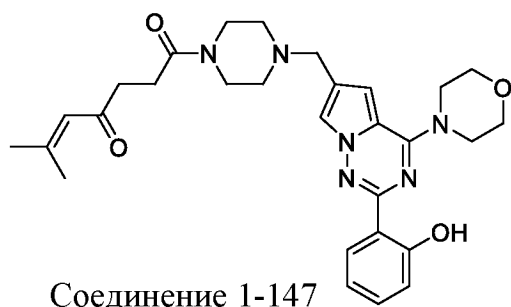


Соединение 1-137

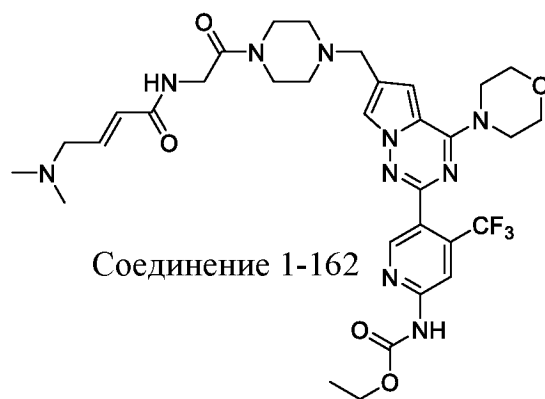
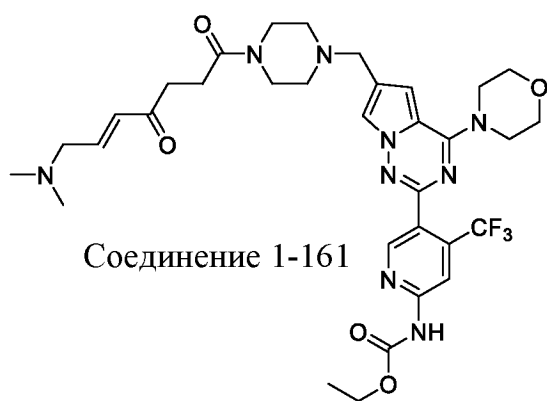
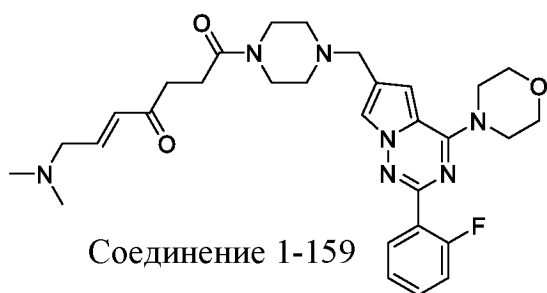
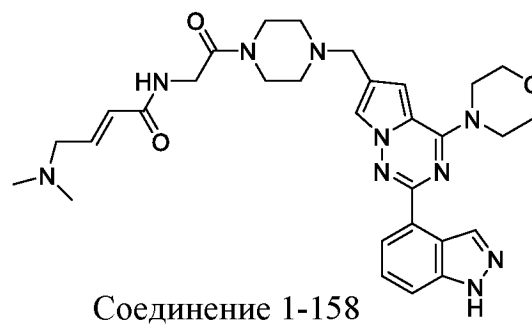
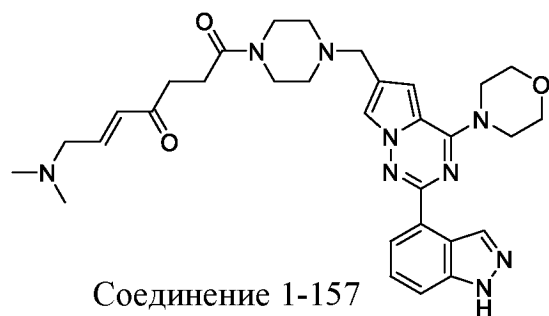
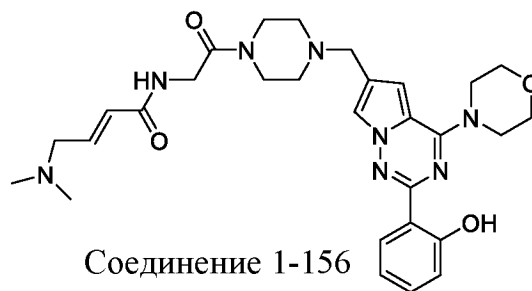


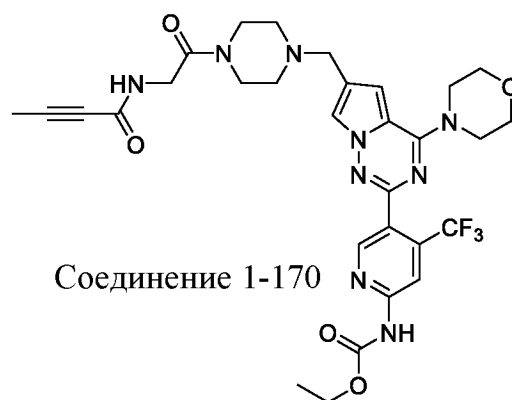
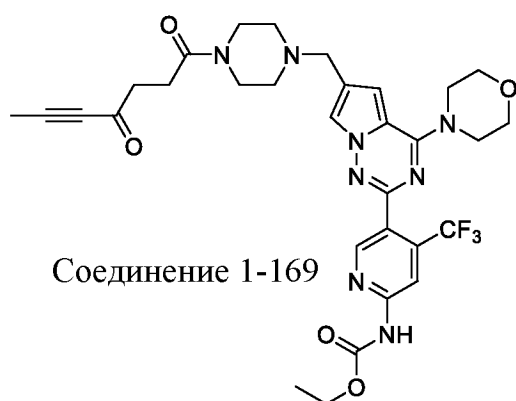
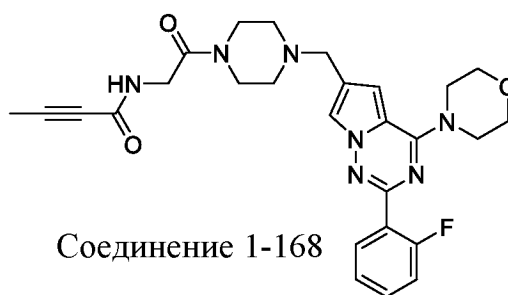
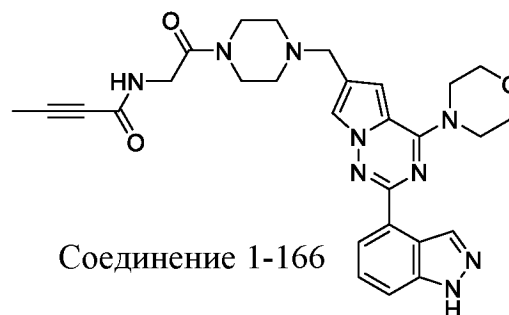
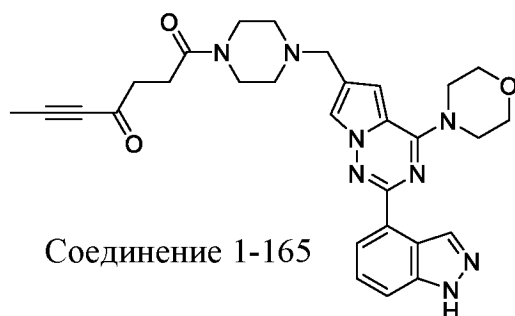
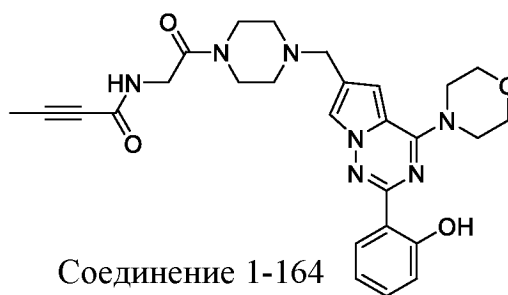
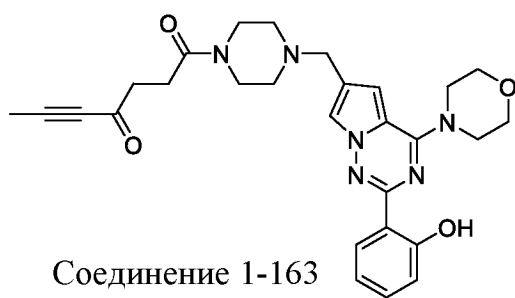
Соединение 1-138

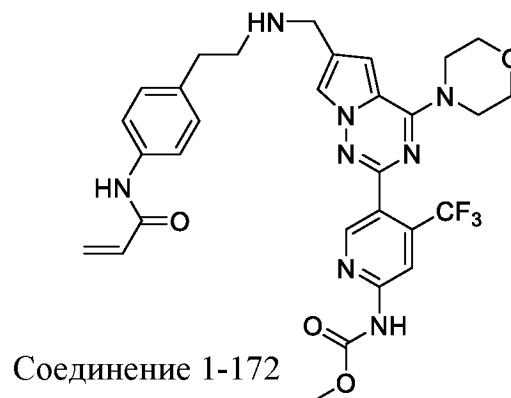
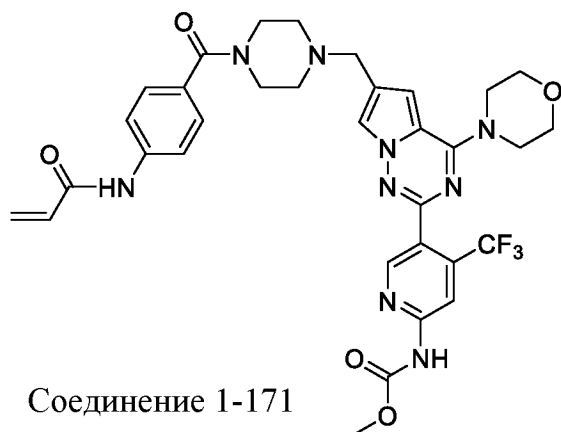












или их фармацевтически приемлемая соль.

#### Е. Фармацевтические композиции

**[0082]** ARCS по настоящему изобретению можно вводить субъекту с применением любых удобных средств, способных обеспечивать желаемый результат. Таким образом, ARCS по настоящему изобретению можно включать в различные составы для терапевтического введения. В частности, ARCS по настоящему изобретению можно включать в состав фармацевтических композиций путем объединения с соответствующими фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями и их можно составлять в препараты в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной формах, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, средства для ингаляции и аэрозоли.

**[0083]** При использовании в данном документе термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую ARCS, описанную в данном документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, например, любой носитель, традиционно используемый в фармацевтической промышленности. Выражение «фармацевтически приемлемый», используемое в данном документе, означает такие соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые, в пределах объема тщательной медицинской оценки, являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с приемлемым соотношением польза/риск.

**[0084]** Введение фармацевтических композиций можно осуществлять

различными способами, в том числе путем перорального, трансбуккального, ректального, парентерального, внутривенного, внутримышечного, интратрахеального и т. д. введения. В фармацевтических лекарственных формах фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями.

**[0085]** Количество ARCS в фармацевтической композиции может быть основано на весе, молях или объеме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 0,0001% ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 0,1% ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 0,5% ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 1% соединений ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 2% ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 3% ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 4% ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 5% ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 10% ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 0,05% до 90% ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 0,1% до 85% ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 0,5% до 80% ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 1% до 75% ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 2% до 70% ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 3% до 65% ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 4% до 60% ARCS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 5% до 50% ARCS.

**[0086]** Также будет понятно, что определенная ARCS может существовать в свободной форме для лечения или, при необходимости, в качестве их фармацевтически приемлемого производного. В соответствии с настоящим изобретением, фармацевтически приемлемое производное включает без ограничения фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, соли таких сложных эфиров или пролекарство, или другой аддукт или производное ARCS, содержащиеся в композиции, которая при введении пациенту, нуждающемуся в этом, способна обеспечивать, прямо или косвенно, соединение, в остальном описанное в данном документе, или его метаболит, или остаток.

**[0087]** Как описано выше, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, которое, как оно используется в данном документе, включает все без исключения растворители, разбавители или другие жидкие носители, добавки для диспергирования или суспендирования, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загустители или эмульгаторы, консерванты, антиоксиданты, твердые связующие вещества, смазывающие вещества и т. п., подходящие для конкретной желаемой лекарственной формы.

**[0088]** При использовании в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду-носитель, такие как жидкие или твердые наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, технологическую добавку (например, смазывающее вещество, тальк, стеарат магния, кальция или цинка или стеариновую кислоту) или материал для инкапсулирования растворителя, участвующий в переносе или транспортировке целевого соединения из одного органа или части тела в другие орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не быть опасным для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут выполнять функцию фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и

ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) pH-буферные растворы; (21) сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; (22) объемобразующие средства, такие как полипептиды и аминокислоты; (23) компонент сыворотки крови, такой как сывороточный альбумин, HDL и LDL; (24) спирты C2-C12, такие как этанол; и (25) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. В составе также могут присутствовать смачивающие средства, красящие средства, разделительные средства, средства для нанесения покрытий, подслащивающие средства, вкусовые добавки, ароматизирующие добавки, консерванты и антиоксиданты. Такие термины, как «вспомогательное вещество», «носитель», «фармацевтически приемлемый носитель» и т. п., используются в данном документе взаимозаменяемо.

**[0089]** Полезными фармацевтическими носителями для получения композиций могут быть твердые вещества, жидкости или газы. Подходящие фармацевтические носители и их составы описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martin. Такие композиции в любом случае будут содержать эффективное количество ARCS вместе с подходящим носителем для получения соответствующей лекарственной формы для соответствующего введения пациенту, получающему лечение.

**[0090]** Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают без ограничения фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо ARCS, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной

области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального применения могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, вкусовые добавки и ароматизирующие средства.

**[0091]** Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах ARCS смешивают по меньшей мере с одним инертным, фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, c) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими веществами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные средства.

**[0092]** Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные

полиэтиленгликоли и т. п. Твердые лекарственные формы, представляющие собой таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, можно получать с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, общеизвестные в области составления фармацевтических препаратов. Они могут необязательно содержать средства, придающие мутность, и также могут иметь такой состав, что они высвобождают активный(активные) ингредиент(ингредиенты) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно отсроченным образом. Примеры инкапсулирующих композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

**[0093]** ARCS также может находиться в микроинкапсулированной форме с одним или более вспомогательными веществами, указанными выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получать с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия с контролируемым высвобождением и другие покрытия, общеизвестные в области составления фармацевтических препаратов. В таких твердых лекарственных формах ARCS можно смешивать с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза и крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, как в обычной практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для таблетирования и другие добавки для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные средства. Они могут необязательно содержать средства, придающие мутность, и также могут иметь такой состав, что они высвобождают активный(активные) ингредиент(ингредиенты) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно отсроченным образом. Примеры инкапсулирующих композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски.

**[0094]** Составы, подходящие для парентерального введения, обычно



включают стерильные водные препараты средств, которые предпочтительно являются изотоническими относительно крови реципиента. Подходящие растворы вспомогательных веществ включают фосфатно-солевой буфер, физиологический раствор, воду, раствор Рингера с лактатом или декстрозу (5% в воде). Такие составы можно удобно получать путем смешивания средства с водой с получением раствора или суспензии, которую помещают в стерильный контейнер и герметизируют для предотвращения бактериального загрязнения. Предпочтительно стерильные материалы применяют в асептических производственных условиях для избежания необходимости конечной стерилизации. Такие составы могут необязательно содержать один или более дополнительных ингредиентов, которые могут включать консерванты, такие как метилгидроксibenзоат, хлоркрезол, метакрезол, фенол и хлорид бензалкония. Такие материалы представляют особую ценность, если составы представлены в многодозовых контейнерах.

**[0095]** Буферы также могут быть включены для обеспечения подходящего значения pH для состава. Подходящие буферные материалы включают фосфат и ацетат натрия. Хлорид натрия или глицерин можно применять для придания составу изотоничности с кровью.

**[0096]** При необходимости состав может быть помещен в контейнеры в инертной атмосфере, такой как азот, и может быть удобно представлен в форме единичной дозы или в многодозовой форме, например, в запаянной ампуле.

**[0097]** Специалистам в данной области техники будет известно, что количества различных компонентов композиций по настоящему изобретению, которые следует вводить субъекту в соответствии со способом по настоящему изобретению, будут зависеть от факторов, указанных выше.

**[0098]** Инъекционные препараты, например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, можно составлять в соответствии с известным уровнем техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в качестве раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и

растворителей, которые можно применять, присутствуют вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, применяют в получении инъекционных препаратов.

**[0099]** Неограничивающий пример таблетки содержит активный ингредиент в количестве, находящемся в диапазоне от 10 мг до 100 мг, порошкообразную лактозу от 70 мг до 95 мг, белый кукурузный крахмал от 10 мг до 35 г, поливинилпирролидон от 1 мг до 8 мг, карбоксиметилкрахмал (CMS) натрия (Na) от 1 мг до 10 мг, стеарат магния от 1 мг до 5 мг, где вес таблетки находится в диапазоне от 200 мг до 3000 мг.

**[0100]** Пример таблетки по настоящему изобретению является следующим.

| <u>Ингредиент</u>           | <u>мг/таблетка</u> |
|-----------------------------|--------------------|
| Действующее вещество        | 100                |
| Порошкообразная лактоза     | 95                 |
| Белый кукурузный крахмал    | 35                 |
| Поливинилпирролидон         | 8                  |
| Карбоксиметилкрахмал натрия | 10                 |
| Стеарат магния              | 2                  |
| Вес таблетки                | 250                |

**[0101]** Неограничивающий пример капсулы содержит активный ингредиент в количестве, находящемся в диапазоне от 10 мг до 100 мг, кристаллическую лактозу от 50 мг до 75 мг, микрокристаллическую целлюлозу от 10 мг до 35 г, тальк от 1 мг до 8 мг и стеарат магния от 1 мг до 5 мг, где вес содержимого капсулы составляет от 100 мг до 3000 мг.

