

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292347 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.31(22) Дата подачи заявки
2013.11.14(51) Int. Cl. A61K 31/17 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
A61K 49/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОНЬЮГАТЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ КЛЕТКАМИ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИМИ PSMA

(31) 61/726,991; 61/788,382; 61/875,971

(32) 2012.11.15; 2013.03.15; 2013.09.10

(33) US

(62) 201890915; 2013.11.14

(71) Заявитель:
ЭНДОСАЙТ, ИНК. (US)

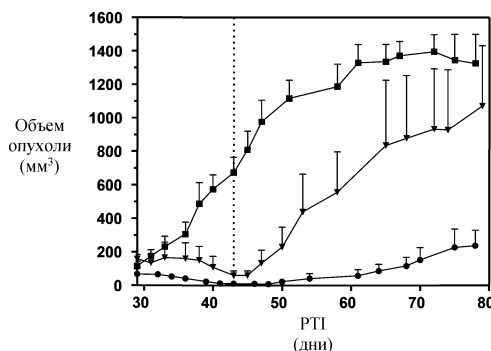
(72) Изобретатель:

Влахов Ионтчо Радославов, Редди
Джозеф Ананд, Блумфилд Алисия,
Дортон Райан, Нельсон Мелисса,
Ветзель Мэрилинн, Лимон Кристофер
Пол (US)

(74) Представитель:

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

(57) Настоящее изобретение, описанное в настоящем документе, относится к диагностике, визуализации и/или лечению популяций патогенных клеток. В частности, настоящее изобретение, описанное в настоящем документе, относится к диагностике, визуализации и/или лечению заболеваний, вызванных клетками, экспрессирующими PSMA, такими как клетки рака предстательной железы, с применением соединений, способных нацеливаться на клетки, экспрессирующие PSMA.



A2

202292347

202292347

A2

КОНЬЮГАТЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ КЛЕТКАМИ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИМИ PSMA

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В соответствии с § 119 (е) раздела 35 Свода законов США настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США с серийным № 61/726991, поданной 15 ноября 2012 года, предварительной заявки на патент США с серийным № 61/788382, поданной 15 марта 2013 года, и предварительной заявки на патент США с серийным № 61/875971, поданной 10 сентября 2013 года, в которую все из них тем самым включены во всей их полноте посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение, описанное в настоящем документе, относится к диагностике, визуализации и/или лечению популяций патогенных клеток. В частности, настоящее изобретение, описанное в настоящем документе, относится к диагностике, визуализации и/или лечению заболеваний, вызванных клетками, экспрессирующими PSMA, такими как клетки рака предстательной железы, с применением соединений, способных нацеливаться на клетки, экспрессирующие PSMA.

ПРЕДПОСЫЛКИ И КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предстательная железа представляет собой мужской половой орган, и ее функциями является продуцирование и хранение семенной жидкости, которая обеспечивает питательные вещества и жидкую среду для выживания сперматозоидов, вводимых во влагалище во время размножения. Подобно другим тканям предстательная железа может давать начало либо злокачественным (раковым), либо доброкачественным (нераковым) опухолям. Фактически, рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных типов рака у мужчин в западном обществе и является второй основной формой злокачественных новообразований среди американских мужчин. Современные способы лечения рака предстательной железы включают гормональную терапию, лучевую терапию, оперативное вмешательство, химиотерапию, фотодинамическую терапию и комбинированную терапию. Однако многие из этих типов лечения негативно воздействуют на качество жизни пациента, особенно мужчин старше 50 лет с диагнозом рака предстательной железы. Например,

применение гормональных лекарственных средств часто сопровождается побочными эффектами, такими как остеопороз и поражение печени. Такие побочные эффекты можно было бы смягчить посредством применения типов лечения, которые являются более селективными или специфическими в отношении ткани, ответственной за болезненное состояние, и избегают нецелевых тканей, таких как кости или печень.

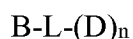
Простатический специфический мембранный антиген (PSMA) представляет собой биомаркер, который сверхэкспрессируется при раке предстательной железы. PSMA сверхэкспрессируется в злокачественных тканях предстательной железы по сравнению с другими органами организма человека, такими как почки, проксимальная часть тонкого кишечника и слюнные железы. PSMA также экспрессируется на новообразованных сосудах во многих солидных опухолях, не относящихся к опухолям предстательной железы, в том числе при раке легкого, толстой кишки, молочной железы, почки, печени и поджелудочной железы, но не на нормальных сосудах. PSMA также минимально экспрессируется в головном мозге. PSMA представляет собой мембраносвязанный гликопротеин клеточной поверхности II типа с молекулярной массой ~110 кДа, включающий внутриклеточный сегмент (аминокислоты 1-18), трансмембранный домен (аминокислоты 19-43) и обширный внеклеточный домен (аминокислоты 44-750). Тогда как функции внутриклеточного сегмента и трансмембранного домена в настоящее время считаются несущественными, внеклеточный домен вовлечен в несколько различных видов активности. Например, PSMA играет роль в центральной нервной системе, где он метаболизирует N-ацетил-аспартилглутамат (NAAG) в глутаминовую и N-ацетиласпарагиновую кислоту. PSMA также играет роль в проксимальной части тонкого кишечника, где он удаляет γ -связанный глутамат из поли- γ -глутамированного фолата и α -связанный глутамат из пептидов и малых молекул. Однако конкретная функция PSMA в клетках рака предстательной железы остается невыясненной.

В отличие от многих других мембраносвязанных белков, PSMA подвергается быстрой интернализации в клетку так же, как рецепторы, связанные с клеточной поверхностью, такие как рецепторы витаминов. PSMA интернализируется через ямки, окаймленные клатрином, и затем может либо возвращаться на клеточную поверхность, либо двигаться к лизосомам. Соответственно, средства диагностики, визуализации и терапевтические средства могут нацеливаться на PSMA для доставки в клетки, экспрессирующие PSMA, такие как клетки рака предстательной железы.

В настоящем документе описаны соединения, способные связываться с PSMA. Также в настоящем документе описаны соединения, способные нацеливаться на PSMA для доставки средств диагностики, визуализации и терапевтических средств. Также в настоящем документе описаны соединения и композиции, а также способы и их применение для диагностики, визуализации и лечения заболеваний, вызванных патогенными популяциями клеток, которые экспрессируют или сверхэкспрессируют PSMA.