**[0102]** Пример капсулы по настоящему изобретению является следующим.

| <u>Ингредиент</u> | <u>мг/капсула</u> |
|-------------------|-------------------|
|-------------------|-------------------|

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| Действующее вещество           | 50  |
| Кристаллическая лактоза        | 60  |
| Микрокристаллическая целлюлоза | 34  |
| Тальк                          | 5   |
| Стеарат магния                 | 1   |
| Вес содержимого капсулы        | 150 |

**[0103]** В вышеуказанной капсуле активный ингредиент характеризуется подходящим размером частиц. Кристаллическую лактозу и микрокристаллическую целлюлозу гомогенно смешивают друг с другом, просеивают, после чего примешивают тальк и стеарат магния. Готовой смесью заполняют твердые желатиновые капсулы подходящего размера.

**[0104]** Неограничивающий пример инъекции содержит активный ингредиент в количестве, находящемся в диапазоне от 0,05 мг до 5 мг, 1 н. HCl от 10,0 мкл до 20,0 мкл, уксусную кислоту от 0,1 мг до 1 мг, хлорид натрия от 1 мг до 10 мг, фенол от 1 мг до 10 мг, 1 н. NaOH в достаточном количестве для регулирования pH в диапазоне от 4 до 5 и воду в достаточном количестве.

**[0105]** Пример раствора для инъекции по настоящему изобретению является следующим.

| <u>Ингредиент</u> | <u>мг/раствор</u>                |
|-------------------|----------------------------------|
| Активное вещество | 1,0 мг                           |
| 1 н. HCl          | 20,0 мкл                         |
| Уксусная кислота  | 0,5 мг                           |
| NaCl              | 8,0 мг                           |
| Фенол             | 10,0 мг                          |
| 1 н. NaOH         | в достаточном количестве до pH 5 |
| H <sub>2</sub> O  | в достаточном количестве до 1 мл |

**[0106]** Составы для инъекций можно стерилизовать, например, путем

фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые перед применением можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций.

**[0107]** Для продления эффекта ARCS часто желательно замедлить всасывание ARCS при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с низкой растворимостью в воде. В таком случае скорость поглощения ARCS зависит от скорости ее растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы, отсроченное всасывание парентерально вводимой формы ARCS достигается посредством растворения или суспендирования ARCS в масляном носителе. Инъекционные формы депо получают путем образования микроинкапсулированных матриц ARCS в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения ARCS и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения ARCS. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные (поли(ортоэфир) и поли(ангидриды)). Инъекционные составы-депо также получают путем захвата ARCS в липосомах или микроэмульсиях, которые являются совместимыми с тканями организма.

**[0108]** Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно получать путем смешивания ARCS с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, тают в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

**[0109]** Типичный состав суппозитория включает ARCS или ее фармацевтически приемлемую соль, которая является активной при таком введении, со связующим и/или смазывающим средством, например, полимерными гликолями, желатинами, маслом какао или другими легкоплавкими растительными восками или

жирами. Типичные трансдермальные составы включают стандартную водную или неводную среду-носитель, например, крем, мазь, лосьон или пасту, или представлены в форме лечебного пластика, пластыря или мембраны.

**[0110]** Типичные композиции для ингаляции представлены в форме раствора, суспензии или эмульсии, которые можно вводить в форме аэрозоля с применением обычного пропеллента, такого как дихлордифторметан или трихлорфторметан.

**[0111]** В зависимости от путей введения специалист в данной области техники может определить и отрегулировать эффективную дозу малых молекул, раскрытых в данном документе, для субъекта, такого как человек, соответствующим образом.

**[0112]** Токсичность и терапевтическую эффективность можно определить стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, например, для определения LD<sub>50</sub> (доза, смертельная для 50% популяции) и ED<sub>50</sub> (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено в качестве соотношения LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. Композиции, которые характеризуются большими терапевтическими индексами, являются предпочтительными.

**[0113]** Хотя описания фармацевтических композиций, представленных в данном документе, в основном относятся к фармацевтическим композициям, которые являются подходящими для введения человеку, специалисту в данной области техники должно быть понятно, что такие композиции обычно являются подходящими для введения любому другому животному, например, отличным от человека животным, например, отличным от человека млекопитающим. Субъекты, которым предполагается введение фармацевтических композиций, включают без ограничения отличных от человека млекопитающих, в том числе сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, куры и свиньи, домашних животных, таких как кошки, собаки, или экспериментальных животных, таких как мыши, крысы, кролики, собаки и отличные от человека приматы.

## **II. Способы применения ARCS**

**[0114]** ARCS, описанная в данном документе, или композиции, содержащие ARCS, описанную в данном документе, можно вводить для лечения любого терапевтического заболевания, которое можно лечить с помощью ее FCB, или любого терапевтического заболевания, связанного с биологической мишенью ARCS, такого как без ограничения рак, нейродегенеративные заболевания, аутоиммунные заболевания или старение, в зависимости от обстоятельств. Составы могут доставляться в различные части тела, такие как без ограничения головной мозг и центральная нервная система, глаза, уши, легкие, кости, сердце, почки, печень, селезенка, молочная железа, яичники, толстая кишка, поджелудочная железа, мышцы, желудочно-кишечный тракт, рот, кожа, для лечения заболеваний, ассоциированных с такими частями тела. Составы можно вводить путем инъекции, перорально или местно, как правило, в отношении поверхности слизистой оболочки (легких, носа, полости рта, щеки, подъязычно, вагинально, ректально) или в глаза (внутриглазно или трансокулярно).

**[0115]** В одном аспекте настоящего изобретения ARCS связывается с биологической мишенью. В некоторых вариантах осуществления биологическая мишень включает киназу, такую как без ограничения фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и псевдокиназа.

**[0116]** В некоторых вариантах осуществления ARCS может образовывать ковалентную связь с биологической мишенью. В некоторых вариантах осуществления ARCS может образовывать ковалентную связь с биологической мишенью от приблизительно 5% до 100% от биологической мишени. В некоторых вариантах осуществления ARCS может образовывать ковалентную связь с биологической мишенью на приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% биологической мишени.

**[0117]** В некоторых вариантах осуществления ARCS может образовывать ковалентную связь с PI3-киназой. В некоторых вариантах осуществления ARCS может образовывать ковалентную связь с PI3-киназой от приблизительно 5% до 100% PI3-киназы. В некоторых вариантах осуществления ARCS может

образовывать ковалентную связь с PI3-киназой на приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% PI3-киназы.

### *Протеинкиназы и псевдокиназы*

**[0118]** Протеинкиназы и псевдокиназы регулируют пути передачи сигнала для большого ряда биологических процессов при нормальном и болезненных состояниях (Brognard, J. et al. Curr. Opin. Genet. Dev. 2011, 21, сс. 4—11; Cohen, P. et al. Nat. Cell Biol. 2002, 4, E127—130). Фактически, большинство эукариотических процессов регулируется киназами и/или псевдокиназами. Термин «псевдокиназа» означает белки с киназными доменами, в которых отсутствуют каталитически значимые остатки, в том числе лизин в мотиве VAIK или аспарагиновая кислота в мотиве DFG. Примеры псевдокиназы включают HER3, STRAD, ILK, KSR1 и KSR2. Некоторые псевдокиназы не способны к переносу фосфорильной группы, в то время как другие псевдокиназы обладают способностью к переносу фосфорильной группы, даже если в них отсутствуют каталитически значимые остатки.

**[0119]** Киназы и псевдокиназы могут функционировать путем ингибирования и/или активации белков-партнеров путем связывания, ковалентной модификации, такой как фосфорилирование, конформационный контроль, клеточная локализация и/или другие процессы. Протеинкиназы и псевдокиназы могут стимулировать широкий спектр заболеваний, в том числе без ограничения рак, болезнь Альцгеймера, старение, диабет, сердечно-сосудистое заболевание, заболевания, связанные с ЦНС, иммунологическое заболевание, аллергия, гипертония и болезнь Паркинсона, и/или противодействовать таковым. Протеинкиназы и псевдокиназы также часто подвергаются мутациям при множественных заболеваниях, в том числе без ограничения при раке и болезни Паркинсона.

**[0120]** Молекулы, нацеленные на киназы и псевдокиназы, могут действовать в качестве противораковых средств. К сожалению, типичные ингибиторы часто демонстрируют ограниченную эффективность из-за короткого времени резонанса с мишенью. Соответственно, существует потребность в обнаружении ингибиторов киназ с улучшенным временем резонанса с мишенью и

сопутствующей повышенной активностью и эффективностью по сравнению с предыдущими ингибиторами киназ.

**[0121]** В некоторых вариантах осуществления ARCS по настоящему изобретению может нацеливаться на киназы и псевдокиназы, с ингибированием тем самым киназ и псевдокиназ. FCB ARCS может представлять собой ингибитор киназ и псевдокиназ. CLM ARCS может ковалентно связываться с киназами и псевдокиназами.

**[0122]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматривается способ лечения заболевания, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ARCS или композиций, содержащих ARCS по настоящему изобретению, или ее фармацевтически приемлемой соли, где у пациента имеется заболевание, частично или полностью вызванное измененной регуляцией киназы- или псевдокиназы-мишени, такое как рак, болезнь Альцгеймера, старение, диабет, сердечно-сосудистое заболевание, заболевания, связанные с ЦНС, иммунологическое заболевание, аллергия, гипертония или болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах заболевание ассоциировано с PI3K, или PI3K является мутантной. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак с мутацией в гене PIK3CA.

### Дозирование

**[0123]** В настоящем изобретении предусмотрены способы, предусматривающие введение композиций, содержащих ARCS, описанных в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом. Композиции, содержащие ARCS, описанные в данном документе, можно вводить субъекту с применением любого количества и любого пути введения, эффективного для предотвращения или лечения, или визуализации заболевания, нарушения и/или состояния. Требуемое точное количество будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести заболевания, конкретной композиции, способа ее введения, способа ее действия и т. п.

**[0124]** Композиции в соответствии с настоящим изобретением обычно составляют в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозирования. Однако следует понимать, что общее ежедневное



применение композиций по настоящему изобретению может определяться лечащим врачом в рамках тщательной медицинской оценки. Специфический терапевтически эффективный, профилактически эффективный или подходящий для визуализации уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, в том числе подлежащего лечению нарушения и тяжести нарушения; активности конкретного используемого соединения; конкретной используемой композиции; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и диеты пациента; времени введения, пути введения и скорости выведения конкретного используемого соединения; продолжительности лечения; лекарственных средств, применяемых в комбинации или одновременно с конкретным используемым соединением; и подобных факторов, общеизвестных в области медицины.

**[0125]** В некоторых вариантах осуществления композиции в соответствии с настоящим изобретением можно вводить при уровнях дозы, достаточных для доставки от приблизительно 0,0001 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,005 мг/кг до приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 0,005 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг или от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг веса тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, для получения желаемого терапевтического, диагностического, профилактического или визуализационного эффекта. Желаемую дозу можно вводить три раза в день, два раза в день, один раз в день, через день, каждый третий день, каждую неделю, каждые две недели, каждые три недели или каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления желаемая доза может быть доставлена с применением множества введений (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или более введений). При использовании множества введений можно применять режимы разделенного дозирования, такие как описанные в данном документе.

**[0126]** При использовании в данном документе термин «разделенная доза» представляет собой разделение разовой стандартной дозы или общей суточной дозы на две или более доз, например, два или более введения разовой стандартной дозы. При использовании в данном документе термин «единичная стандартная доза» представляет собой дозу любого терапевтического средства, вводимого одной дозой/в одно время/одним путем/одной точкой контакта, т. е. явление однократного введения. При использовании в данном документе термин «общая суточная доза» представляет собой количество, вводимое или назначаемое в течение периода 24 часов. Ее можно вводить в качестве единичной стандартной дозы.

### **III. Наборы и устройства**

**[0127]** В настоящем изобретении предусмотрено множество наборов для удобного и/или эффективного осуществления способов по настоящему изобретению. Как правило, наборы будут содержать достаточное количество каждого компонента и/или количество компонентов для обеспечения пользователю возможности проводить несколько видов лечения субъекта(субъектов) и/или проводить несколько экспериментов.

**[0128]** В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены наборы для ингибирования роста опухолевых клеток *in vitro* или *in vivo*, содержащие ARCS по настоящему изобретению или комбинацию ARCS по настоящему изобретению, необязательно в комбинации с любыми другими активными средствами.

**[0129]** Набор может дополнительно содержать упаковку и инструкции и/или средство доставки для образования композиции состава. Средство доставки может включать физиологический раствор, буферный раствор или любое средство доставки, раскрытое в данном документе. Количество каждого компонента может варьироваться для обеспечения физиологического раствора или простых буферных составов с постоянной, воспроизводимой более высокой концентрацией. Компоненты также могут варьироваться для повышения стабильности ARCS в буферном растворе в течение определенного периода времени и/или в различных условиях.

**[0130]** В настоящем изобретении предусмотрены устройства, которые

могут включать ARCS по настоящему изобретению. Такие устройства содержат стабильный состав, доступный для немедленной доставки нуждающемуся в этом субъекту, такому как пациент-человек. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак.

**[0131]** Неограничивающие примеры устройств включают насос, катетер, иглу, трансдермальный пластырь, устройство доставки под давлением в обонятельную область, устройства для ионофореза, многослойные микрофлюидные устройства. Устройства можно использовать для доставки конъюгатов и/или частиц по настоящему изобретению в соответствии со схемами однократного, многократного или разделенного дозирования. Устройства можно использовать для доставки конъюгатов и/или частиц по настоящему изобретению через биологические ткани, внутрикожно, подкожно или внутримышечно.

#### А. Анализы

**[0132]** Ковалентное связывание ARCS с биологической мишенью можно определить с применением различных способов, известных в данной области техники, таких как без ограничения твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), анализ в геле, чип на основе антител, вестерн-блоттинг, ELISA с определением аффинности, ELISPOT, иммунохимия (например, IHC), гибридизация *in situ* (ISH), проточная цитометрия, иммуноцитология, анализ поверхностного плазмонного резонанса, анализ кинетического исключения, жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (LCMS), tandemная масс-спектрометрия (MS/MS), высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC), анализ BCA, иммуноэлектрофорез, SDS-PAGE, иммунопреципитация белков и/или ПЦР.

**[0133]** При использовании в данном документе термин «анализ» означает последовательность действий, ассоциированных с сообщаемым результатом, которые могут включать без ограничения: посев клеток, подготовку тестируемого материала, заражение, лизис, анализ и расчет результатов.

**[0134]** В некоторых вариантах осуществления поверхности для анализа на основе являются стерильными и подходят для культивирования клеток в условиях, представляющих собой условия культивирования для крупномасштабного (например, промышленного масштаба) получения биологического продукта. В

некоторых вариантах осуществления внешняя сторона основы предусматривает лунки, углубления, разграничения и т. п. в положениях, соответствующих поверхностям для анализа. В некоторых вариантах осуществления лунки, углубления, разграничения и т. п. удерживают жидкость, такую как среда для культивирования клеток, на поверхностях для анализа.

**[0135]** В некоторых вариантах осуществления основа предусматривает микропланшет, биочип и т. п., которые обеспечивают высокопродуктивное, автоматизированное тестирование ряда тестируемых средств, условий и/или их комбинаций в отношении получения биологического продукта посредством культивирования клеток. Например, основа может содержать 2-мерный микропланшет или биочип, которые имеют  $m$  колонок и  $n$  рядов поверхностей для анализа (например, находящихся в лунках), которые обеспечивают возможность тестировать  $m \times n$  комбинаций тестируемых средств и/или условий (например, у 24-, 96- или 384-луночном микропланшете). Аналитические микроосновы предпочтительно сконструированы таким образом, чтобы все необходимые положительные и отрицательные контроли можно было проводить параллельно с тестированием средств и/или условий.

#### В. Способы скрининга

**[0136]** В целом, в путях синтеза терапевтических конъюгатов, образующих ковалентную связь с биологической мишенью, задействовано несколько стадий синтеза и очистки. При применении таких стадий синтеза и очистки может быть сложно создавать библиотеки терапевтических конъюгатов для целей скрининга или определять отношения структура-активность (SAR). Остается потребность в способах и системах, которые обеспечивают автоматическое создание библиотек терапевтических конъюгатов путем применения способов органического синтеза. Для определения лидирующих лекарственных средств терапевтических конъюгатов, специалисту необходимо провести скрининг библиотеки терапевтических конъюгатов относительно белкового рецептора и идентифицировать те молекулы, которые специфически связываются с рецептором в клеточной среде, где связывание является ковалентным и необратимым. Было непросто подтвердить идентификацию того, что терапевтический конъюгат ковалентно связывается с конкретной мишенью

в клетках.

[0137] Существующие в данной области техники способы скрининга терапевтических конъюгатов в отношении их ковалентного связывания с биологическими мишенями включают подход на основе tandemной масс-спектрометрии. Tandemная MS или MS/MS представляет собой способ разложения выбранных ионов на фрагментарные ионы. После ионизации образцов с получением смеси ионов выбирают ионы-предшественники с конкретным отношением массы к заряду (масса/заряд) (MS1) и затем фрагментируют (MS2) с получением ионов-продуктов для обнаружения. Информацию о химической структуре выбранного иона затем можно определять из фрагментов.

[0138] Однако существуют проблемы, связанные с подходом на основе масс-спектрометрии. Подходы на основе масс-спектрометрии в значительной степени ограничиваются скринингом фрагментов, но не включают скрининг молекул, подобных лекарственным средствам. Анализ на основе масс-спектрометрии терапевтических конъюгатов, подобных лекарственным средствам, приведет к анализу без разделения, поскольку будет трудно идентифицировать несколько фрагментов. Данный подход включает многостадийный способ с длительным временем обработки и ручной анализ. MS/MS будет обеспечивать дефрагментацию сложных, более крупных молекул, что затруднит интерпретацию полученных в результате данных, поскольку для этого требуется ручная проверка каждого пептида. Другим недостатком применения подхода на основе масс-спектрометрии является то, что обнаружение является пропорциональным ионизации, а не интенсивности, вследствие чего методика слабо обеспечивает получение количественных характеристик.

[0139] Соответственно, существуют проблемы, ассоциированные с синтезом и скринингом терапевтических конъюгатов. Прежде всего, трудно создать ковалентные ингибиторы мишени, которые могут иметь доступ как к цистеину, так и к отличным от цистеина аминокислотам. Также трудно отличить ложноположительные ковалентные ингибиторы от настоящих положительных.

[0140] Для решения вышеуказанных проблем авторы настоящего изобретения объединили комбинаторные подходы синтеза с надежным подходом

скрининга для идентификации потенциальных терапевтических конъюгатов. В настоящем изобретении предусмотрен высокопроизводительный комбинаторный подход для синтеза терапевтических конъюгатов; который обеспечивает быстрое отслеживание ковалентного связывания; анализ больших библиотек в отношении продолжительности действия и непосредственное количественное определение ковалентного связывания мишени в клетке.

**[0141]** В день можно подвергать тысячи молекул скринингу с чувствительностью в пикомолярном диапазоне по сравнению с десятками молекул с чувствительностью в наномолярном диапазоне в случае применения способа MS/MS. В настоящем изобретении может использоваться любая молекула лекарственного средства, и оно не ограничивается фрагментами и обеспечивает количественные результаты с воспроизводимостью 95—99%.

**[0142]** В некоторых вариантах осуществления способ скрининга библиотеки ARCS предусматривает:

создание библиотеки ARCS в композиции;

приведение библиотеки в контакт с клетками-мишенями;

лизирование клеток-мишеней с получением лизатов;

мечение лизатов и

обнаружение ковалентного связывания ARCS с биологической мишенью на клетках-мишенях.

**[0143]** Примеры линий клеток человека, пригодных в способах, предусмотренных в данном документе как клетки-мишени, включают без ограничения 293Т (эмбриональные почечные), 786-0 (почечные), A498 (почечные), A549 (альвеолярные базальные эпителиальные), ACHN (почечные), BT-549 (молочной железы), ВхРС-3 (поджелудочной железы), САКI-1 (почечные), Саран-1 (поджелудочной железы), CCRF-CEM (лейкоза), COLO 205 (толстой кишки), DLD-1 (толстой кишки), DMS 114 (немелкоклеточные легочные), DU145 (предстательной железы), EKVX (немелкоклеточные легочные), HCC-2998 (толстой кишки), HCT-15 (толстой кишки), HCT-116 (толстой кишки), HT29 (толстой кишки), HT-1080 (фибросаркомы), HEK 293 (эмбриональные почечные), HeLa (карциномы шейки

матки), НерG2 (гепатоцеллюлярной карциномы), HL-60(TB) (лейкоза), НОР-62 (немелкоклеточные легочные), НОР-92 (немелкоклеточные легочные), HS 578T (молочной железы), HT-29 (аденокарциномы толстой кишки), IGR-OV1 (яичника), IMR32 (нейробластомы), Jurkat (Т-лимфоцит), K-562 (лейкоза), KM12 (толстой кишки), KM20L2 (толстой кишки), LAN5 (нейробластомы), LNCap.FGC (аденокарциномы предстательной железы у людей европеоидной расы), LOX IMVI (меланомы), LXFL 529 (немелкоклеточные легочные), M14 (меланомы), M19-MEL (меланомы), MALME-3M (меланомы), MCF10A (молочной железы эпителиальные), MCF7 (молочной железы), MDA-MB-453 (молочной железы эпителиальные), MDA-MB-468 (молочной железы), MDA-MB-231 (молочной железы), MDA-N (молочной железы), MOLT-4 (лейкоза), NCI/ADR-RES (яичника), NCI-H226 (немелкоклеточные легочные), NCI-H23 (немелкоклеточные легочные), NCI-H322M (немелкоклеточные легочные), NCI-H460 (немелкоклеточные легочные), NCI-H522 (немелкоклеточные легочные), OVCAR-3 (яичника), OVCAR-4 (яичника), OVCAR-5 (яичника), OVCAR-8 (яичника), P388 (лейкоза), P388/ADR (лейкоза), PC-3 (предстательной железы), PERC6® (Е1-трансформированные эмбриональные клетки сетчатки), RPMI-7951 (меланомы), RPMI-8226 (лейкоза), RXF 393 (почечные), RXF-631 (почечные), Saos-2 (костные), SF-268 (ЦНС), SF-295 (ЦНС), SF-539 (ЦНС), SHP-77 (мелкоклеточные легочные), SH-SY5Y (нейробластомы), SK-BR3 (молочной железы), SK-MEL-2 (меланомы), SK-MEL-5 (меланомы), SK-MEL-28 (меланомы), SK-OV-3 (яичника), SN12K1 (почечные), SN12C (почечные), SNB-19 (ЦНС), SNB-75 (ЦНС) SNB-78 (ЦНС), SR (лейкоза), SW-620 (толстой кишки), Т-47D (молочной железы), THP-1 (полученные из моноцитов макрофаги), ТК-10 (почечные), U87 (глиобластомы), U293 (почечные), U251 (ЦНС), UACC-257 (меланомы), UACC-62 (меланомы), UO-31 (почечные), W138 (легочные) и XF 498 (ЦНС).

**[0144]** Примеры клеточных линий грызунов, пригодных в способах, предусмотренных в данном документе, включают без ограничения клетки почек новорожденного хомячка (ВНК) (например, клетки ВНК21, клетки ВНК ТК-), клетки Сертоли мыши (ТМ4), клетки печени крысы линии Buffalo (BRL 3А), клетки опухоли молочной железы мыши (ММТ), клетки гепатомы крысы (НТС), клетки миеломы мыши (NS0), клетки мышинной гибридомы (Sp2/0), клетки тимомы мыши

(EL4), клетки яичника китайского хомячка (CHO) и производные клеток CHO, эмбриональные клетки мышцы (NIH/3T3, 3T3 L1), клетки миокарда крысы (H9c2), миобластные клетки мышцы (C2C12) и клетки почки мышцы (miMCD-3).

**[0145]** Примеры клеточных линий отличных от человека приматов, пригодных в способах, предусмотренных в данном документе, включают без ограничения клетки почки обезьяны (CVI-76), клетки почки африканской зеленой мартышки (VERO-76), фибробластные клетки зеленой мартышки (Cos-1) и клетки почки обезьяны (CVI), трансформированные SV40 (Cos-7). Дополнительные клеточные линии млекопитающих известны специалистам в данной области техники и занесены в каталог «Американская коллекция типовых культур» (ATCC®, Манассас, Виргиния).

**[0146]** В некоторых вариантах осуществления клетки лизируют с применением химического и/или механического лизиса. В некоторых вариантах осуществления химический лизис предусматривает буфер для лизиса, содержащий ингибитор протеазы, фосфатно-солевой буфер и Triton X100. В некоторых вариантах осуществления клетки можно замораживать после добавления буфера для лизиса при  $-80^{\circ}\text{C}$  в течение от приблизительно 30 минут до приблизительно 72 часов. В качестве альтернативы, клеточный лизат можно хранить при температуре в диапазоне от  $2$  до  $8^{\circ}\text{C}$  или при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления клетки центрифугируют и собирают клеточные лизаты. В некоторых вариантах осуществления это осуществляют путем вращения клеток в центрифуге при 3750 об./мин. в течение 10 минут при комнатной температуре.

**[0147]** Способы, описанные в данном документе, можно проводить с применением любого из широкого диапазона форматов анализа клеток, в том числе без ограничения планшетов для клеток, *например*, 24-луночных планшетов, 48-луночных планшетов, 96-луночных планшетов или 384-луночных планшетов, планшетов для культивирования отдельных клеток или колб, *например*, Т-образных колб или смешительных колб.

**[0148]** Ковалентное связывание ARCS можно обнаруживать с помощью анализов, таких как без ограничения анализ в геле, анализ NanoBRET, вестерн-блоттинг, ELISA или микрочип. *Например*, анализы в геле могут включать



микрофлюидные или капиллярные технологии для разделения белков по размеру.

**[0149]** В некоторых вариантах осуществления ковалентное связывание определяют с помощью анализа в геле. «Анализ в геле» определяется как анализы, в которых клетки или лизаты клеток сначала обрабатывают с помощью ARCS при дозе от 1 пикомоль до 1 миллимоль в течение периода времени от 2 минут до 120 часов с применением методик, известных специалисту в данной области техники, в том числе без ограничения стандартных методик культивирования клеток. Затем клетки лизируют с применением методик, известных специалисту в данной области техники, в том числе без ограничения обработки ультразвуком или буферного лизиса. Полученный в результате лизат, также описываемый как неочищенный лизат, можно дополнительно обрабатывать для получения очищенного лизата с применением методик, известных специалистам в данной области техники, в том числе без ограничения центрифугирования. Очищенный или неочищенный лизат, вероятно, содержит белок, который ковалентно связан с молекулой, представляющей интерес, или молекулами, представляющими интерес. «Реагенты для реакции сочетания» и молекулу, которая обеспечивает метку, добавляют к очищенному или неочищенному лизату для ковалентного мечения ARCS в реакционной смеси с помощью меченой молекулы посредством клик-химической реакции без участия меди или с активацией с помощью меди. Затем добавляют соединение, которое связывается молекулой, которая обеспечивает метку, что обеспечивает надежное разделение для стехиометрии и надежное отслеживание ковалентно связанного лекарственного средства. Затем образец анализируют с помощью способа вестерн-блоттинга, известного специалисту в данной области техники. Далее степень ковалентного связывания можно отслеживать на основании смещения полосы, соответствующей обработке лекарственным средством, относительно полосы, соответствующей образцу без обработки. Полосы можно количественно определять с применением денситометрии и относительную интенсивность полос можно применять для определения количественного значения ковалентного мечения.

**[0150]** Обычно можно применять ковалентное связывание высокомолекулярных белков/массы с ARCS, что приводит к смещению комплекса

мишень-ARCS-крупномолекулярная белковая масса в геле. Если молекула с азидной связью, связанная с высокомолекулярным белком или молекулой любого типа, непосредственно связана с алкином при ARCS, то сдвиг все равно будет происходить, и можно обнаружить ковалентное связывание ARCS с мишенью.

**[0151]** В некоторых вариантах осуществления ковалентное связывание определяют с помощью анализа сдвига только в геле. «Анализ сдвига только в геле» определяется как анализ, в котором белок экспрессируется (посредством трансфекции или заражения) в любом типе клеток и связан с доменом мечения. Данный домен мечения включает флуоресцентный белок или линкерный белок. К флуоресцентным белкам относятся GFP, RFP и т. д. Данные линкерные белки включают HALO, SNAP-, CLIP-, ACP- и MCP-мечения. Затем после трансфекции или заражения клетки обрабатывают терапевтическим конъюгатом по настоящему изобретению, где терапевтический конъюгат содержит алкин, который потенциально может ковалентно связываться. Затем клетки лизируют. Затем в случае экспрессии белка с линкерным белком добавляют «реагенты для реакции сочетания» для ковалентного связывания флуоресцентного красителя с белком, представляющим интерес. Затем лизаты можно наносить на гель и визуализировать целевой белок с помощью флуоресценции в геле без необходимости считывания переноса с помощью вестерн-блоттинга. Степень ковалентного связывания можно отслеживать на основании смещения полосы, соответствующей обработке лекарственным средством, относительно полосы, соответствующей образцу без обработки. Полосы можно количественно определять с применением денситометрии и относительную интенсивность полос можно применять для определения количественного значения ковалентного мечения.

**[0152]** Домен мечения может представлять собой любой домен, который обеспечивает мечение цели. В некоторых вариантах осуществления домен мечения включает метку. Данная метка может быть включена в сам домен, например, эпитоп, распознаваемый антителом, или представлять собой метку, обнаруживаемую с помощью света или радиоактивную метку. В некоторых вариантах осуществления метка выбрана из группы, состоящей из флуоресцентных маркеров, таких как FITC, фикобилипротеинов, таких как R- или B-фикоэритрин, аллофикоцианин, красители

AlexaFluor, Cy3, Cy5, Cy7, люминесцентного маркера, радиоактивной метки, такой как  $^{125}\text{I}$  или  $^{32}\text{P}$ , фермента, такого как пероксидаза хрена, или щелочная фосфатаза, например, щелочная фосфатаза креветки, эпитопа, лектина или биотина/стрептавидина.

**[0153]** В некоторых вариантах осуществления термин «флуоресцентный белок», используемый в данном документе, представляет собой без ограничения зеленый флуоресцентный белок (GFP) *Aequorea victoria*, красный флуоресцентный белок (RFP), структурные варианты GFP (т. е. мутантные формы, полученные в результате кольцевой пермутации, мономерные версии), варианты GFP, полученные в результате разного сворачивания (т. е. более растворимые версии, сверхсвернутые версии), спектральные варианты GFP (т. е. YFP, CFP) и GFP-подобные флуоресцентные белки (т. е. DsRed). Термин «GFP-подобный флуоресцентный белок» используется для обозначения представителей флуоресцентных белков *Anthozoa*, имеющих общую 11-бета-цепочечную «бочкообразную» структуру GFP, а также их структурных, полученных в результате разного сворачивания и спектральных вариантов. Термины «GFP-подобный нефлуоресцентный белок» и «GFP-подобный хромофорный белок» (или просто «хромофорный белок» или «хромопротеин») используются для обозначения хромофорных белков *Anthozoa* и *Hydrozoa*, имеющих общую 11-бета-цепочечную «бочкообразную» структуру GFP, а также их структурных, полученных в результате разного сворачивания и спектральных вариантов.

**[0154]** В некоторых вариантах осуществления ковалентное связывание определяют с помощью анализа сдвига на основе вестерн-блоттинга. «Анализ сдвига на основе вестерн-блоттинга» определяется как анализ, в котором образец анализируют с помощью способа вестерн-блоттинга, известного специалисту в данной области техники. Далее степень ковалентного связывания можно отслеживать на основе сдвига мишени, по мере того как белок с ковалентным связыванием будет смещаться по сравнению с полосой с нековалентным связыванием. Полосы можно количественно определять с применением денситометрии и относительную интенсивность полос можно применять для определения количественного значения ковалентного мечения.

**[0155]** В некоторых вариантах осуществления ковалентное связывание определяют с помощью анализа ELISA. В некоторых вариантах осуществления ковалентное связывание определяют с помощью анализа ELISA 1. «Анализ ELISA 1» определяется как анализ, в котором лизат, который содержит меченое биотином лекарственное средство, иммобилизуют на твердой подложке путем гибридизации с мономерным или тетрамерным стрептавидином, или вариантом стрептавидаина, или молекулой, которая связывает биотин. После иммобилизации лекарственного средства добавляют детекторное антитело для обнаружения мишени лекарственного средства, представляющей интерес. Детекторное антитело может быть ковалентно связано с ферментом или может быть определено само по себе с помощью вторичного антитела, которое связано с ферментом или флуоресцентной меткой посредством биоконъюгации. Между каждой стадией планшет, как правило, промывают раствором для удаления любых белков или антител, связанных неспецифически. После конечной стадии промывания планшет проявляют путем добавления субстрата фермента для получения видимого сигнала, который указывает на количество ковалентно связанного лекарственного средства с мишенью, представляющей интерес. Степень ковалентного связывания можно отслеживать на основе величины сигнала.

**[0156]** В некоторых вариантах осуществления ковалентное связывание определяют с помощью анализа ELISA 2. «Анализ ELISA 2» определяется как анализ, в котором мишень, представляющую интерес, иммобилизируют на твердой подложке путем гибридизации с антителом, которое связывает мишень, представляющую интерес. После иммобилизации мишени, представляющей интерес, добавляют детекторное антитело или мономерный/тетрамерный стрептавидин или вариант стрептавидаина для обнаружения лекарственного средства, связанного с мишенью, представляющей интерес. Детекторное антитело или мономерный/тетрамерный стрептавидин, или вариант стрептавидаина могут быть ковалентно связаны с ферментом или флуоресцентной меткой, или могут быть определены сами по себе с помощью вторичного антитела, которое связано с ферментом или флуоресцентной меткой посредством биоконъюгации. Между каждой стадией планшет, как правило, промывают раствором для удаления любых белков или антител, связанных неспецифически. После заключительной стадии

промывания планшет проявляют путем добавления субстрата фермента для получения видимого сигнала или непосредственно измеряют флуоресцентный сигнал, который указывает на количество ковалентного связывания лекарственного средства с мишенью, представляющей интерес. Степень ковалентного связывания можно отслеживать на основе величины сигнала.

[0157] В некоторых вариантах осуществления ковалентное связывание определяют с помощью чипа на основе антител. «Чип на основе антител» определяется как система, в которой отдельное антитело или несколько антител прикреплены к твердой подложке для обеспечения обнаружения белков, представляющих интерес, которые связываются с данным антителом, и молекул, которые связываются с белком, представляющим интерес. Микрочип на основе антител состоит из ряда отдельных точек или лунок, где провели гибридизацию специфического антитела в каждой точке или лунке (как описано в патенте США 20120231963 A1, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Связанный очищенный или неочищенный лизат добавляют на «микрочип на основе антител» для обеспечения разделения различных белков, определения расположения белков, специфичных к их антителосвязывающим партнерам или вымывания дополнительного белка. Меченую молекулу, представляющую интерес, обнаруживают в каждой точке или лунке микрочипа для исследования степени ковалентного связывания молекулы, представляющей интерес, с конкретным белком или несколькими белками путем обнаружения присутствия молекулы биотина, обеспечивающей мечение, для выявления уровня мечения. Уровень мечения в каждой точке будет указывать на степень ковалентного мечения конкретного белка, который гибридизовался с конкретным антителом. Биотиновую метку на молекуле можно определять путем добавления флуоресцентной молекулы или люминесцентного фермента, который связывает метку, в том числе без ограничения с помощью методик, известных специалисту в данной области техники, таких как флуоресцентный, люминесцентный, FRET- или BRET-анализы. Такие считываемые показатели можно определять с применением подходов, известных специалистам в данной области техники, в том числе без ограничения схем обнаружения флуоресценции или люминесценции.

**[0158]** В некоторых вариантах осуществления лизат метят биотином для образования биотинилированных соединений. В некоторых вариантах осуществления стрептавидин добавляют для связывания с биотинилированным соединением. В некоторых вариантах осуществления стрептавидин является мономерным. В некоторых вариантах осуществления биотинилированные соединения получают с помощью клик-химии. В некоторых вариантах осуществления соединения метят с помощью клик-химии после обработки с помощью ARCS, выделения клеток и лизиса клеток. В некоторых вариантах осуществления реагент клик-химии предусматривает пиколилазид.