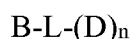
Неожиданно было обнаружено, что конъюгаты, описанные в настоящем документе, проявляют высокую аффинность в отношении PSMA. Также было обнаружено, что соединения, описанные в настоящем документе, являются эффективными в лечении заболеваний, вызванных патогенными клетками, которые экспрессируют PSMA, такими как клетки рака предстательной железы.

В одном иллюстративном варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем документе описаны PSMA-связывающие конъюгаты для доставки лекарственных средств формулы



или их фармацевтически приемлемые соли, где В содержит мочевины или тиомочевины лизина и аминокислоты или одного или нескольких их производных на основе карбоновой кислоты, где мочевины или тиомочевины способны связываться с PSMA, L представляет собой поливалентный линкер, D представляет собой радикал лекарственного средства, а n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4. Следует понимать, что, как применяется в настоящем документе, такие лекарственные средства и термин "лекарственное средство" включают терапевтические средства, средства диагностики, средства визуализации и другие соединения, которые желательно доставляются или нацеливаются на PSMA и/или клетки, экспрессирующие PSMA.

В другом иллюстративном варианте осуществления в настоящем документе описаны PSMA-связывающие конъюгаты для доставки лекарственных средств формулы



или их фармацевтически приемлемые соли, где В представляет собой радикал PSMA-связывающего или нацеливающего лиганда, L представляет собой поливалентный линкер, содержащий бирадикал аминотилфенилуксусной кислоты, или бирадикал

аминофенилуксусной кислоты, или оба, D представляет собой радикал лекарственного средства, а n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4.

Следует понимать, что каждая комбинация различных вариантов осуществления каждого из B, L, D и n, описанных в настоящем документе, образует иллюстративные варианты осуществления конъюгатов по настоящему изобретению, представляют ли собой такие различные варианты осуществления каждого из B, L, D виды, подрода или рода. Кроме того, следует понимать, что каждый из этих дополнительных иллюстративных вариантов осуществления соединений можно применять в любых из композиций, стандартных доз, способов и/или применений, описанных в настоящем документе.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе также описываются фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений. В одном аспекте композиции находятся в нерасфасованной форме и подходят для приготовления стандартных доз, стандартных лекарственных форм и т.п., которые можно включать в применения и/или способы, описанные в настоящем документе. В другом аспекте композиции включают терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений для диагностики, визуализации и/или лечения заболеваний, вызванных клетками, экспрессирующими PSMA, у пациента. Иллюстративные композиции включают стандартные дозы, стандартные лекарственные формы и т.п. Следует понимать, что композиции могут включать другие компоненты и/или ингредиенты, в том числе, без ограничения, другие терапевтически активные соединения, и/или один или несколько носителей, и/или один или несколько разбавителей, и/или один или несколько наполнителей и т.п. В другом варианте осуществления способы применения соединений и фармацевтических композиций для диагностики, визуализации и/или лечения заболеваний, вызванных клетками, экспрессирующими PSMA, у пациента, также описаны в настоящем документе. В одном аспекте способы включают стадию введения пациенту одного или нескольких соединений и/или композиций, описанных в настоящем документе. В другом варианте осуществления в настоящем документе также описаны применения соединений и композиций в производстве лекарственного препарата для диагностики, визуализации и/или лечения заболеваний, вызванных клетками, экспрессирующими PSMA, у пациента. В одном аспекте лекарственные препараты включают терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений и/или композиций,

описанных в настоящем документе.

В настоящем документе следует принимать во внимание, что соединения, описанные в настоящем документе, можно применять отдельно или в комбинации с другими соединениями, подходящими для диагностики, визуализации и/или лечения заболеваний, вызванных клетками, экспрессирующими PSMA, у пациента, в том числе такими соединениями, которые могут быть терапевтически эффективными в силу такого же или отличающегося механизма действия. В дополнение, в настоящем документе следует принимать во внимание, что соединения, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинации с другими соединениями, которые вводят для лечения других симптомов заболевания, такими как соединения, вводимые для уменьшения боли, и т.п.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показана относительная аффинность (■) РМРА, 1,0 (нормализованная); (●) DUPA, 0,05 (в 19 раз ниже); (○) EC1067, 30X; (□) EC1069, 22X и (▼) EC1080, 6X в 10% сыворотке/FDRPMI в отношении PSMA.

На фиг. 2 показана относительная аффинность (■) РМРА, 1,0 (нормализованная); (●) EC1100, 20X; (▼) EC1168, 17X; (▲) EC1169, 7X и (□) EC1170, 7X в 10% сыворотке/FDRPMI в отношении PSMA.

На фиг. 3 показан эффект дозы и IC₅₀ для EC1169 в отношении клеток LNCaP (2 ч. – 72 ч.), как определено при помощи включения ³H-тимидина в клетки *in vitro*.

На фиг. 4 показан эффект дозы и IC₅₀ для (▼) EC1718, (◆) EC1677, (▲) EC1719, (●) EC1720 и (■) EC1721 в отношении клеток LNCaP (2 ч. – 72 ч.), как определено при помощи включения ³H-тимидина в клетки *in vitro*.

На фиг. 5 показана *in vivo* эффективность EC1169 (с), EC1550 (●) и EC1551 (■), каждое из расчета 2 мкмоль/кг, TIW (трижды в неделю), 2 недели, в сравнении с контролями, обработанными средой (◆), при обработке ксенотрансплантатов опухоли LNCaP.

На фиг. 6 показано, что EC1169 (с), EC1550 (●) и EC1551 (■), каждое из расчета 2 мкмоль/кг, TIW, 2 недели, в сравнении с контролями, обработанными средой (◆), не проявляли общей токсичности в отношении животных.

На фиг. 7 показана *in vivo* эффективность EC1584 (▼) и EC1588 (▲),

каждое из расчета 2 мкмоль/кг, TIW, 2 недели, в сравнении с контролями, обработанными средой (●), при обработке ксенотрансплантатов опухоли LNCaP.

На фиг. 8 показано, что EC1584 (▼) и EC1588 (▲), каждое из расчета 2 мкмоль/кг, TIW, 2 недели, в сравнении с контролями, обработанными средой (●), не проявляли общей токсичности в отношении животных.