**[0159]** При использовании в данном документе термин «клик-химия» означает циклоприсоединение Хьюстена или 2,3-диполярное циклоприсоединение между азидом и концевым алкином с образованием 1,2,4-триазола. Термин «циклоприсоединение», используемый в данном документе, означает химическую реакцию, в которой две или более  $\pi$ -электронных систем (например, ненасыщенные молекулы или ненасыщенные части одной и той же молекулы) объединяются с образованием циклического продукта, в котором происходит суммарное снижение кратности связей. При циклоприсоединении  $\pi$ -электроны применяются для образования новых сигма-связей. Продукт циклоприсоединения называется «аддуктом» или «циклоаддуктом». В данной области техники известны различные типы циклоприсоединения, в том числе без ограничения [3+2]-циклоприсоединение и реакции Дильса-Альдера. [3+2]-циклоприсоединение, которое также называют 2,3-диполярным циклоприсоединением, происходит между 1,3-диполем и диполярофилом и, как правило, применяется для построения пятичленных гетероциклических колец. Термин «[3+2]-циклоприсоединение» также охватывает [3+2]-циклоприсоединение «без участия меди» между азидами и циклооктинами и дифторциклооктинами, описанное Bertozzi et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126:15046—15047. Любой реагент, который можно применять для облегчения прохождения реакции циклоприсоединения Хьюстена, можно применять в качестве реагента клик-химии. В некоторых вариантах осуществления реагент клик-химии предусматривает пиридилазид. В некоторых вариантах осуществления реагент клик-химии предусматривает пиколилазид. Без ограничения можно применять любой изомер пиколилазида.

**[0160]** В некоторых вариантах осуществления ARCS может быть ассоциирована или связана с одним или более радиоактивными средствами или обнаруживаемыми средствами. Такие средства включают различные органические малые молекулы, неорганические соединения, наночастицы, ферменты или субстраты ферментов, флуоресцентные материалы, люминесцентные материалы (например, люминол), биолюминесцентные материалы (например, люциферазу, люциферин и экворин), хемилюминесцентные материалы, радиоактивные материалы (например,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{81\text{m}}\text{Kr}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^3\text{H}$  или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (например, в виде пертехнетата (технетата(VII),  $\text{TcO}_4^-$ )) и контрастные средства (например, золото (например, наночастицы золота)), гадолиний (например, хелатное соединение Gd), оксиды железа (например, суперпарамагнитный оксид железа (SPIO), наночастицы монокристаллического оксида железа (MION) и сверхмалый суперпарамагнитный оксид железа (USPIO)), хелатные соединения марганца (например, Mn-DPDP), сульфат бария, йодированные контрастные среды (иогексол), микропузырьки или перфторуглероды). Такие оптически обнаруживаемые метки включают, например, без ограничения 4-ацетида-4'-изотиоцианатостильбен-2,2'-дисульфоновую кислоту; акридин и производные (например, акридин и изотиоцианат акридина); 5-(2'-аминоэтил)аминонафталин-1-сульфоновую кислоту (EDANS); 4-амино-N-[3-винилсульфонил]фенил]нафталимид-3,5-дисульфат; N-(4-анилино-1-нафтил)малеимид; антраниламид; BODIPY; бриллиантовый желтый; кумарин и производные (например, кумарин, 7-амино-4-метилкумарин (AMC, кумарин 120) и 7-амино-4-трифторметилкумарин (кумарин 151)); цианиновые красители; цианозин; 4',6-диаминидино-2-фенилиндол (DAPI); 5' 5''-дибромпирогаллолсульфонафталейн (бромпирогаллол красный); 7-диэтиламино-3-(4'-изотиоцианатофенил)-4-метилкумарин; пентаацетат диэтилентриамин; 4,4'-диизотиоцианатдигидростильбен-2,2'-дисульфоновую кислоту; 4,4'-диизотиоцианатостильбен-2,2'-дисульфоновую кислоту; 5-[диметиламино]-нафталин-1-сульфонилхлорид (DNS, дансилхлорид); 4-диметиламинофенилазофенил-4'-изотиоцианат (DABITC); эозин и производные (например, эозин и изотиоцианат эозина); эритрозин и производные (например, эритрозин В и изотиоцианат эритрозина); этидий; флуоресцеин и производные

(например, 5-карбоксифлуоресцеин (FAM), 5-(4,6-дихлортриазин-2-ил)аминофлуоресцеин (DTAF), 2',7'-диметокси-4'5'-дихлор-6-карбоксифлуоресцеин, флуоресцеин, флуоресцеин-изотиоцианат, X-родамин-5-(и-6)-изотиоцианат (QFITC или XRITC) и флуорескамин); гидроксид 2-[2-[3-[[1,3-дигидро-1,1-диметил-3-(3-сульфопропил)-2Н-бенз[е]индол-2-илиден]этилиден]-2-[4-(этоксикарбонил)-1-пиперазинил]-1-циклопентен-1-ил]этенил]-1,1-диметил-3-(3-сульфопропил)-1Н-бенз[е]индолия, внутреннюю соль, соединение с N,N-диэтилэтанамином (1:1) (IR144); перхлорат 5-хлор-2-[2-[3-[(5-хлор-3-этил-2(3Н)-бензотиазолилиден)этилиден]-2-(дифениламино)-1-циклопентен-1-ил]этенил]-3-этилбензотиазолия (IR140); изотиоцианат малахитового зеленого; 4-метилумбеллиферон ортокрезолфталейн; нитротирозин; параросанилин; феноловый красный; В-фикоэритрин; о-фталевый диальдегид; пирен и производные (например, пирен, пиренбутират и сукцинимидил-1-пирен); квантовые точки на основе бутирата; реактивный красный 4 (бриллиантовый красный 3В-А от CIBACRON™); родамин и производные (например, 6-карбокси-X-родамин (ROX), 6-карбоксиродамин (R6G), лиссамин-родамин В сульфонилхлорид-родамин (Rhod), родамин В, родамин 123, родамин-X-изотиоцианат, сульфородамин В, сульфородамин 101, сульфонилхлоридное производное сульфородамина 101 (техасский красный), N,N,N',N'-тетраметил-6-карбоксиродамин (TAMRA), тетраметилродамин и тетраметилродамин-изотиоцианат (TRITC)); рибофлавин; розоловую кислоту; производные хелатных соединений тербия; цианин-3 (Cy3); цианин-5 (Cy5); цианин-5,5 (Cy5,5), цианин-7 (Cy7); IRD 700; IRD 800; Alexa 647; La Jolla синий; фталоцианин и нафталолцианин.

**[0161]** В некоторых вариантах осуществления определяемое средство может представлять собой неопределяемый предшественник, который становится определяемым после активации (например, фторогенные конструкции тетразин-фторофора (например, тетразин-BODIPY FL, тетразин-орегонский зеленый 488 или тетразин-BODIPY TMR-X) или фторогенные средства, активируемые ферментами (например, PROSENSE® (VisEn Medical))).

#### **IV. Определения**

**[0162]** При использовании в данном документе термин «ARCS» означает



любой терапевтический конъюгат, образованный в результате связывания FCB и CLM посредством связи или линкера. В некоторых вариантах осуществления ARCS может образовывать ковалентную связь с одной или несколькими мишенями, такими как нуклеотиды, олигонуклеотиды, пептиды или белки. В некоторых вариантах осуществления ковалентная связь образуется в водном растворе при температуре, составляющей от 0 до 50°C, в течение 48 часов и при дозе обработки, составляющей 10 мМ.

**[0163]** При использовании в данном документе термин «FCB» означает средство для обеспечения терапевтического воздействия, которое может представлять собой известное лекарственное средство, диагностическое соединение, лекарственное средство-кандидат и функциональный фрагмент и/или комбинацию любого из вышеперечисленного. FCB включает формы свободной кислоты и свободного основания; оптические и таутомерные изомеры; изотопы, в том числе радиоизотопы и фармацевтически приемлемые соли лекарственного средства, пролекарства или их фрагментов. FCB могут представлять собой малые молекулы, белки, пептиды, липиды, углеводы, сахара, нуклеиновые кислоты или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления FCB представляют собой нуклеиновые кислоты, в том числе без ограничения ДНК или РНК. FCB может представлять собой терапевтическое средство, такое как без ограничения противораковые средства, антинейродегенеративные средства, лекарственные средства для лечения аутоиммунных заболеваний и противовозрастные средства. FCB может нековалентно связываться с биологической мишенью. В некоторых вариантах осуществления FCB может представлять собой функциональный фрагмент лекарственного средства. При использовании в данном документе термин «функциональный фрагмент» означает часть лекарственного средства или его производного, или аналога, которая способна вызывать желаемый эффект лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления FCB может предусматривать алкиновую функциональную группу. В некоторых вариантах осуществления FCB может не предусматривать алкиновую функциональную группу.

**[0164]** При использовании в данном документе термин «CLM» означает

любое средство для обеспечения ковалентной связи, которое способно образовывать ковалентную связь с биологической мишенью. CLM может быть связано с FCB посредством химической связи или посредством линкера. CLM может содержать один или более химических фрагментов, которые могут образовывать ковалентную связь с биологической мишенью. Химические фрагменты могут представлять собой электрофильную или нуклеофильную группу.

**[0165]** При использовании в данном документе термин «линкер» означает органический фрагмент, который соединяет две части соединения. Линкер может быть внешним или внутренним линкером. Внешний линкер может соединять фрагменты FCB и CLM. Внутренний линкер можно применять для присоединения фрагмента CLM. В определенных вариантах осуществления CLM может содержать внутренний линкер или спейсер. Внутренний линкер или спейсер может объединять две части CLM или может быть присоединен к CLM. Внешний или внутренний линкер может быть выбран из группы, состоящей из связи, замещенного и незамещенного  $C_1$ — $C_{30}$ алкила, замещенного и незамещенного  $C_2$ — $C_{30}$ алкенила, замещенного и незамещенного  $C_2$ — $C_{30}$ алкинила, замещенного и незамещенного  $C_3$ — $C_{30}$ циклоалкила, замещенного и незамещенного  $C_1$ — $C_{30}$ гетероциклоалкила, замещенного и незамещенного  $C_3$ — $C_{30}$ циклоалкенила, замещенного и незамещенного  $C_1$ — $C_{30}$ гетероциклоалкенила, замещенного и незамещенного арила и замещенного и незамещенного гетероарила. Линкер может быть расщепляемым или нерасщепляемым.

**[0166]** Термин «биологическая мишень», используемый в данном документе, означает любую мишень, с которой FCB нековалентно связывается для обеспечения терапевтического эффекта. CLM ковалентно связывается с биологической мишенью. В некоторых вариантах осуществления биологическая мишень представляет собой белок.

**[0167]** При использовании в данном документе термин «токсичность» означает способность вещества или композиции быть вредным или ядовитым для клетки, ткани, организма или клеточной среды. Низкая токсичность означает сниженную способность вещества или композиции быть вредными или ядовитыми для клетки, ткани, организма или клеточной среды. Такая сниженная или низкая

токсичность может быть относительно стандартного показателя, относительно лечения или относительно отсутствия лечения.

**[0168]** Термин «соединение», используемый в данном документе, подразумевает включение всех стереоизомеров, геометрических изомеров, таутомеров и изотопов изображенных структур. В некоторых вариантах осуществления соединение применяют взаимозаменяемо с ARCS. Таким образом, термин ARCS, используемый в данном документе, также подразумевает включение всех стереоизомеров, геометрических изомеров, таутомеров и изотопов изображенных структур. Термины FCB и CLM, используемые в данном документе, также подразумевают включение всех стереоизомеров, геометрических изомеров, таутомеров и изотопов изображенных структур.

**[0169]** Описанные в данном документе соединения могут быть асимметричными (например, иметь один или более стереоцентров). Предусматриваются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. В данной области техники известны способы получения оптически активных форм из оптически активных исходных материалов, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и т. п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в качестве смеси изомеров или в качестве отдельных изомерных форм.

**[0170]** Соединения по настоящему изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы образуются в результате обмена местами одинарной связи и соседней двойной связи и сопутствующей миграции протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, характеризующиеся одинаковой эмпирической формулой и общим зарядом. Примеры прототропных таутомеров

включают пары кетон-енол, пары амид-имидовая кислота, пары лактам-лактим, пары амид-имидовая кислота, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, такие как, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол, 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или иметь одну стереически закрытую форму из-за соответствующего замещения.

**[0171]** Соединения по настоящему изобретению также включают все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. «Изотопы» означают атомы с одинаковым атомным числом, но разными массовыми числами, возникающими из-за разного количества нейтронов в ядрах. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

**[0172]** Соединения и соли по настоящему изобретению могут быть получены в комбинации с растворителем или молекулами воды с образованием сольватов и гидратов с помощью обычных способов.

**[0173]** Термины «субъект» или «пациент», используемые в данном документе, означают любой организм, которому можно вводить частицы, например, в экспериментальных, терапевтических, диагностических и/или профилактических целях. Типичные субъекты включают животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, морские свинки, крупный рогатый скот, свиньи, овцы, лошади, собаки, кошки, хомяки, ламы, отличные от человека приматы и люди).

**[0174]** Термины «лечение» или «предупреждение», используемые в данном документе, могут включать предотвращение возникновения заболевания, нарушения или состояния у животного, которое может быть предрасположено к заболеванию, нарушению и/или состоянию, но у которого еще не было диагностировано заболевание, нарушение или состояние; подавление заболевания, нарушения или состояния, например, замедление его развития; и облегчение заболевания, нарушения или состояния, например, вызывание регрессии заболевания, нарушения и/или состояния. Осуществление лечения заболевания, нарушения или состояния может включать ослабление по меньшей мере одного симптома конкретного заболевания, нарушения или состояния, даже если лежащая в первопрочине патофизиология не затронута, такое как осуществление лечения

боли у субъекта путем введения обезболивающего средства, даже если такое средство не лечит причину боли.

**[0175]** При использовании в данном документе термин «мишень» означает участок, с которым связываются ARCS, FCB и/или CLM. Мишень может быть либо *in vivo*, либо *in vitro*. В определенных вариантах осуществления мишенью могут быть раковые клетки, обнаруживаемые при формах лейкемии или опухолях (например, опухолях головного мозга, легкого (мелкоклеточный рак и немелкоклеточный рак), яичников, предстательной железы, молочной железы и толстой кишки, а также других карциномах и саркомах). Мишень может представлять собой тип ткани, например, нервную ткань, кишечную ткань, ткань поджелудочной железы, печени, почки, предстательной железы, яичника, легкого, костного мозга или ткань молочной железы.

**[0176]** «Клетками-мишенями», которые могут служить в качестве мишени для терапевтического конъюгата, обычно являются клетки животных, например, клетки млекопитающих. Способ по настоящему изобретению можно применять для модификации клеточной функции живых клеток *in vitro*, т. е. в клеточной культуре, или *in vivo*, в которых клетки образуют часть ткани животного или иным образом существуют в ней. Таким образом, клетки-мишени могут включать, например, клетки крови, клетки лимфатической ткани, клетки, выстилающие пищеварительный канал, такие как слизистой оболочки рта и глотки, клетки, образующие ворсинки тонкой кишки, клетки, выстилающие толстую кишку, клетки, выстилающие дыхательную систему (носовые ходы/легкие) животного (с которыми может происходить контакт при вдыхании субъектом), кожные/эпидермальные клетки, клетки влагалища и прямой кишки, клетки внутренних органов, в том числе клетки плаценты и так называемый гематоэнцефалический барьер и т. д.

**[0177]** Термин «терапевтический эффект» является принятым в данной области техники и означает местный или системный эффект у животных, в частности, млекопитающих и, более конкретно, у людей, вызываемый фармакологически активным веществом. Таким образом, термин означает любое вещество, предназначенное для применения в диагностике, способе лечения, смягчении последствий, лечении или предупреждении заболеваний или для

улучшения желаемого физического или умственного развития и состояний у животного или человека.

**[0178]** Термин «модуляция» является принятым в данной области техники и означает положительную регуляцию (т. е. активацию или стимуляцию), отрицательную регуляцию (т. е. ингибирование или подавление) ответа или оба из них в комбинации или по отдельности.

**[0179]** «Парентеральное введение», используемое в данном документе, означает введение любым способом, отличным от введения через желудочно-кишечный тракт (энтерального) или неинвазивными местными путями. Например, парентеральное введение может включать введение пациенту внутривенно, внутрискожно, внутривбрюшинно, внутривплевально, внутривтрахеально, внутривкостно, интравцеребрально, интравтекально, внутримышечно, подкожно, субконъюнктивально, посредством инъекции и посредством инфузии.

**[0180]** «Местное введение», используемое в данном документе, означает неинвазивное введение на кожу, в отверстия или на слизистую оболочку. Местные введения можно осуществлять локально, т. е. они способны обеспечивать локальный эффект в области применения без системного воздействия. Составы для местного применения могут обеспечивать системное действие посредством адсорбции в кровотоке индивидуума. Местное введение может включать без ограничения кожное и чрескожное введение, транскбукальное введение, интраназальное введение, интравагинальное введение, интравезикальное введение, офтальмологическое введение и ректальное введение.

**[0181]** «Энтеральное введение», используемое в данном документе, означает введение посредством всасывания через желудочно-кишечный тракт. Энтеральное введение может включать пероральное и подъязычное введение, введение в желудок или ректальное введение.

**[0182]** «Легочное введение», используемое в данном документе, означает введение в легкие посредством ингаляции или эндотрахеального введения. Используемый в данном документе термин «ингаляция» означает поступление воздуха в альвеолы. Поступление в организм воздуха может происходить через рот или нос.

**[0183]** Термины «достаточный» и «эффективный», используемые в данном документе взаимозаменяемо, означают количество (например, массу, объем, дозирование, концентрацию и/или период времени), необходимое для достижения одного или более желаемых результатов. «Терапевтически эффективное количество» представляет собой по меньшей мере минимальную концентрацию, необходимую для воздействия на измеримое улучшение или предотвращение по меньшей мере одного симптома или конкретного состояния или нарушения, для достижения измеримого увеличения продолжительности жизни или для общего улучшения качества жизни пациента. Таким образом, терапевтически эффективное количество зависит от конкретной биологически активной молекулы и конкретного состояния или нарушения, подлежащего лечению. В данной области техники известны терапевтически эффективные количества многих активных средств, таких как антитела. Терапевтически эффективные количества соединений и композиций, описанных в данном документе, например, для лечения конкретных нарушений, могут быть определены с помощью методик, общеизвестных специалисту в данной области техники, например, врачу.