На фиг. 9 показана *in vivo* эффективность EC1169 (●) из расчета 2 мкмоль/кг, TIW, 2 недели, в сравнении с доцетакселом, из расчета 10 мг/кг, BIW, 2 недели, MTD (▼), и каждое в сравнении с контролями, обработанными средой (■), при обработке ксенотрансплантатов опухоли LNCaP.

На фиг. 10 показано, что EC1169 (●), вводимое из расчета 2 мкмоль/кг, TIW, 2 недели, проявляло намного меньшую общую токсичность в отношении животных в сравнении с доцетакселом, вводимым из расчета 10 мг/кг, BIW, 2 недели, MTD (▼).

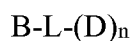
На фиг. 11 показана *in vivo* эффективность (■) EC1718; (▲) EC1720; (▼) EC1721; (◆) EC1719 и (○) EC1677, каждое вводимое из расчета 2 мкмоль/кг, TIW, 2 недели; в сравнении с контролями, обработанными средой (●), при обработке ксенотрансплантатов опухоли LNCaP.

На фиг. 12 показано, что (■) EC1718; (▲) EC1720; (▼) EC1721; (◆) EC1719 и (○) EC1677; в сравнении с контролями, обработанными средой (●), не проявляли общей токсичности в отношении животных.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Некоторые иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения описаны в следующих пронумерованных пунктах:

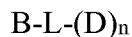
1. Конъюгат формулы



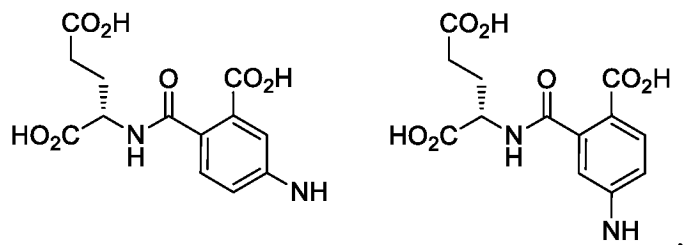
или его фармацевтически приемлемая соль, где В содержит мочевины или тиомочевину лизина и аминокислоты или одного или нескольких их производных на основе карбоновой кислоты, в том числе, без ограничений, мочевины или тиомочевины лизина и аспарагиновой кислоты, или глутаминовой кислоты, или гомоглутаминовой кислоты, где мочевины или тиомочевина способна связываться с PSMA, L представляет собой поливалентный линкер, D представляет собой радикал лекарственного средства, а n

представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4.

2. Конъюгат формулы



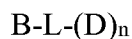
или его фармацевтически приемлемая соль, где В представляет собой радикал формулы



L представляет собой поливалентный линкер, D представляет собой радикал лекарственного средства, а n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4.

3. Конъюгат по пункту 1 или 2, где L представляет собой поливалентный линкер, содержащий бирадикал аминотетилфенилуксусной кислоты, или бирадикал аминотетилфенилуксусной кислоты, или оба.

4. Конъюгат формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, где В представляет собой радикал PSMA-связывающего лиганда, L представляет собой поливалентный линкер, содержащий бирадикал аминотетилфенилуксусной кислоты, или бирадикал аминотетилфенилуксусной кислоты, или оба, D представляет собой радикал лекарственного средства, а n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4.

5. Конъюгат по пункту 3, где В содержит мочевины или тиомочевины лизина и аминокислоты или одного или нескольких их производных на основе карбоновой кислоты, в том числе, без ограничений, мочевины или тиомочевины лизина и аспарагиновой кислоты, или глутаминовой кислоты, или гомоглутаминовой кислоты.

6. Конъюгат по любому из пунктов 1-5, где В содержит мочевины или тиомочевины лизина и глутамата или одного или нескольких их производных на основе карбоновой кислоты.

7. Конъюгат по любому из пунктов 1-5, где В содержит мочевины лизина и глутамата.

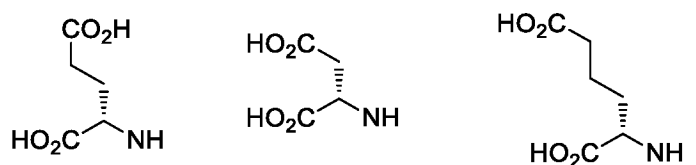
8. Конъюгат по любому из пунктов 1-5, где В содержит мочевины или тиомочевины L-лизина и L-глутамата или одного или нескольких их производных на основе карбоновой кислоты.

9. Конъюгат по любому из пунктов 1-5, где В содержит мочевины L-лизина и L-глутамата.

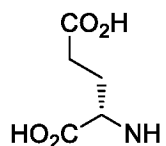
10. Конъюгат по любому из пунктов 1-5, где В содержит мочевины или тиомочевину лизина и глутаминовой кислоты

11. Конъюгат по любому из пунктов 1-5, где В содержит мочевины или тиомочевину D-лизина и D-глутаминовой кислоты.

12. Конъюгат по любому из пунктов 1-5, где В содержит мочевины или тиомочевину D-лизина и одного из следующего:

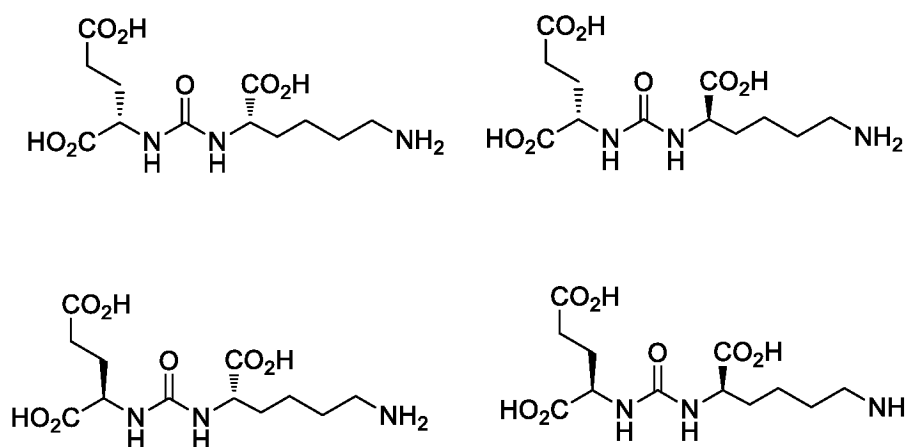


13. Конъюгат по любому из пунктов 1-5, где В содержит мочевины или тиомочевину D-лизина и

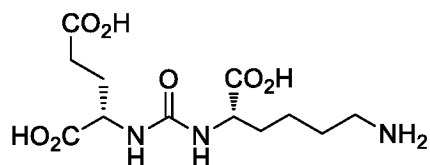


14. Конъюгат по любому из пунктов 1-5, где В представляет собой мочевины.