**[0184]** Термин «пролекарство» означает средство, представляющее собой нуклеиновую кислоту или белок, который превращается в биологически активную форму *in vitro* и/или *in vivo*. Пролекарства могут быть полезны, потому что в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное соединение. Например, пролекарство может являться биодоступным при пероральном введении, тогда как исходное соединение не является таковым. Пролекарство также может характеризоваться улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. Пролекарство может быть преобразовано в исходное лекарственное средство посредством различных механизмов, в том числе ферментативных процессов и метаболического гидролиза. Harper, N.J. (1962) Drug Latentiation в Jucker, ed. *Progress in Drug Research*, 4:221-294; Morozowich et al. (1977) Application of Physical Organic Principles to Prodrug Design в E. B. Roche ed. *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, APhA; Acad. Pharm. Sci.; E. B. Roche, ed. (1977) *Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application*, APhA; H. Bundgaard, ed. (1985) *Design of Prodrugs*, Elsevier; Wang et al. (1999) Prodrug approaches to the improved delivery of

peptide drug, *Curr. Pharm. Design.* 5(4):265—287; Pauletti et al. (1997) Improvement in peptide bioavailability: Peptidomimetics and Prodrug Strategies, *Adv. Drug. Delivery Rev.* 27:235—256; Mizen et al. (1998). The Use of Esters as Prodrugs for Oral Delivery of  $\beta$ -Lactam antibiotics, *Pharm. Biotech.* 11:345—365; Gagnault et al. (1996) Designing Prodrugs and Bioprecursors I. Carrier Prodrugs, *Pract. Med. Chem.* 671-696; M. Asgharnejad (2000). Improving Oral Drug Transport Via Prodrugs, в G. L. Amidon, P. I. Lee and E. M. Topp, Eds., *Transport Processes in Pharmaceutical Systems*, Marcell Dekker, cc. 185—218; Balant et al. (1990) Prodrugs for the improvement of drug absorption via different routes of administration, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 15(2): 143—53; Balimane and Sinko (1999). Involvement of multiple transporters in the oral absorption of nucleoside analogs, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 39(1—3):183—209; Browne (1997). Fosphenytoin (Cerebyx), *Clin. Neuropharmacol.* 20(1): 1—12; Bundgaard (1979). Bioreversible derivatization of drugs--principle and applicability to improve the therapeutic effects of drugs, *Arch. Pharm. Chemi.* 86(1): 1—39; H. Bundgaard, ed. (1985) *Design of Prodrugs*, New York: Elsevier; Fleisher et al. (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs, *Adv. Drug Delivery Rev.* 19(2): 115—130; Fleisher et al. (1985) Design of prodrugs for improved gastrointestinal absorption by intestinal enzyme targeting, *Methods Enzymol.* 112: 360—81; Farquhar D, et al. (1983) Biologically Reversible Phosphate-Protective Groups, *J. Pharm. Sci.*, 72(3): 324—325; Han, H.K. et al. (2000) Targeted prodrug design to optimize drug delivery, *AAPS PharmSci.*, 2(1): E6; Sadzuka Y. (2000) Effective prodrug liposome and conversion to active metabolite, *Curr. Drug Metab.*, 1(1):31—48; D.M. Lambert (2000) Rationale and applications of lipids as prodrug carriers, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 11 Suppl. 2:S15—27; Wang, W. et al. (1999) Prodrug approaches to the improved delivery of peptide drugs. *Curr. Pharm. Des.*, 5(4):265—87.

**[0185]** Термин «фармацевтически приемлемый» используемый в данном документе, означает соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые, в пределах объема тщательной медицинской оценки, являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с приемлемым соотношением польза/риск, в соответствии с рекомендациями таких агентств, как Управление по санитарному



надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. При использовании в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает все компоненты фармацевтического состава, которые облегчают доставку композиции *in vivo*. Фармацевтически приемлемые носители включают без ограничения разбавители, консерванты, связующие, смазывающие вещества, разрыхлители, вещества, способствующие набуханию, наполнители, стабилизаторы и их комбинации.

**[0186]** При использовании в данном документе термин «молекулярная масса» обычно означает массу или среднюю массу материала. В случае полимера или олигомера молекулярная масса может означать относительную среднюю длину цепи или относительную массу цепи блочного полимера. На практике молекулярная масса полимеров и олигомеров может быть оценена или охарактеризована различными способами, в том числе с помощью гель-проникающей хроматографии (GPC) или капиллярной вискозиметрии. Значения молекулярной массы GPC указываются в качестве средневзвешенной молекулярной массы ( $M_w$ ), а не среднечисловой молекулярной массы ( $M_n$ ). Капиллярная вискозиметрия обеспечивает возможность оценить молекулярную массу как характеристическую вязкость, определенную для разбавленного раствора полимера с применением конкретного набора условий концентрации, температуры и растворителя.

**[0187]** Термин «малая молекула», используемый в данном документе, обычно означает органическую молекулу с молекулярной массой менее 2000 г/моль, менее 1500 г/моль, менее 1000 г/моль, менее 800 г/моль или менее 500 г/моль. Малые молекулы являются неполимерными и/или неолигомерными.

**[0188]** Термин «алкил» означает радикал насыщенных алифатических групп, в том числе алкильных групп с прямой цепью, алкильных групп с разветвленной цепью, циклоалкильных (алициклических) групп, алкилзамещенных циклоалкильных групп и циклоалкилзамещенных алкильных групп.

**[0189]** В некоторых вариантах осуществления алкил с прямой или разветвленной цепью содержит 30 или менее атомов углерода в своем остове (например,  $C_1$ — $C_{30}$  для прямых цепей,  $C_3$ — $C_{30}$  для разветвленных цепей), 20 или менее, 12 или менее, или 7 или менее. Аналогично, в некоторых вариантах

осуществления циклоалкилы содержат от 3 до 10 атомов углерода в своей кольцевой структуре, например, содержат 5, 6 или 7 атомов углерода в кольцевой структуре. Подразумевается, что термин «алкил» (или «низший алкил»), используемый в данном описании, примерах и формуле изобретения, включает как «незамещенные алкилы», так и «замещенные алкилы», последний из которых означает алкильные фрагменты, содержащие один или более заместителей, замещающих атом водорода при одном или более атомов углерода углеводородного остова. Такие заместители включают без исключения галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

**[0190]** Если количество атомов углерода не указано иным образом, термин «низший алкил», используемый в данном документе, означает алкильную группу, определенную выше, но содержащую от одного до десяти атомов углерода или от одного до шести атомов углерода в своей структуре остова. Подобным образом, «низший алкенил» и «низший алкинил» характеризуются одинаковой длиной цепи. На протяжении данной заявки предпочтительными алкильными группами являются низшие алкилы. В некоторых вариантах осуществления заместитель, обозначенный в данном документе как алкил, представляет собой низший алкил.

**[0191]** Специалистам в данной области техники будет понятно, что фрагменты, замещенные в углеводородной цепи, сами могут быть замещены, если необходимо. Например, заместители замещенного алкила могут включать галоген, гидроксил, нитро, тиолы, амино, азидо, имино, амидо, фосфорил (в том числе фосфонат и фосфинат), сульфонил (в том числе сульфат, сульфонамидо, сульфоамид и сульфонат) и силильные группы, а также простые эфиры, алкилтиогруппы, карбонилы (в том числе кетоны, альдегиды, карбоксилаты и сложные эфиры),  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$  и т. д. Циклоалкилы могут быть замещены таким же образом.

**[0192]** Термин «гетероалкил», используемый в данном документе, означает прямоцепочечные или разветвленные или циклические углеродсодержащие

радикалы или их комбинации, содержащие по меньшей мере один гетероатом. Подходящие гетероатомы включают без ограничения O, N, Si, P, Se, B и S, где атомы фосфора и серы необязательно окислены, и гетероатом азота необязательно кватернизирован. Гетероалкилы могут быть замещены, как определено выше для алкильных групп.

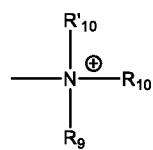
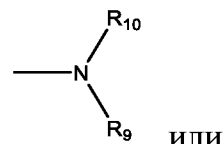
**[0193]** Термин «алкилтио» означает алкильную группу, определенную выше, к которой присоединен радикал серы. В некоторых вариантах осуществления фрагмент «алкилтио» представлен одним из -S-алкила, -S-алкенила и -S-алкинила. Типичные алкилтиогруппы включают метилтио и этилтио. Термин «алкилтио» также охватывает циклоалкильные группы, алкеновые и циклоалкеновые группы и алкиновые группы. «Арилтио» означает арильную или гетероарильную группу. Алкилтиогруппы могут быть замещены, как определено выше для алкильных групп.

**[0194]** Термины «алкенил» и «алкинил» означают ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь соответственно.

**[0195]** При использовании в данном документе термины «алкоксил» или «алкокси» означают алкильную группу, определенную выше, к которой присоединен кислородный радикал. Типичные алкоксильные группы включают метокси, этокси, пропилокси и трет-бутокси. «Простой эфир» представляет собой два углеводорода, ковалентно связанных посредством атома кислорода. Соответственно, заместитель алкила, который образует из такого алкила простой эфир, представляет собой или напоминает алкоксил, такой как таковой, который может быть представлен одним из -O-алкила, -O-алкенила и -O-алкинила. Арокси может быть представлен как -O-арил или O-гетероарил, где арил и гетероарил определены ниже. Алкокси- и ароксигруппы могут быть замещены, как описано выше для алкила.

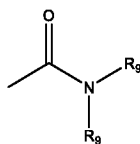
**[0196]** Термины «амин» и «амино» являются общепринятыми в данной области техники и означают как незамещенные, так и замещенные амины, например,

фрагмент, который может быть представлен общей формулой:



, где каждый из  $R_9$ ,  $R_{10}$  и  $R'_{10}$  независимо представляет собой атом водорода, алкил, алкенил,  $-(CH_2)_m-R_8$  или  $R_9$  и  $R_{10}$ , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре;  $R_8$  представляет собой арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл или полицикл; и  $m$  равняется нулю или целому числу в диапазоне от 1 до 8. В некоторых вариантах осуществления только один из  $R_9$  или  $R_{10}$  может представлять собой карбонил, например,  $R_9$ ,  $R_{10}$  и атом азота вместе не образуют имид. В других вариантах осуществления термин «амин» не включает амиды, например, где один из  $R_9$  и  $R_{10}$  представляет собой карбонил. В дополнительных вариантах осуществления каждый из  $R_9$  и  $R_{10}$  (и необязательно  $R'_{10}$ ) независимо представляет собой атом водорода, алкил или циклоалкил, алкенил, или циклоалкенил, или алкинил. Таким образом, при использовании в данном документе термин «алкиламин» означает аминогруппу, определенную выше, содержащую присоединенный к ней замещенный (как описано выше для алкила) или незамещенный алкил, т. е. по меньшей мере один из  $R_9$  и  $R_{10}$  представляет собой алкильную группу.

**[0197]** Термин «амидо» является общепринятым в данной области техники как амино-замещенный карбонил и включает фрагмент, который может быть



представлен общей формулой: , где  $R_9$  и  $R_{10}$  определены выше.

**[0198]** «Арил», используемый в данном документе, означает  $C_5$ — $C_{10}$ -членные ароматические, гетероциклические, конденсированные ароматические, конденсированные гетероциклические, биароматические или бигетероциклические кольцевые системы. В широком смысле «арил», используемый в данном документе, включает 5-, 6-, 7-, 8-, 9- и 10-членные ароматические группы с одним кольцом, которые могут включать от нуля до четырех гетероатомов, например, бензол,

пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, триазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т. д. Данные арильные группы, содержащие гетероатомы в кольцевой структуре, также могут называться «арильными гетероциклами» или «гетероароматическими соединениями». Ароматическое кольцо может быть замещено в одном или более положениях кольца одним или более заместителями, в том числе без ограничения галогеном, азидом, алкилом, аралкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, гидроксилом, алкоксилем, амином (или кватернизованным амином), нитро, сульфгидрилом, имином, амидом, фосфонатом, фосфинатом, карбонилем, карбоксилем, силилом, простым эфиром, алкилтио, сульфонилом, сульфонамидом, кетоном, альдегидом, сложным эфиром, гетероциклилом, ароматическими или гетероароматическими фрагментами,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ; и их комбинациями.

**[0199]** Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец (т. е. «конденсированных колец»), где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другое циклическое кольцо или кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы и/или гетероциклы. Примеры гетероциклических колец включают без ограничения бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридилил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-

пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиазинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадазинил, 1,2,3-тиадазолил, 1,2,4-тиадазолил, 1,2,5-тиадазолил, 1,3,4-тиадазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил и ксантенил. Одно или более колец могут быть замещены, как определено выше для «арила».

**[0200]** Термин «аралкил», используемый в данном документе, означает алкильную группу, замещенную арильной группой (например, ароматической или гетероароматической группой).

**[0201]** Термин «карбоцикл», используемый в данном документе, означает ароматическое или неароматическое кольцо, в котором каждый атом кольца представляет собой атом углерода.

**[0202]** «Гетероцикл» или «гетероциклический», используемый в данном документе, означает циклический радикал, присоединенный посредством атома углерода или азота в кольцо моноциклического или бициклического кольца, содержащего 3—10 атомов в кольце и предпочтительно от 5 до 6 атомов в кольце, состоящего из атомов углерода и от одного до четырех гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из атома кислорода не в составе пероксида, атома серы и N(Y), где Y отсутствует или представляет собой H, O, (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)алкил, фенил или бензил, и необязательно содержащего 1—3 двойных связей и необязательно замещенного одним или более заместителями. Примеры гетероциклического кольца включают без ограничения бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил,

имидазолинил, имидазолил, 1*H*-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3*H*-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридилил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксепанил, оксетанил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридоксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2*H*-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4*H*-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6*H*-1,2,5-тиадазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил и ксантенил. Гетероциклические группы необязательно могут быть замещены одним или более заместителями в одном или более положениях, как определено выше для алкила и арила, например, галогеном, алкилом, аралкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, гидроксилом, амино, нитро, сульфгидрилом, имино, амидо, фосфатом, фосфонатом, фосфинатом, карбониллом, карбоксиллом, силилом, простым эфиром, алкилтио, сульфонилом, кетоном, альдегидом, сложным эфиром, гетероциклилом, ароматическим или гетероароматическим фрагментом, -CF<sub>3</sub> и -CN.

**[0203]** Термин «карбонил» является общепринятым в данной области техники и включает такие фрагменты, которые могут быть представлены общей

формулой:  $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{—X—R}_{11}$  или  $\text{—X—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{—R}'_{11}$ , где X представляет собой связь или представляет собой атом кислорода или серы, и R<sub>11</sub> представляет собой атом водорода, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил или алкинил, R'<sub>11</sub> представляет собой атом водорода, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил или алкинил. Если X представляет собой атом кислорода, и R<sub>11</sub> или R'<sub>11</sub> является отличным от атома

водорода, то формула представляет собой «сложный эфир». Если X представляет собой атом кислорода, и  $R_{11}$  определен выше, то данный фрагмент упоминается в данном документе как карбоксильная группа, и, в частности, если  $R_{11}$  представляет собой атом водорода, то формула представляет собой «карбоновую кислоту». Если X представляет собой атом кислорода, и  $R'_{11}$  представляет собой атом водорода, то формула представляет собой «формиат». В общем, если атом кислорода формуле выше заменен на атом серы, то формула представляет собой «тиокарбонильную» группу. Если X представляет собой атом серы, и  $R_{11}$  или  $R'_{11}$  является отличным от атома водорода, то формула представляет собой «сложный тиоэфир». Если X представляет собой атом серы, и  $R_{11}$  представляет собой атом водорода, то формула представляет собой «тиокарбоновую кислоту». Если X представляет собой атом серы, и  $R'_{11}$  представляет собой атом водорода, то формула представляет собой «тиоформиат». С другой стороны, если X представляет собой связь, и  $R_{11}$  является отличным от атома водорода, то формула выше представляет собой «кетоновую» группу. Если X представляет собой связь, и  $R_{11}$  представляет собой атом водорода, то формула выше представляет собой «альдегидную» группу.

**[0204]** При использовании в данном документе термин «сложный моноэфир» означает аналог дикарбоновой кислоты, в котором одна из карбоновых кислот функционализирована в качестве сложного эфира, и другая карбоновая кислота представляет собой свободную карбоновую кислоту или соль карбоновой кислоты. Примеры сложных моноэфиров включают без ограничения сложные моноэфиры янтарной кислоты, глутаровой кислоты, адипиновой кислоты, субериновой кислоты, себаценовой кислоты, азелаиновой кислоты, щавелевой кислоты и малеиновой кислоты.

**[0205]** При использовании в данном документе термин «гетероатом» означает атом любого элемента, отличного от атома углерода или водорода. Примерами гетероатомов являются бор, азот, кислород, фосфор, сера и селен. Другие гетероатомы включают кремний и мышьяк.

**[0206]** При использовании в данном документе термин «нитро» означает  $\text{NO}_2$ ; термин «галоген» обозначает  $\text{-F}$ ,  $\text{-Cl}$ ,  $\text{-Br}$  или  $\text{-I}$ ; термин «сульфгидрил» означает  $\text{-SH}$ ; термин «гидроксил» означает  $\text{-OH}$ ; и термин «сульфонил» означает -



SO<sub>2</sub>-.

**[0207]** При использовании в данном документе термин «замещенный» означает все допустимые заместители соединений, описанных в данном документе. В самом широком смысле допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают без ограничения атомы галогена, гидроксильные группы или любые другие органические группы, содержащие любое количество атомов углерода, предпочтительно 1—14 атомов углерода, и необязательно включают один или более гетероатомов, таких как кислород, сера или азот, расположенных в формате линейных, разветвленных или циклических структур. Типичные заместители включают алкильную, замещенную алкильную, алкенильную, замещенную алкенильную, алкинильную, замещенную алкинильную, фенильную, замещенную фенильную, арильную, замещенную арильную, гетероарильную, замещенную гетероарильную, галогеновую, гидроксильную, алкокси, замещенную алкокси, фенокси, замещенную фенокси, арокси, замещенную арокси, алкилтио, замещенную алкилтио, фенилтио, замещенную фенилтио, арилтио, замещенную арилтио, циано, изоциано, замещенную изоциано, карбонильную, замещенную карбонильную, карбоксильную, замещенную карбоксильную, амино, замещенную амино, амидо, замещенную амидо, сульфонильную, замещенную сульфонильную, сульфоновокислотную, фосфорильную, замещенную фосфорильную, фосфонильную, замещенную фосфонильную, полиарильную, замещенную полиарильную, циклическую C<sub>3</sub>—C<sub>20</sub>, замещенную циклическую C<sub>3</sub>—C<sub>20</sub>, гетероциклическую, замещенную гетероциклическую, аминокислотную, пептидную и полипептидную группы.