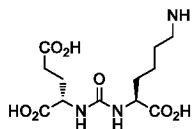
15. Конъюгат по любому из пунктов 1-5, где В выбран из следующего:



16. Конъюгат по любому из пунктов 1-5, где В выбран из следующего:



17. Конъюгат по любому из пунктов 1-5, где В представлен формулой



Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где n равняется 1, 2 или 3.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где n равняется 1 или 2.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где n равняется 1.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одно лекарственное средство представляет собой средство визуализации.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одно лекарственное средство представляет собой средство диагностики.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одно лекарственное средство представляет собой терапевтическое средство.

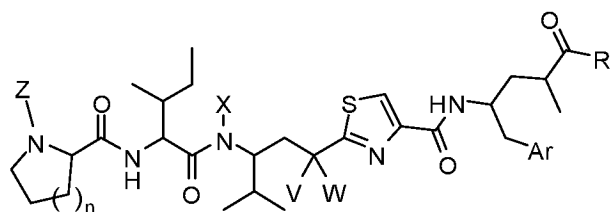
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одно лекарственное средство представляет собой цитотоксическое средство.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одно лекарственное средство представляет собой тубулизин.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одно лекарственное средство представляет собой встречающийся в природе тубулизин.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одно лекарственное средство представляет собой тубулизин В.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одно лекарственное средство представляет собой тубулизин формулы



и его описанные фармацевтические соли, где

n равняется 1-3;

V представляет собой водород, OR^2 или галоген, и W представляет собой водород, OR^2 или алкил, где R^2 независимо выбран в каждом случае из водорода,

алкила и $C(O)R^3$, где R^3 представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, арил или арилалкил, каждый из которых необязательно замещен; при условии, что R^2 не представляет собой H, когда V и W оба представляют собой OR^2 ; или V и W, взятые вместе с присоединенным углеродом, формируют карбонил;

X представляет собой водород, алкил, такой как C_1 -алкил, или C_2 -алкил, C_1 -алкил, или C_2 -алкил, или алкенил, такой как C_2 -алкенил или C_2 -алкенил, каждый из которых необязательно замещен;

Z представляет собой алкил или $C(O)R^4$, где R^4 представляет собой алкил, CF_3 или арил;

Ag представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен; и

R представляет собой OH или R и карбонил, к которому он присоединен, представляют собой производное карбоновой кислоты.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где Ag представляет собой необязательно замещенный фенил.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где Ag представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амино, тио, карбоксилата или их производного, сульфонила или его производного, сульфонил или его производного, фосфинил или его производного или фосфонил или его производного, или алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, гетероалкила, гетероалкенила, циклогетероалкила, циклогетероалкенила, арила, гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где Ag представляет собой фенил.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где Ag представляет собой 4-гидроксифенил.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где X представляет собой CH_2QR^9 , где Q представляет собой $-N-$, $-O-$ или $-S-$; R^9 представляет собой водород или алкил, алкенил, циклоалкил, арил или арилалкил, каждый из которых необязательно замещен, или $C(O)R^{10}$.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где Q представляет собой O.

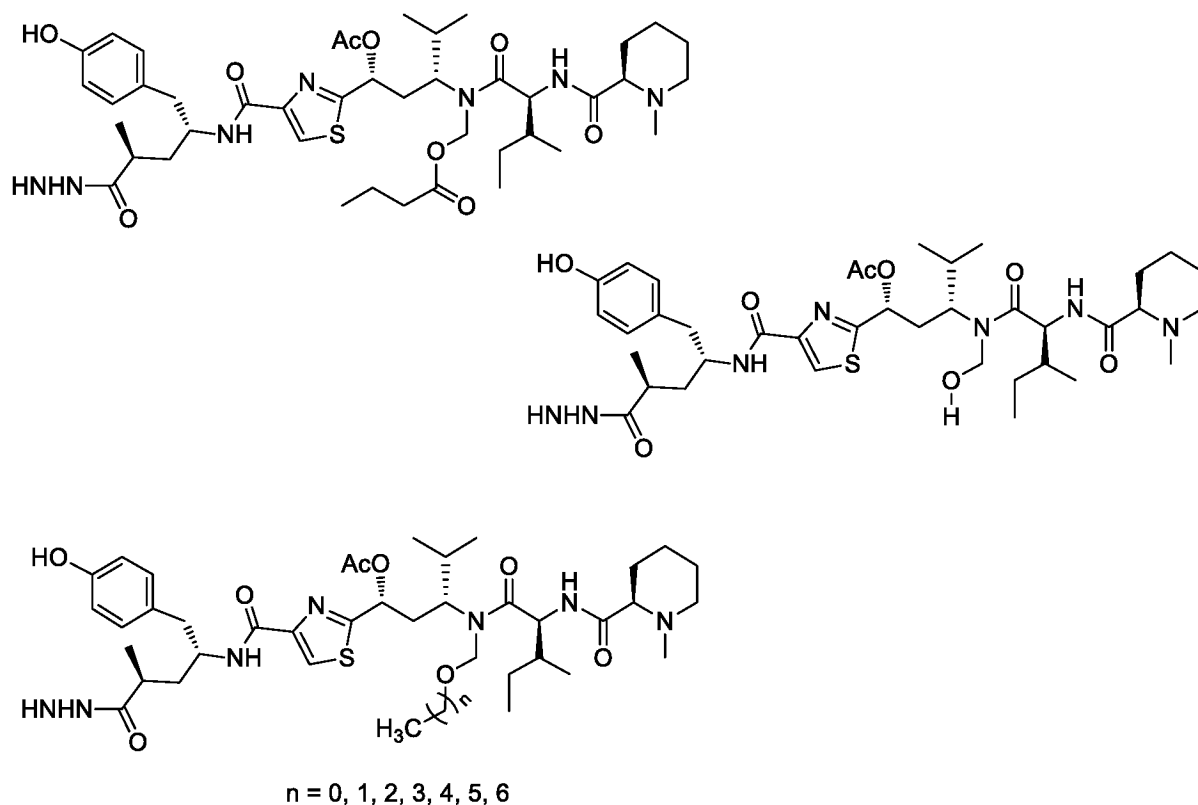
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где R9 представляет собой необязательно замещенный алкил.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где R9 представляет собой алкил.