**[0208]** Гетероатомы, такие как азот, могут иметь заместители, представляющие собой атом водорода, и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые соответствуют валентности гетероатомов. Понятно, что «замещение» или «замещенный» включает неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение обеспечивает получение

стабильного соединения, т. е. соединения, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация или отщепление.

**[0209]** В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают, например, таковые, описанные в данном документе. Допустимые заместители могут представлять собой один или более, и являться одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Гетероатомы, такие как азот, могут иметь заместители, представляющие собой атом водорода, и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые соответствуют валентности гетероатомов.

**[0210]** В различных вариантах осуществления заместитель выбран из алкокси, арилокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, аминоксидина, арила, арилалкила, карбамата, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, формила, галогена, галогеналкила, гетероарилалкила, гетероциклила, гидроксидина, кетона, нитро, фосфата, сульфида, сульфидина, сульфонила, сульфоновой кислоты, сульфонамида и тиокетона, каждый из которых необязательно замещен одним или более подходящими заместителями. В некоторых вариантах осуществления заместитель выбран из алкокси, арилокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, аминоксидина, арила, арилалкила, карбамата, карбокси, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, формила, галогеналкила, гетероарилалкила, гетероциклила, кетона, фосфата, сульфида, сульфидина, сульфонила, сульфоновой кислоты, сульфонамида и тиокетона, где каждый из алкокси, арилокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, аминоксидина, арила, арилалкила, карбамата, карбокси, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, формила, галогеналкила, гетероарилалкила, гетероциклила, кетона, фосфата, сульфида, сульфидина, сульфонила, сульфоновой кислоты, сульфонамида и тиокетона могут быть дополнительно замещены одним или более подходящими заместителями.

**[0211]** Примеры заместителей включают без ограничения галоген, азид,

алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, тиокетон, сложный эфир, гетероцикл,  $-\text{CN}$ , арил, арилокси, пергалогеналкокси, аралкокси, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилалкил, гетероаралкокси, азидо, алкилтио, оксо, ацилалкил, сложные карбоксиэфиры, карбоксамидо, ацилокси, аминоксил, алкиламиноарил, алкиларил, алкиламиноалкил, алкоксиарил, ариламино, аралкиламино, алкилсульфонил, карбоксамидоалкиларил, карбоксамидоарил, гидроксиалкил, галогеналкил, алкиламиноалкилкарбокси, аминоксидоалкил, циано, алкоксиалкил, пергалогеналкил, арилалкилоксиалкил и т. д. В некоторых вариантах осуществления заместитель выбран из циано, галогена, гидроксила и нитро.

**[0212]** Термины «полипептид», «пептид» и «белок» обычно означают полимер из аминокислотных остатков. При использовании в данном документе данный термин также означает аминокислотные полимеры, в которых одна или более аминокислот являются химическими аналогами или модифицированными производными соответствующих встречающихся в природе аминокислот. Термин «белок», который обычно используется в данном документе, означает полимер аминокислот, связанных друг с другом посредством пептидных связей с образованием полипептида, длина цепи которого является достаточной для образования третичной и/или четвертичной структуры. Термин «белок» по определению исключает малые пептиды; у малых пептидов отсутствует необходимая структура высшего порядка, необходимая для того, чтобы считаться белком.

**[0213]** «Функциональный фрагмент» белка, полипептида или нуклеиновой кислоты представляет собой белок, полипептид или нуклеиновую кислоту, последовательность которого не идентична полноразмерному белку, полипептиду или нуклеиновой кислоте, но сохраняет по меньшей мере одну функцию полноразмерного белка, полипептида или нуклеиновой кислоты. Функциональный фрагмент может содержать больше, меньше или такое же количество остатков, что и соответствующая нативная молекула, и/или может содержать одну или более

аминокислотных или нуклеотидных замен. Способы определения функции нуклеиновой кислоты (например, кодирующей функции, способности гибридизоваться с другой нуклеиновой кислотой) являются общеизвестными в данной области техники. Аналогичным образом, общеизвестными являются способы определения функции белка. Например, ДНК-связывающая функция полипептида может быть определена, например, с помощью анализа степени его связывания с мембранным фильтром, анализа изменения электрофоретической подвижности или анализа иммунопреципитации. Расщепление ДНК можно оценить с помощью гель-электрофореза. Способность белка взаимодействовать с другим белком можно определить, например, с помощью анализа коиммунопреципитации, двухгибридного анализа или комплементации, например, генетической или биохимической. См., например, Fields *et al.* (1989) *Nature* 340:245—246; Патент США № 5585245 и PCT WO 98/44350.

**[0214]** Термин «фармацевтически приемлемый противоион» означает фармацевтически приемлемый анион или катион. В различных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый противоион представляет собой фармацевтически приемлемый ион. Например, фармацевтически приемлемый противоион выбран из цитрата, малата, ацетата, оксалата, хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, бисульфата, фосфата, кислого фосфата, изоникотината, ацетата, лактата, салицилата, тартрата, олеата, танната, пантотената, битартрата, аскорбата, сукцината, малеата, гентизината, фумарата, глюконата, глюкароната, сахара, формиата, бензоата, глутамата, метансульфоната, этансульфоната, бензолсульфоната, п-толуолсульфоната и памоата (т. е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоата)). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый противоион выбран из хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, бисульфата, фосфата, кислого фосфата, цитрата, малата, ацетата, оксалата, ацетата и лактата. В конкретных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый противоион выбран из хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, бисульфата и фосфата.

**[0215]** Термин «фармацевтически приемлемая(приемлемые) соль(соли)» означает соли кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в

соединениях, применяемых в композициях по настоящему изобретению. Соединения, включенные в композиции по настоящему изобретению, которые являются основными по своей природе, способны образовывать широкий спектр солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно применять для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты таких основных соединений, представляют собой таковые, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, т. е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, в том числе без ограничения сульфатную, цитратную, малатную, ацетатную, оксалатную, хлоридную, бромидную, йодидную, нитратную, сульфатную, бисульфатную, фосфатную, кислофосфатную, изоникотинатную, ацетатную, лактатную, салицилатную, цитратную, тартратную, олеатную, таннатную, пантотенатную, битартратную, аскорбатную, сукцинатную, малеатную, гентизинатную, фумаратную, глюконатную, глюкаронатную, сахаратную, формиатную, бензоатную, глутаматную, метансульфонатную, этансульфонатную, бензолсульфонатную, п-толуолсульфонатную и памоатную (т. е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоатную)) соли. Соединения, включенные в композиции по настоящему изобретению, которые включают фрагмент амина, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами в дополнение к кислотам, упомянутым выше. Соединения, включенные в композиции по настоящему изобретению, которые являются кислыми по своей природе, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных или щелочноземельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа.

**[0216]** Если описанные в данном документе соединения получены в виде соли присоединения кислоты, то свободное основание можно получать путем подщелачивания раствора кислой соли. Если же продукт представляет собой свободное основание, то соль присоединения, в частности, фармацевтически приемлемую соль присоединения, можно получать путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии со стандартными процедурами получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области

техники известны различные методики синтеза, которые можно применять для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.

[0217] Фармацевтически приемлемая соль может быть получена из кислоты, выбранной из 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, уксусной кислоты, адипиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, камфорной кислоты, камфор-10-сульфоновой кислоты, каприновой кислоты (декановой кислоты), капроновой кислоты (гексановой кислоты), каприловой кислоты (октановой кислоты), угольной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламовой кислоты, додецилсерной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, глюкогептоновой кислоты, глюконовой кислоты, глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, изетионовой, изомасляной кислоты, молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, муциновой, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, олеиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памовой кислоты, пантотеновой, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, себаценовой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, винной кислоты, тиоциановой кислоты, толуолсульфоновой кислоты, трифторуксусной и ундециленовой кислоты.

[0218] При использовании в данном документе термин «анализ» означает последовательность действий, ассоциированных с сообщаемым результатом, которые могут включать без ограничения: посев клеток, подготовку тестируемого материала, заражение, лизис, анализ и расчет результатов.

**[0219]** При использовании в данном документе термин «обнаруживаемый ответ» означает возникновение или изменение сигнала, который прямо или опосредованно можно обнаружить либо посредством наблюдения, либо с помощью приборов. Как правило, обнаруживаемый ответ представляет собой появление сигнала, где флуорофор по своей природе является флуоресцентным и не вызывает изменения сигнала при связывании с ионом металла или биологическим соединением. В качестве альтернативы, обнаруживаемый ответ представляет собой оптический ответ, приводящий к изменению графиков распределения значений длины волны или интенсивности поглощения или флуоресценции, или к изменению светорассеяния, продолжительности флуоресценции, поляризации флуоресценции или комбинации вышеуказанных параметров. Другие обнаруживаемые ответы включают, например, хемилюминесценцию, фосфоресценцию, излучение радиоизотопов, магнитное притяжение и плотность электронов.

**[0220]** Следует понимать, что следующие примеры предназначены для иллюстрации, но не для ограничения настоящего изобретения. Различные другие примеры и модификации приведенного выше описания и примеров будут очевидны специалисту в данной области техники после прочтения настоящего изобретения без отступления от сути и объема настоящего изобретения, и предполагается, что все такие примеры или модификации включены в объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации и патенты, на которые имеются ссылки в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

## ПРИМЕРЫ

### Пример 1. Общий синтез ARCS

**[0221]** ARCS по настоящему изобретению может синтезировать специалист в данной области техники с применением общих принципов и методик химического синтеза. При рациональном подходе ARCS конструируют из их отдельных компонентов: средства для обеспечения терапевтического воздействия, необязательного линкера и средства для обеспечения ковалентной связи. Компоненты могут быть ковалентно связаны друг с другом посредством функциональных групп, как известно в данной области техники, где такие

функциональные группы могут присутствовать на компонентах или вводиться на компоненты с применением одной или более стадий. Функциональные группы, которые можно применять для ковалентного связывания компонентов вместе для получения ARCS, включают без ограничения гидроксильные, сульфгидрильные или аминогруппы. Конкретная часть различных компонентов, модифицированных для обеспечения ковалентной связи, выбрана таким образом, чтобы существенно не мешать желаемой активности связывания данных компонентов, например, для средства для обеспечения ковалентной связи, область, которая не влияет на активность ковалентного связывания, будет модифицирована таким образом, чтобы сохранялась достаточная степень желаемой активности. Если необходимо и/или желательно, для некоторых фрагментов компонентов можно вводить защитную группу с применением блокирующих групп, известных в данной области техники, см., например, Green & Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley & Sons) (1991).

[0222] В качестве альтернативы, ARCS можно получать с применением известных комбинаторных способов для получения больших библиотек ARCS, которые затем можно подвергать скринингу для идентификации молекулы, которая образует ковалентную связь с мишенью с желаемым фармакокинетическим профилем.

### **Пример 2. Общий синтез соединений от 1-1 до 1-172**

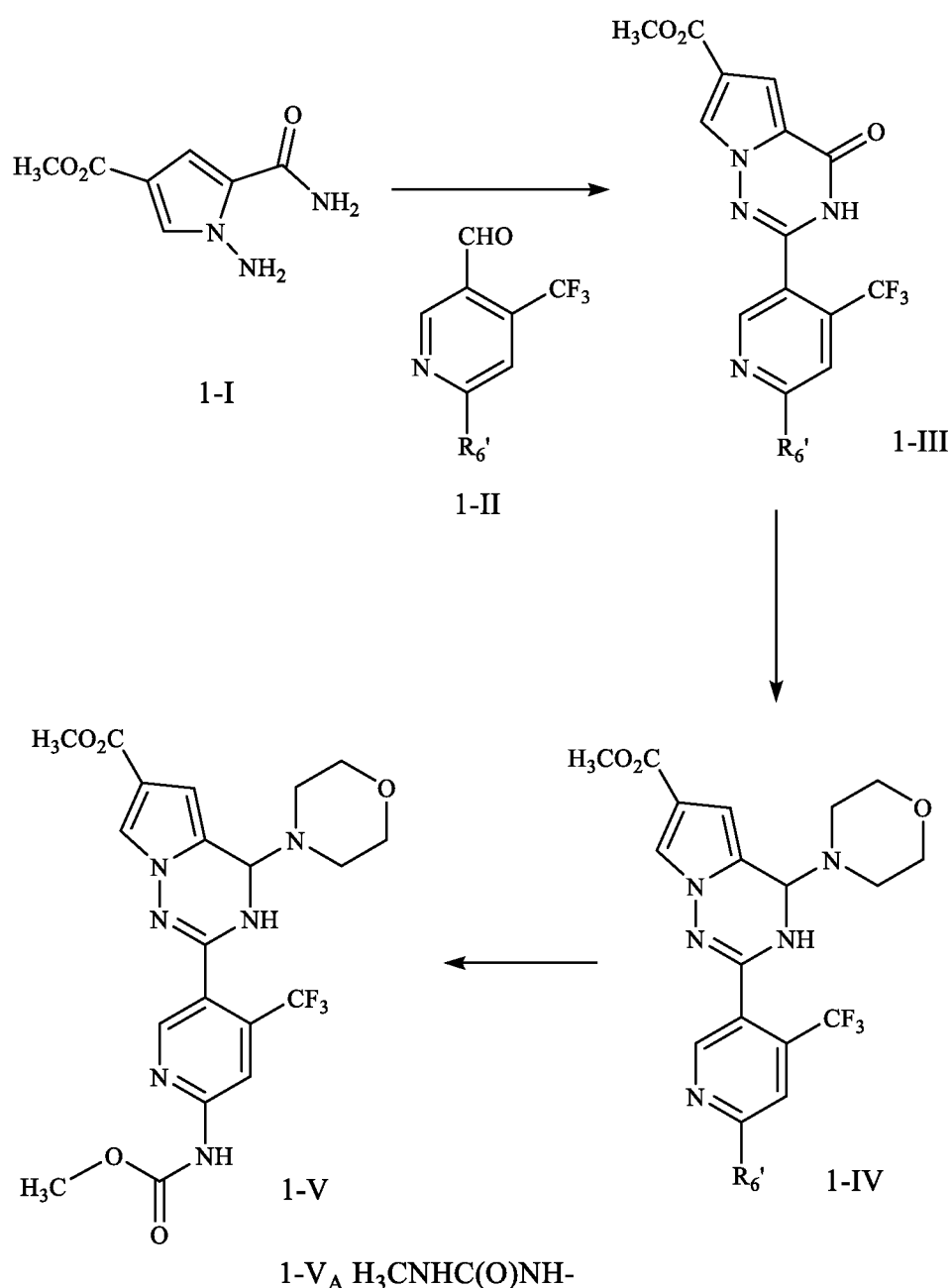
[0223] Соединения от 1-1 до 1-172 по настоящему изобретению может синтезировать специалист в данной области техники с применением общих принципов и методик химического синтеза. Химическая структура описана в примере 1 патента США № 9724352 В2, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0224] Соединение 1-IV, предшественник многих из соединений от 1-1 до 1-172, можно получать, как показано на схеме 1. Как описано в патенте США № 9724352, исходный пиррол (1-I) можно вводить в реакцию с альдегидом (1-II) с образованием промежуточного соединения (1-III). Морфолиновое соединение 1-IV можно образовывать путем восстановления соединения (1-III) с помощью оксихлорида фосфора с получением Cl-уходящей группы, которую затем могут



заменять путем добавления морфолина. Если  $R_6'$  в 1-IV представляет собой нитрогруппу, ее можно восстанавливать до соответствующей группы  $NH_2$  путем взаимодействия с  $C/Pd$  в атмосфере  $H_2$ . Затем амин можно дополнительно подвергать реакции с соответствующим сложным эфиром (например, диметилкарбонатом) или активированным сложным эфиром (например, метилхлорформиатом) с образованием метилкарбамата соединения, или его можно подвергать реакции с изоцианатом (например, метил-изоцианатом) с получением соединения мочевины 1- $V_A$ .