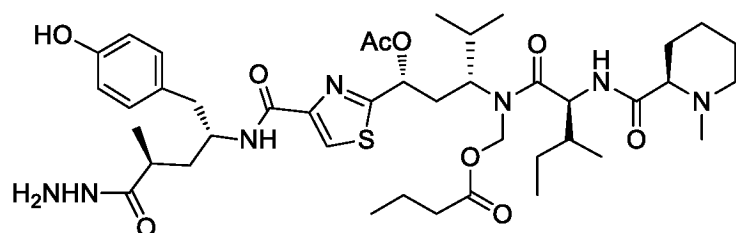
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где R10 представляет собой необязательно замещенный алкил.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где R10 представляет собой алкил.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одно лекарственное средство выбрано из следующего:

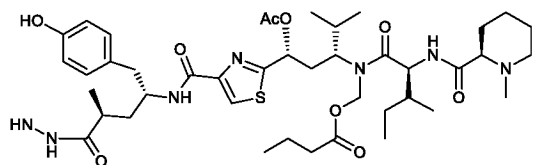


Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одно лекарственное средство представляет собой:



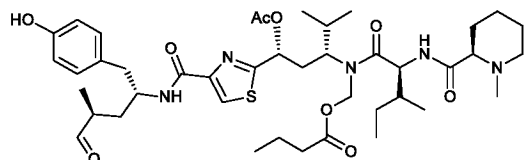
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей

мере один D представляет собой радикал формулы



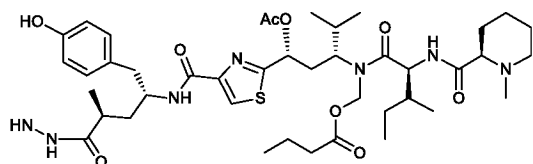
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей

мере один D представляет собой радикал формулы



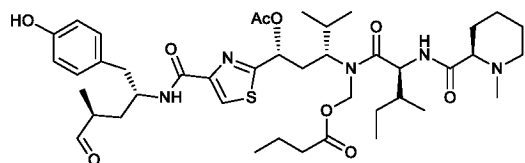
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей

мере один D представляет собой радикал формулы



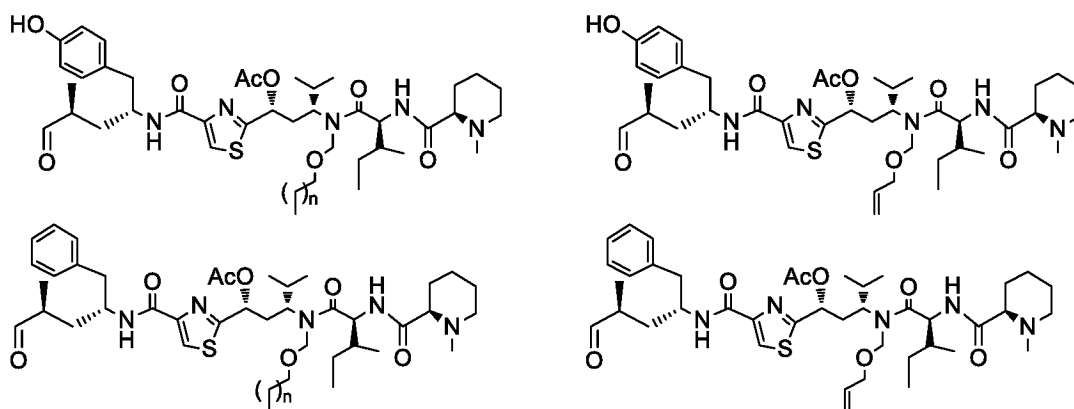
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей

мере один D представляет собой радикал формулы



Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей

мере один D представляет собой радикал формулы



где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 .

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит

бирадикал аминотетрафенилуксусной кислоты.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал аминифенилуксусной кислоты

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L формирует мочевины или тиомочевину с лизином.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L формирует мочевины с лизином.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L формирует амид или тиаамид с лизином.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L формирует амид с лизином.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит один или несколько бирадикалов аспарагиновой кислоты.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит два или более бирадикалов аспарагиновой кислоты.

. Конъюгат по предыдущим пунктам, где бирадикалы аспарагиновой кислоты представляют собой бирадикалы L-аспарагиновой кислоты.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал цистеина.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал L-цистеина.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит L-Asp-L-Asp-L-Cys.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L представляет собой высвобождаемый линкер, такой как высвобождаемый линкер, который расщепляется при условиях, встречаемых около, или вблизи, или внутри патогенных клеток, экспрессирующих, предпочтительно экспрессирующих или сверхэкспрессирующих PSMA.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит дисульфид.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал дисульфид цистеина.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал дисульфида L-цистеина.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит L-Asp-L-Asp-L-Cys(S-S).

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы O-C(O)-N.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы O-C(O)-NH.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L и по меньшей мере один D, взятые вместе, содержат бирадикал формулы O-C(O)-N.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L и по меньшей мере один D, взятые вместе, содержат бирадикал формулы O-C(O)-NH.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы S-(CH₂)_m-O, где m равняется 2, 3 или 4.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы S-(CH₂)_m-O-C(O)-N, где m равняется 2, 3 или 4.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы S-(CH₂)_m-O-C(O)-NH, где m равняется 2, 3 или 4.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L и по меньшей мере один D, взятые вместе, содержат бирадикал формулы S-(CH₂)_m-O-C(O)-N, где m равняется 2, 3 или 4.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L и по меньшей мере один D, взятые вместе, содержат бирадикал формулы S-(CH₂)_m-O-C(O)-NH, где m равняется 2, 3 или 4.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где терминальный атом серы формирует дисульфид.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где m равняется 2.

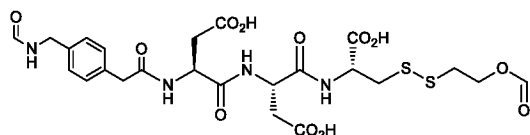
. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит цепь по меньшей мере из приблизительно 7 атомов, по меньшей мере из приблизительно 8 атомов, по меньшей мере из приблизительно 9 атомов, по меньшей мере из приблизительно 10 атомов, по меньшей мере из приблизительно 11 атомов, по меньшей мере из приблизительно 12 атомов, по меньшей мере из приблизительно 13 атомов, по меньшей мере из приблизительно 14 атомов или по меньшей мере из приблизительно 15 атомов.

. Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит

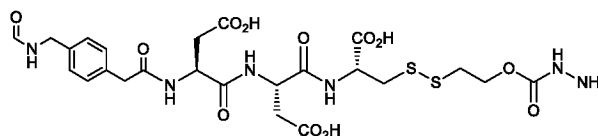
цепь по меньшей мере из приблизительно 16 атомов, по меньшей мере из приблизительно 17 атомов, по меньшей мере из приблизительно 18 атомов, по меньшей мере из приблизительно 19 атомов, по меньшей мере из приблизительно 20 атомов, по меньшей мере из приблизительно 21 атома, по меньшей мере из приблизительно 22 атомов, по меньшей мере из приблизительно 23 атомов, по меньшей мере из приблизительно 24 атомов, по меньшей мере из приблизительно 25 атомов или по меньшей мере из приблизительно 26 атомов.

Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит цепь из от приблизительно 7 до приблизительно 35 атомов, от приблизительно 7 до приблизительно 30 атомов или от приблизительно 7 до приблизительно 26 атомов.

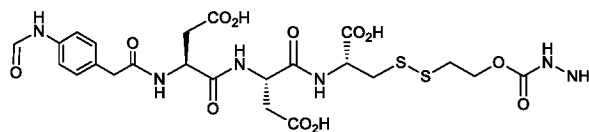
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы



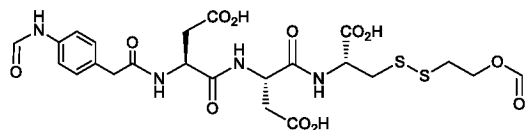
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы



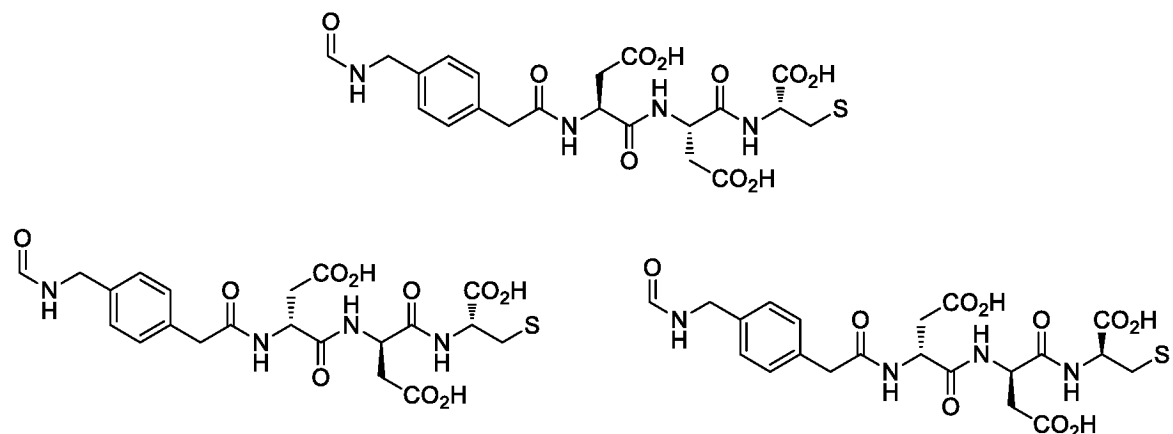
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы



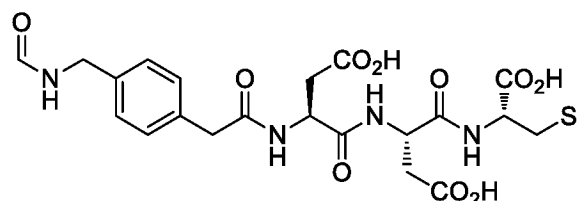
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы



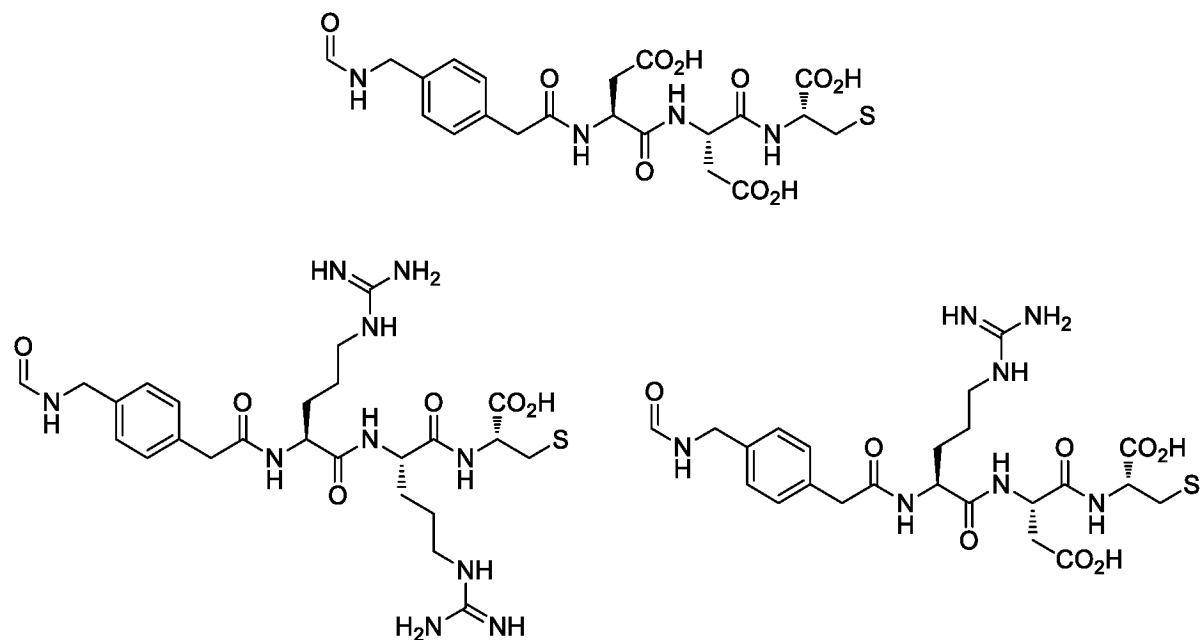
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы