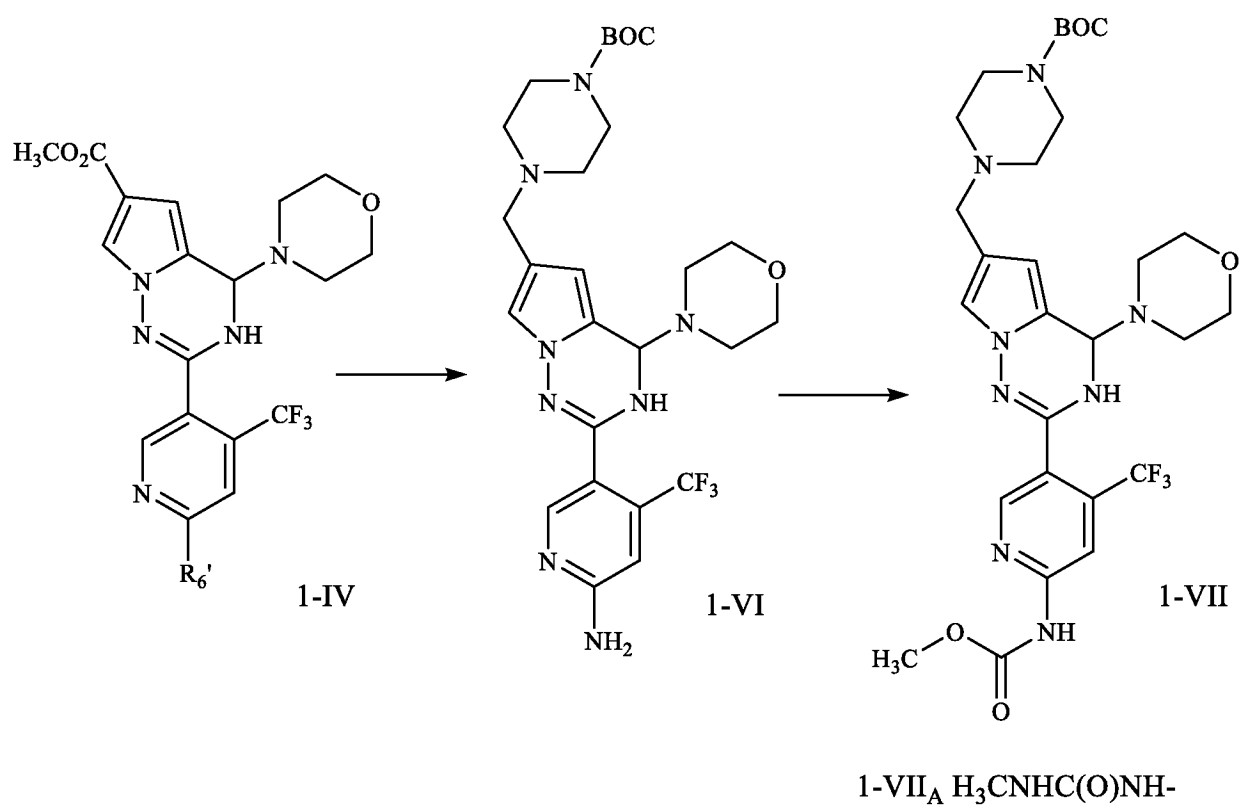
### Схема 1



[0225] Для получения соединений пиперазинила (например, соединения 1-

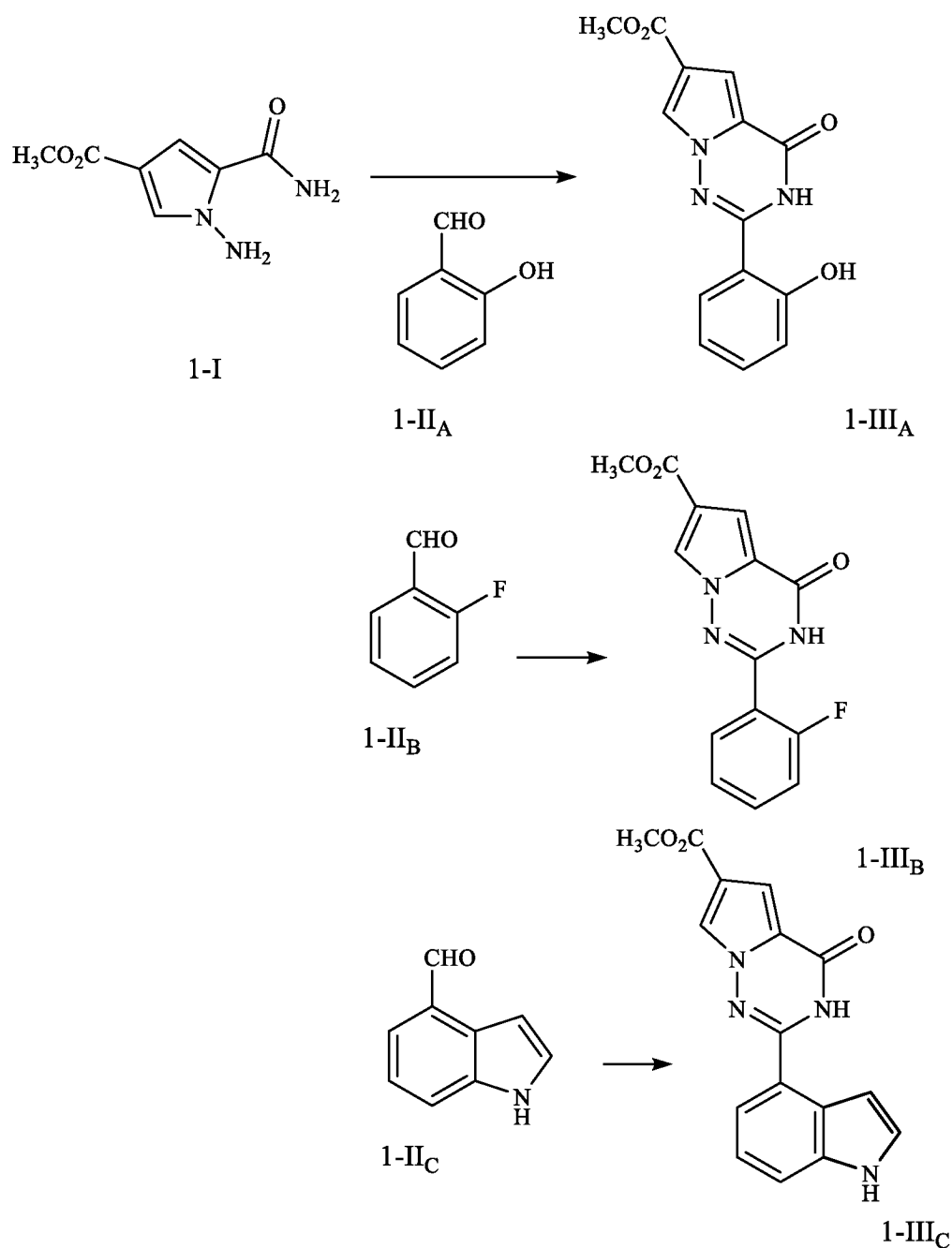
11 и соединения 1-12), может быть преимущественным модифицировать фрагмент сложного метилового эфира соединения 1-IV перед превращением  $R_6'$  в конечную группу  $R_6$ . Как отмечено выше, если  $R_6'$  в 1-IV представляет собой нитрогруппу, ее можно восстанавливать с помощью Pd/C в атмосфере  $H_2$  до соответствующей группы  $NH_2$ . Как показано на схеме 2, метиловый сложный эфир соединения 1-IV затем можно подвергать гидролизу (например, с помощью 2 М водного раствора NaOH в EtOH) и полученную кислоту подвергать взаимодействию с *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилатом (1-BOC-пиперазином) в присутствии основания (например,  $K_2CO_3$ ) с получением соединений BOC-пиперазина. Карбонильный фрагмент, оставшийся после присоединения пиперазина, затем можно восстанавливать (например, боран-диметилсульфид) с получением защищенного соединения пиперазина 1-VI. Как указано выше, аминогруппу соединения 1-VI можно дополнительно подвергать реакции с подходящим сложным эфиром (например, диметилкарбонатом) или активированным сложным эфиром (например, метилхлорформиатом) с образованием метилкарбамата соединения 1-V, или ее можно подвергать реакции с изоцианатом (например, метил-изоцианатом) с получением соединения мочевины 1-VII<sub>A</sub> (см., например, группы соединения 1-105 и соединения 1-106). Для аминогруппы соединения 1-VI также можно вводить защитную группу (не показана), если она является конечной желаемой группой (см. соединение 1-121). После добавления желаемой группы X защитную группу для аминогруппы можно удалять с получением конечного продукта. Например, для получения защитной группы N-ацетила в соединении 1-VI можно применять N-ацетилпиперазин вместо N-BOC-пиперазина. Затем для аминогруппы соединения 1-VI можно вводить защитную группу N-BOC, которая является более стабильной, чем N-ацетил. Затем соединение 1-VI можно модифицировать с помощью группы X и удалять N-BOC с получением конечной аминогруппы.

## Схема 2



[0226] Дополнительные исходные соединения 1-III<sub>A-C</sub> (см. соединения от 1-101 до 1-172) можно получать, как показано на схеме 3. Затем данные исходные соединения можно модифицировать, как описано в данном документе.

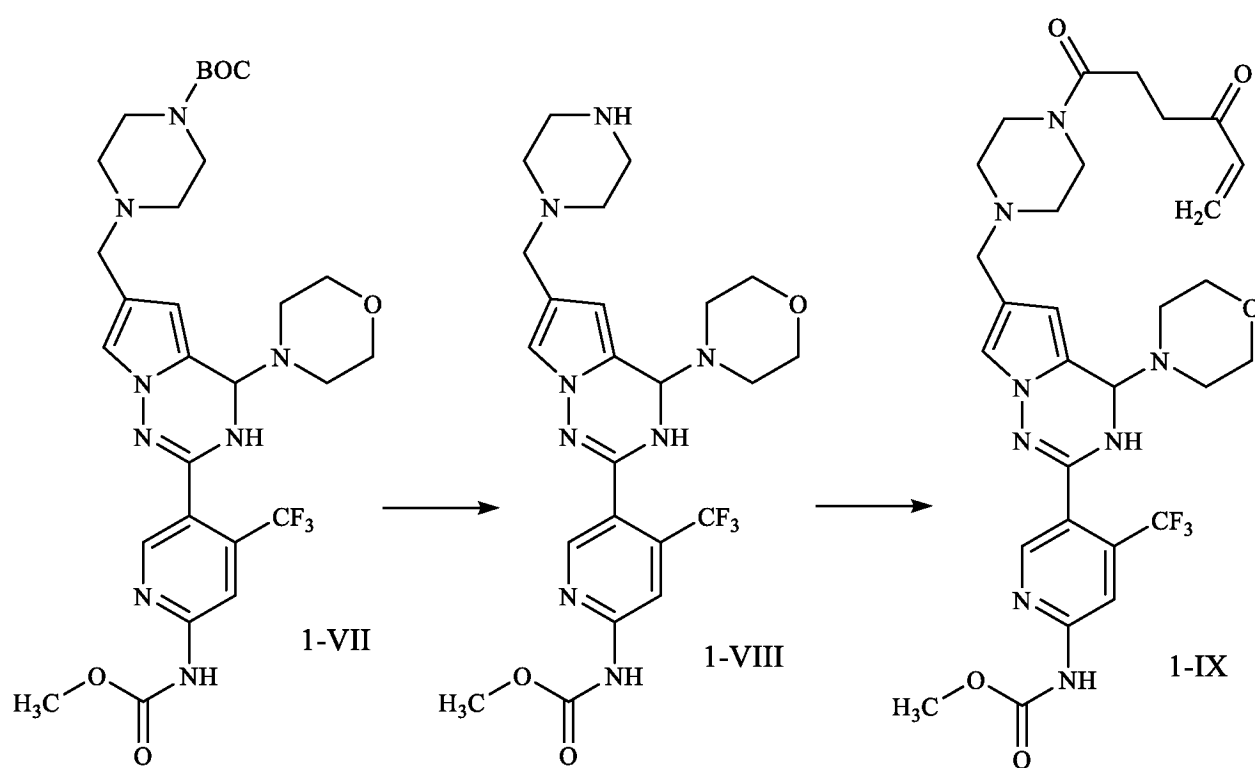
## Схема 3



[0227] Группы X в соответствии с настоящим изобретением (например, см. соединения от 1-101 до 1-172) можно присоединять, как показано на схеме 4. Защитную группу ВОС соединения 1-VII (или ацетил, указанный выше) можно удалять посредством кислотного гидролиза (например, HCl в метаноле) с получением соединения 1-VIII. Затем пиперазинильную группу соединения 1-VIII можно подвергать реакции с подходящим сложным эфиром (например, в случае 1-IX и 1-IX<sub>A</sub>, можно применять  $\text{CH}_2=\text{CHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$  или его кислоту или активированную кислоту) в присутствии основания (например,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  или

диметиламинопиридин) с получением конечного соединения 1-IX (соединение 1-101) или 1-IX<sub>A</sub> (соединение 1-105). Если группа X содержит фрагмент, который может вступать в реакцию в условиях образования амида, то можно применять защищенную группу X' (например, защищенный концевой амин), с которой затем удаляют защиту и которую модифицируют для получения конечного желаемого соединения (например, с концевого амина можно удалять защиту и затем его подвергать реакции с соответствующим сложным эфиром или кислотой с образованием конечного амида для X).

#### Схема 4



1-VII<sub>A</sub> H<sub>3</sub>CNHC(O)NH-

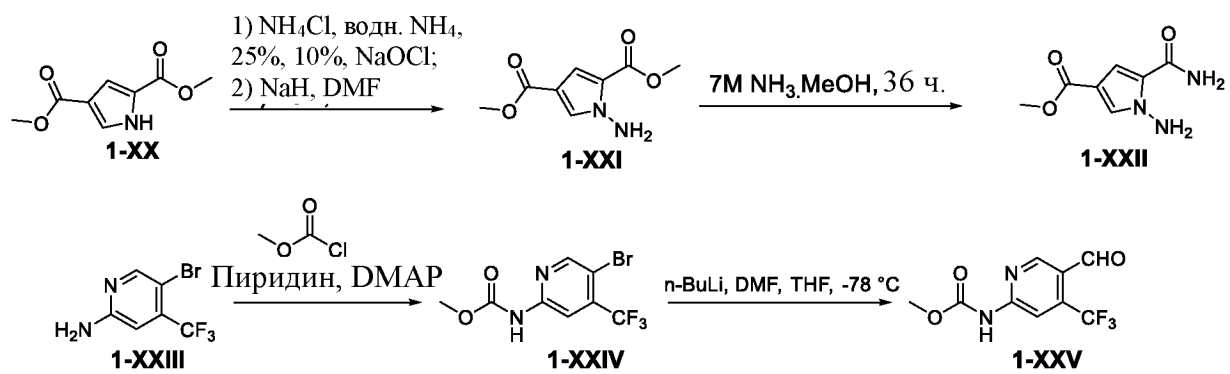
1-VIII<sub>A</sub> H<sub>3</sub>CNHC(O)NH-

1-IX<sub>A</sub> H<sub>3</sub>CNHC(O)NH-

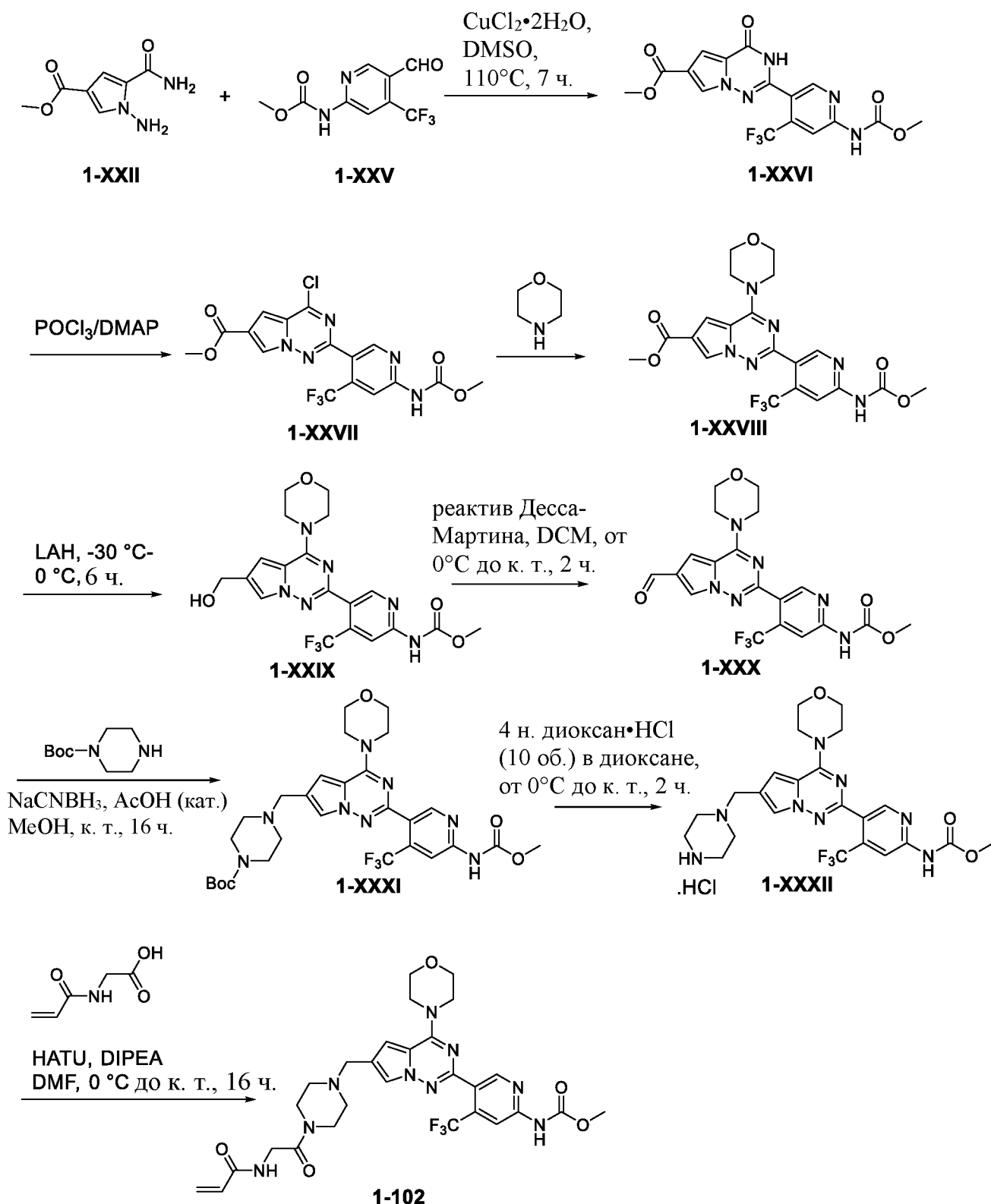
#### Пример 3. Синтез соединения 1-102

[0228] Соединения 1-XXII и соединения 1-XXV, которые являются промежуточными соединениями для многих из соединений от 1-101 до 1-172, можно получать, как показано на схеме 5. Соединения-предшественники 1-XXXII и 1-102 можно синтезировать, как показано на схеме 6. Остальные соединения можно синтезировать с помощью аналогичных способов.

## Схема 5



## Схема 6

**Пример 4. Общий способ скрининга ARCS**

[0229] ARCS по настоящему изобретению может синтезировать специалист в данной области техники с применением общих принципов и методик химического синтеза. В качестве альтернативы, ARCS можно получать с применением известных

комбинаторных способов для получения больших библиотек ARCS. ARCS по настоящему изобретению также можно синтезировать, как показано в примерах от 1 до 3. Затем ARCS, ковалентно связывающуюся с биологической мишенью клетки-мишени, можно подвергать скринингу с помощью анализа в геле, вестерн-блоттинга, ELISA, чипа на основе антител или анализа NanoBRET.

**Пример 5. Протокол трансфекции и считывания данных для скрининга NanoBRET в отношении ARCS**

**[0230]** Клеточные линии эмбриональной почки человека 293-Н (HEK 293, Gibco 293-Н, № 11631017) поддерживали в модифицированной по Дульбекко среде Игла, с высоким содержанием глюкозы, с добавлением пирувата (DMEM, Gibco, № 11995065) пополненной 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS, Gibco, № 10082147) и 1× пенициллином-стрептомицином (100× раствор, Gibco, № 15140148) при 37 °C и 5% CO<sub>2</sub> в насыщенном водой инкубаторе. Клетки подвергали действию трипсина с применением 0,05% или 0,25% раствора трипсин-EDTA (трипсин-EDTA, феноловый красный, Gibco, № 25200056 (0,25%) или № 25300054). Для культивирования клеток на протяжении ночи применяли среду Opti-MEM с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (среда Opti-MEM I с пониженным содержанием сыворотки, без фенолового красного, Gibco, № 11058021) для экспериментов со считыванием с помощью NanoBRET.