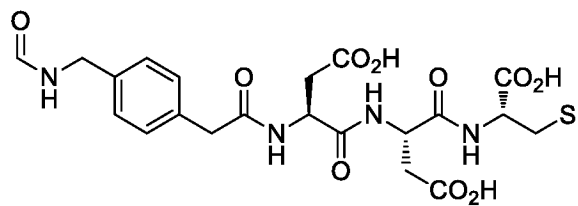
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы



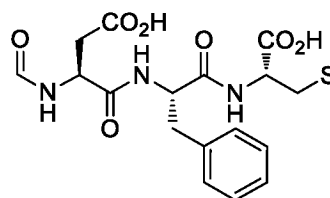
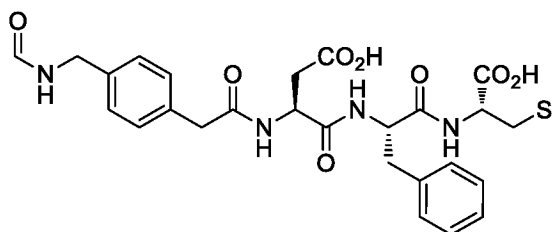
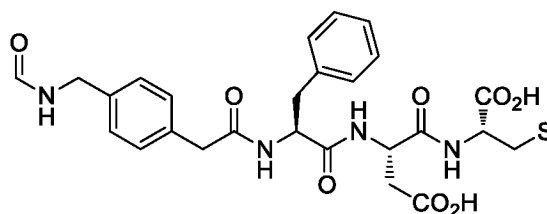
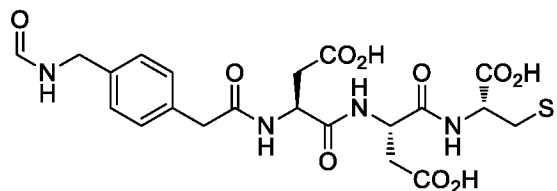
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы



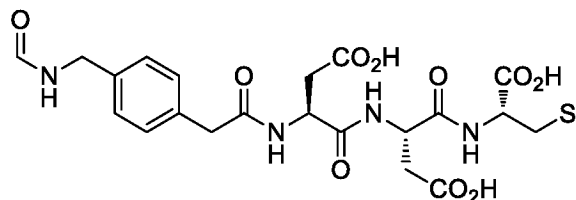
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы



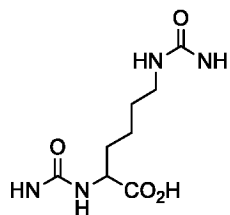
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы



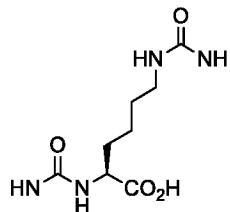
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы



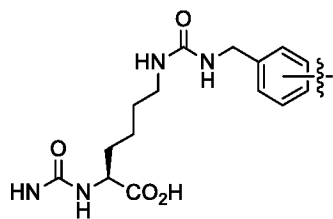
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где L содержит бирадикал формулы



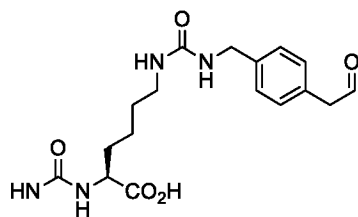
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где В-L содержит бирадикал формулы



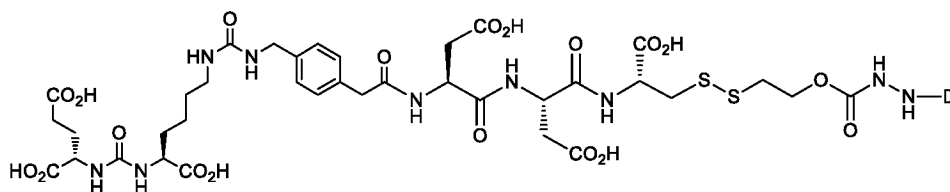
Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где В-L содержит бирадикал формулы



Конъюгат по любому из предыдущих пунктов, где В-L содержит бирадикал формулы

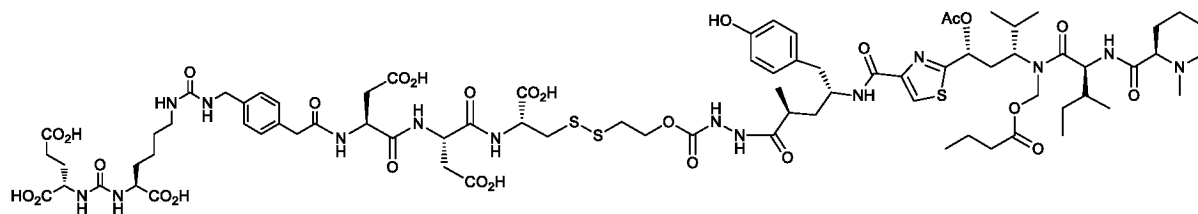


Конъюгат формулы



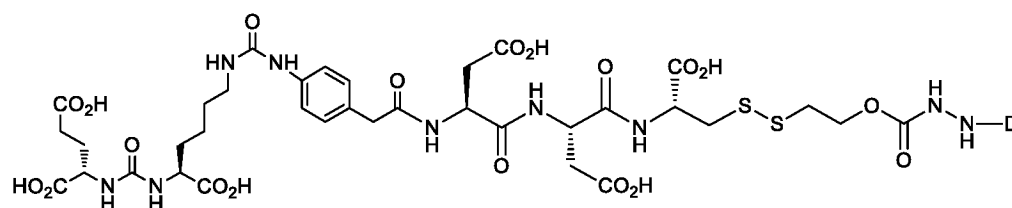
или его фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сольват, и/или сокристалл вышеупомянутого; где D представляет собой радикал лекарственного средства.