**[0231]** Клетки HEK293 культивировали соответствующим образом перед анализом. Среду из колбы с клетками удаляли посредством аспирации, промывали с помощью 1× PBS с последующей аспирацией, обрабатывали трипсином и обеспечивали отделение клеток от колбы. Трипсин нейтрализовали с применением среды для роста и клетки осаждали посредством центрифугирования при 200×g в течение 5 минут. Среду аспирировали и клетки ресуспендировали с получением суспензии отдельных клеток с применением Opti-MEM I, дополненной 10% FBS. Плотность клеток регулировали до 2×10<sup>5</sup>/мл в Opti-MEM I, дополненной 10% FBS, в стерильной конической пробирке. Клетки трансфицировали и аликвоты непосредственно распределяли в 96-луночный планшет для анализа NanoBRET на следующий день, и, следовательно, клетки культивировали в Opti-MEM в течение ночи. Клетки также трансфицировали в общей массе и переносили в 96-луночный



планшет с обеспечением прикрепления клеток к планшету в течение ночи, что обеспечивало возможность проводить исследования с вымыванием.

**[0232]** Комплексы липид:ДНК получали следующим образом:

**[0233]** Раствор ДНК с концентрацией 10 мкг/мл получали в Opti-MEM без сыворотки. Данный раствор содержал следующие соотношения носителя ДНК и ДНК, кодирующей NanoLuc, слитую с биологической мишенью. Для точного разбавления слитой с NanoLuc ДНК могут потребоваться стадии серийного разведения. В стерильную полистироловую тестовую пробирку добавляли по порядку следующие реагенты: 1 мл Opti-MEM без фенолового красного; 9,0 мкг/мл носителя ДНК; 1,0 мкг/мл слитой с NanoLuc ДНК (для некоторых мишеней количество является меньшим). Реагенты тщательно перемешивали.

**[0234]** Добавляли 30 мкл FuGENE HD на каждый мл смеси ДНК с образованием комплекса липид:ДНК. Соблюдали осторожность, чтобы FuGENE HD не касался пластиковой стороны пробирки, и его пипеткой вводили непосредственно в жидкость в пробирке. Полученное перемешивали путем пипетирования 5—10 раз и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут с обеспечением образования комплексов. Смешивали 1 часть (например, 1 мл) комплекса липид:ДНК с 20 частями (например, 20 мл) клеток НЕК293 в качестве суспензии при  $2 \times 10^5$ /мл и осторожно перемешивали путем пипетирования 5 раз в стерильной конической пробирке. Варианты трансфекции в больших или меньших объемах воспроизводили соответственно с применением данного соотношения. Переносили 100 мкл клеток + комплекс липид:ДНК в стерильный 96-луночный планшет, содержащий тканевую культуру (20000 клеток/лунка), и инкубировали в течение по меньшей мере 16 часов для обеспечения экспрессии. Клетки инкубировали в инкубаторе при 37°C + 5% CO<sub>2</sub> в течение >16 часов. Серийно разбавленный ингибитор или тестируемое соединение получали при 100-кратной конечной концентрации в 100% DMSO. Серийно разбавленный исходный раствор ингибитора получали в планшетах для ПЦР. Добавляли 1 мкл на лунку 100× серийно разбавленного ингибитора/тестируемого соединения к клеткам в 96-луночных планшетах, для которых обеспечивали кратковременную трансфекцию в течение ночи, и перемешивали путем постукивания по планшету рукой. Планшет

инкубировали в инкубаторе при 37°C + 5% CO<sub>2</sub> в течение ночи. Получали 1× раствор смеси субстратов (500× исходный раствор) и соответствующую концентрацию индикатора в Opti-Mem. Клетки промывали путем установки прибора для промывания планшетов на 96-луночный планшет, 5× в PBS, pH 7,4, с добавлением каждый раз 200 мкл PBS. Клетки инкубировали при 37°C в течение 2 часов. Добавляли 100 мкл раствора 1X субстрат-индикатор и осторожно встряхивали 96-луночный планшет для перемешивания. Планшет на планшет-ридере считывали каждый час в течение следующих 6 часов. Анализы связывания некоторых ARCS показаны ниже. Соединение 1-XXXII образовывало ковалентную связь с PI3-киназой от приблизительно 5% до 20%. ARCS, выбранная из группы, состоящей из соединений 1-101, 1-102, 1-113, 1-114, 1-119, 1-120, 1-125 и 1-126, образовывала ковалентную связь с PI3-киназой от приблизительно 80% до 100%. Соединения 1-171 и 1-172 образовывали ковалентную связь с PI3-киназой от приблизительно 50% до 80%. Обеспечивали ингибирование активности PI3-киназы соединением 1-XXXII на величину от приблизительно 5% до 20%. Обеспечивали ингибирование активности PI3-киназы с помощью ARCS, выбранной из группы, состоящей из соединений 1-101, 1-102, 1-113, 1-114, 1-119, 1-120, 1-125 и 1-126, на величину от приблизительно 80% до 100%. Обеспечивали ингибирование активности PI3-киназы соединениями 1-171 и 1-172 на величину от приблизительно 50% до 80%.

|         | Связывание |
|---------|------------|
| 1-XXXII | +          |
| 1-101   | +++        |
| 1-102   | +++        |
| 1-113   | +++        |
| 1-114   | +++        |
| 1-119   | +++        |
| 1-120   | +++        |
| 1-125   | +++        |
| 1-126   | +++        |
| 1-171   | ++         |
| 1-172   | ++         |

Процент ингибирования

|      |        |      |
|------|--------|------|
| +    | ++     | +++  |
| <20% | 50—80% | >80% |

## ЭКВИВАЛЕНТЫ И ОБЪЕМ ПРАВОВОЙ ЗАЩИТЫ

**[0235]** Специалисту в данной области техники будет очевидно, или он сможет определить с помощью не более чем стандартных экспериментов, множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления в соответствии с настоящим изобретением, описанным в данном документе. Предполагается, что объем настоящего изобретения не ограничен описанием выше, а вместо этого изложен в прилагаемой формуле изобретения.

**[0236]** В формуле изобретения формы единственного числа могут также включать множественное число, если иное не указано и не очевидно из контекста. Формула изобретения или разделы описания, которые включают «или» между одним или более членами группы, считаются выполненными, если один, более чем один или все члены группы присутствуют в данном продукте или способе, используются в них или другим образом имеют отношение к ним, если иное не указано и не очевидно из контекста. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых ровно один член группы присутствует в данном продукте или способе, используется в них или другим образом имеет отношение к ним. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых более чем один член группы или вся группа присутствуют в данном продукте или способе, используются в них или другим образом имеют отношение к ним.

**[0237]** Также следует отметить, что термин «содержащий» предусматривается как открытый и допускает, но не требует включения дополнительных элементов или этапов. Если в данном документе используется термин «предусматривающий», термин «состоящий из» также охватывается и раскрывается.

**[0238]** Если приведены диапазоны, конечные точки включены в них. Кроме того, следует понимать, что если иное не указано и не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, то значения, выраженные в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления настоящего изобретения, до десятой доли единицы нижнего предела диапазона, если в контексте явно не предусматривается иное.

**[0239]** Кроме того, следует понимать, что любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, который входит в предшествующий уровень техники, может быть явно исключен из любых одного или более пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты осуществления считаются известными специалисту в данной области техники, они могут быть исключены, даже если исключение явно не изложено в данном документе. Любой конкретный вариант осуществления композиций по настоящему изобретению (например, любой антибиотик, терапевтический или активный ингредиент, любой способ получения, любой способ применения и т. д.) может быть исключен из любых одного или более пунктов формулы изобретения по любой причине, вне зависимости от наличия предшествующего уровня техники.

**[0240]** Следует понимать, что слова, которые использовались, являются словами для описания, а не ограничения, и что изменения могут быть выполнены в пределах объема прилагаемой формулы изобретения без отступления от истинного объема и сути настоящего изобретения в его более широких аспектах.

**[0241]** Хотя настоящее изобретение было описано достаточно подробно и с некоторыми подробностями в отношении нескольких описанных вариантов осуществления, не предполагается, что оно должно быть ограничено какими-либо такими подробностями или вариантами осуществления, или любым конкретным вариантом осуществления, но должно толковаться со ссылками на прилагаемую формулу изобретения для обеспечения максимально широкого толкования такой формулы изобретения с учетом предшествующего уровня техники и, следовательно, для эффективного охвата предполагаемого объема настоящего изобретения.

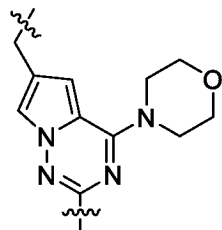
## Формула изобретения

1. Терапевтический конъюгат, который образует ковалентную связь с киназой или псевдокиназой.

2. Терапевтический конъюгат по п. 1, где киназа представляет собой PI3-киназу (PI3K).

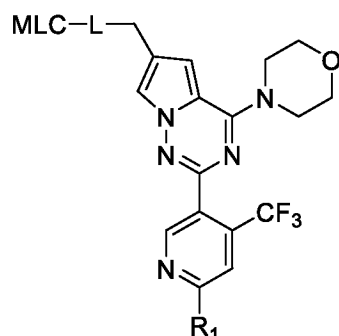
3. Терапевтический конъюгат по п. 1 или п. 2, где терапевтический конъюгат характеризуется структурой (FCB)a-(L)b-(CLM)c, где a и c независимо представляют собой целые числа от 1 до 5, b представляет собой целое число от 0 до 5, и где фрагмент FCB предусматривает ингибитор PI3K или его фрагмент, аналог или производное.

4. Терапевтический конъюгат по п. 3, где FCB предусматривает

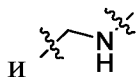
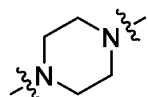


5. Терапевтический конъюгат по п. 4, где терапевтический конъюгат предусматривает структуру, выбранную из группы, состоящей из соединений от 1-101 до 1-172.

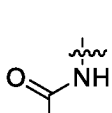
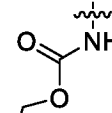
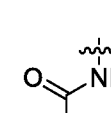
6. Терапевтический конъюгат по п. 1 или п. 2, характеризующийся

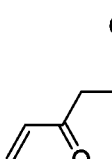
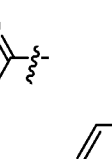
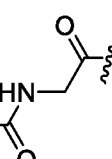
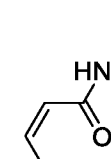
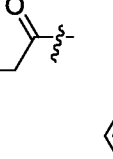
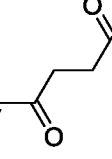
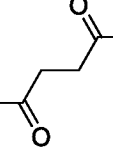
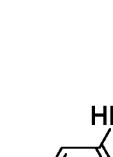
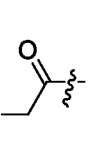
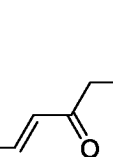
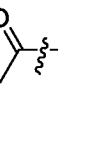
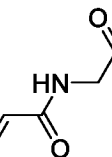
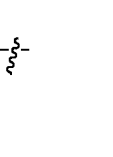
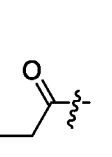
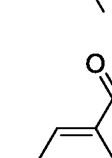
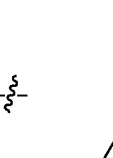
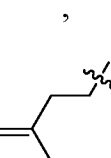
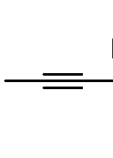
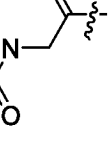
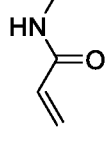
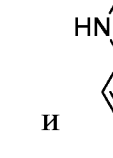
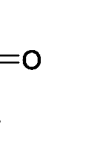


структурой Формула 1-50 или представляющий собой соответствующую ей фармацевтически приемлемую соль, где L выбран из группы, состоящей из



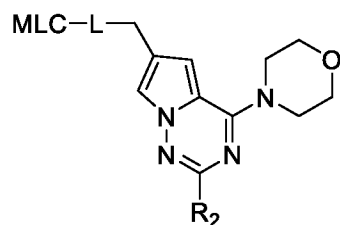
и , где один из концов может быть соединен с CLM; R<sub>1</sub> выбран из

группы, состоящей из , ,  и ; и CLM выбрано из группы,

состоящей из , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 

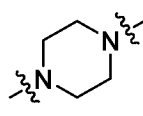
7. Терапевтический конъюгат по п. 6, выбранный из группы, состоящей из соединений 1-101, 1-102, 1-103, 1-104, 1-105, 1-106, 1-107, 1-108, 1-109, 1-110, 1-111, 1-112, 1-113, 1-114, 1-115, 1-116, 1-117, 1-118, 1-119, 1-120, 1-121, 1-122, 1-123, 1-124, 1-125, 1-126, 1-127, 1-128, 1-129, 1-130, 1-137, 1-138, 1-145, 1-146, 1-153, 1-154, 1-161, 1-162, 1-169, 1-170, 1-171 и 1-172.

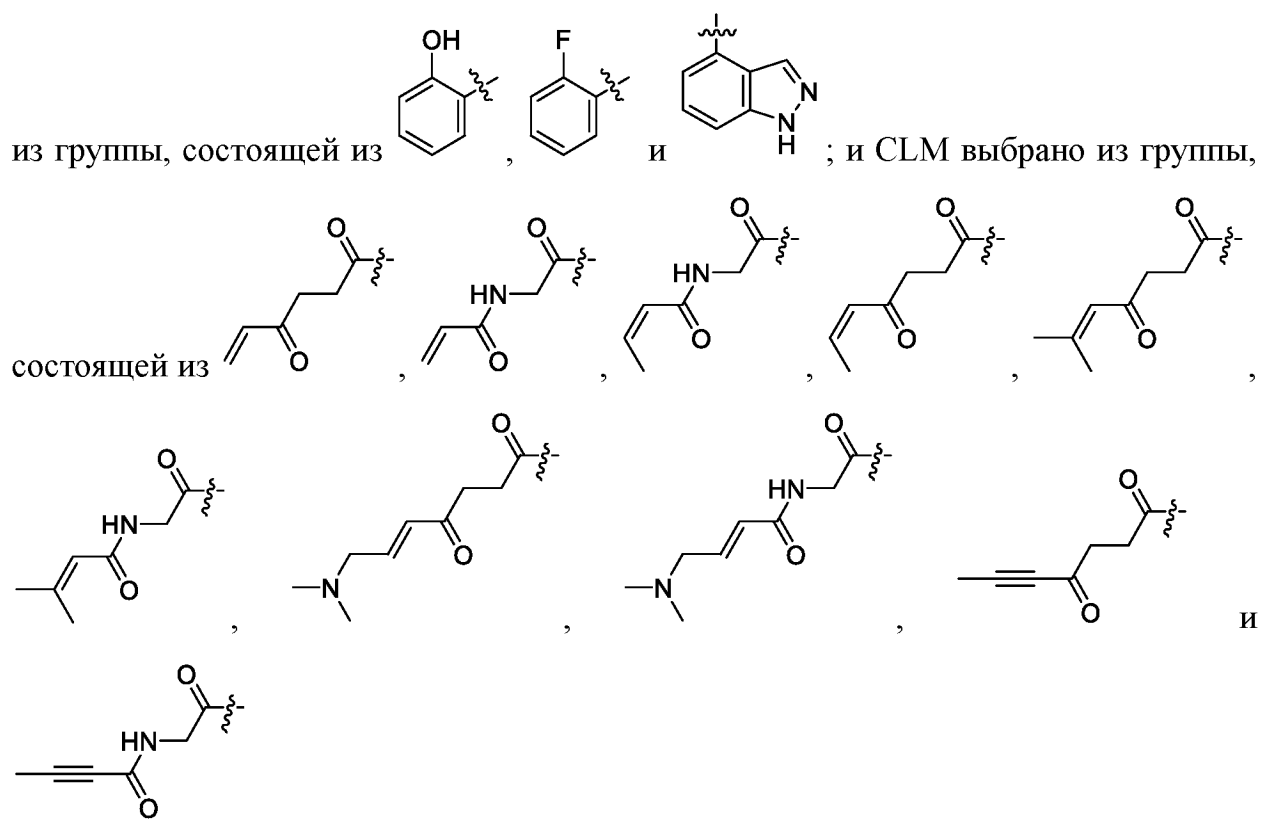
8. Терапевтический конъюгат по п. 1, характеризующийся структурой



Формула 1-51

или представляющий собой соответствующую ей

фармацевтически приемлемую соль, где L представляет собой ; R2 выбран



9. Терапевтический конъюгат по п. 8, выбранный из группы, состоящей из соединений 1-131, 1-132, 1-133, 1-134, 1-135, 1-136, 1-139, 1-140, 1-141, 1-142, 1-143, 1-144, 1-147, 1-148, 1-149, 1-150, 1-151, 1-152, 1-155, 1-156, 1-157, 1-158, 1-159, 1-160, 1-163, 1-164, 1-165, 1-166, 1-167 и 1-168.

10. Терапевтический конъюгат, предусматривающий структуру, выбранную из соединений от 1-101 до 1-172, или соответствующую ей фармацевтически приемлемую соль.

11. Терапевтический конъюгат, предусматривающий структуру, выбранную из соединений от 1-1 до 1-11, или соответствующую ей фармацевтически приемлемую соль.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтический конъюгат по любому из пп. 1—11 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

13. Способ регулирования активности киназы или псевдокиназы, предусматривающий введение терапевтического конъюгата по любому из пп. 1—11.

14. Способ по п. 13, где активность киназы или псевдокиназы ингибируют.

15. Способ по п. 13, где киназа представляет собой PI3K.
16. Способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 12.
17. Способ по п. 16, где у субъекта имеется терапевтическое состояние, выбранное из группы, состоящей из рака, нейродегенеративного заболевания, аутоиммунного нарушения и старения.
18. Способ по п. 17, где у субъекта имеется рак.
19. Способ по п. 18, где у субъекта имеется рак с мутацией в гене PIK3CA.