Конъюгат формулы



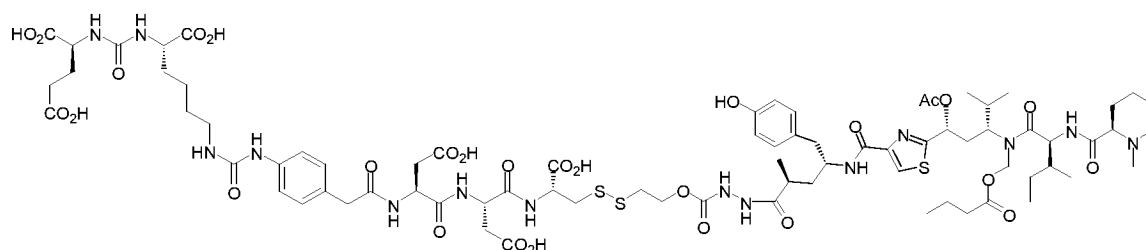
или его фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сольват, и/или сокристалл вышеупомянутого; где D представляет собой радикал лекарственного средства.

Конъюгат формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сольват, и/или сокристалл вышеупомянутого; где D представляет собой радикал лекарственного средства.

Конъюгат формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сольват, и/или сокристалл вышеупомянутого; где D представляет собой радикал лекарственного средства.

Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений или конъюгатов по любому из предыдущих пунктов.

Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений или конъюгатов по любому из предыдущих пунктов для лечения заболевания у животного-хозяина, вызванного патогенной популяцией клеток, причем указанные клетки экспрессируют PSMA.

Стандартная доза или стандартная лекарственная форма в единой или разделенной форме, причем стандартная доза или стандартная лекарственная форма содержит терапевтически эффективное количество одного или нескольких

соединений или конъюгатов по любому из предыдущих пунктов для лечения заболевания у животного-хозяина, вызванного патогенной популяцией клеток, причем указанные клетки экспрессируют PSMA.

. Композиция, или стандартная доза, или стандартная лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая один или несколько носителей, разбавителей или наполнителей или их комбинацию.

. Способ лечения заболевания у животного-хозяина, вызванного патогенной популяцией клеток, причем указанные клетки экспрессируют PSMA, при этом способ включает стадию введения пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений или конъюгатов, или одной или нескольких композиций, или стандартных доз, или стандартных лекарственных форм по любому из пунктов 1-73.

. Применение одного или нескольких соединений или конъюгатов, композиций, стандартных доз или стандартных лекарственных форм по любому из предыдущих пунктов в производстве лекарственного препарата для лечения заболевания у животного-хозяина, вызванного патогенной популяцией клеток, причем указанные клетки экспрессируют PSMA.

. Композиция, стандартные дозы или стандартная лекарственная форма, способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где клетки представляют собой клетки рака предстательной железы.

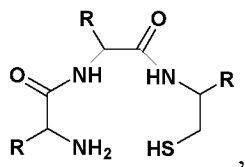
. Композиция, стандартные дозы или стандартная лекарственная форма, способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где заболевание представляет собой рак предстательной железы.

. Композиция, стандартные дозы или стандартная лекарственная форма, способ или применение по любому из предыдущих пунктов, где животным-хозяином является человек.

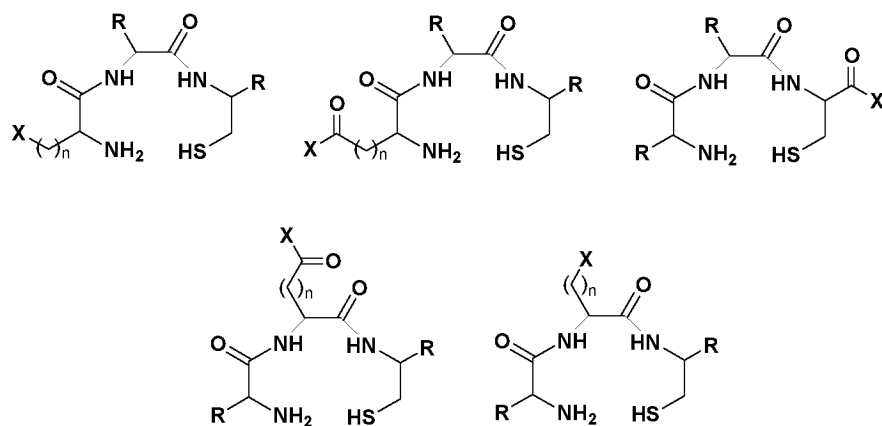
В перечислении вышеупомянутых и последующих совокупностей вариантов осуществления и пунктов, следует понимать, что описаны все возможные комбинации признаков и все возможные подрода и подкомбинации. Например, следует понимать, что если В ограничивается связывающим лигандом, содержащим мочевины L-лизина и L-глутамата, L может ограничиваться линкером, содержащим один или несколько бирадикалов аспарагиновой кислоты, или, альтернативно, содержащим бирадикал цистеина, или, альтернативно, содержащим L-Asp-L-Asp-L-Cys(S-S), и т.д.

Аналогично, если D ограничивается встречающимся в природе тубулизином, L может ограничиваться линкером, содержащим бирадикал формулы S-(CH₂)_m-O-C(O)-N, или, альтернативно, содержащим бирадикал дисульфида цистеина, или, альтернативно, содержащим бирадикал аминокислоты, и т.д. Аналогично, если В ограничивается связывающим лигандом, содержащим мочевины или тиомочевины лизина и глутамата или одного или нескольких их производных на основе карбоновой кислоты, L может ограничиваться линкером, содержащим один или несколько бирадикалов D-аспарагиновой кислоты, а D может ограничиваться тубулизином, или, альтернативно, L может ограничиваться линкером, содержащим бирадикал формулы O-C(O)-N, и D может ограничиваться средством визуализации, или, альтернативно, L может ограничиваться линкером, содержащим бирадикал формулы S-(CH₂)_m-O-C(O)-NH, и D может ограничиваться терапевтическим средством и т.д. Другие комбинации, подрода и подкомбинации также описаны совокупностью пунктов.

В другом варианте осуществления по меньшей мере одно лекарственное средство представляет собой средство визуализации. Иллюстративные средства визуализации для конъюгатов, описанные в настоящем документе, включают без ограничения радиоизотопы, такие как радиоактивный изотоп металла, координированный в хелатную группу. Иллюстративные радиоактивные изотопы металлов включают технеций, рений, галлий, гадолиний, индий, медь и т.п., в том числе изотопы ¹¹¹In, ^{99m}Tc, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga и т.п. Дополнительные иллюстративные примеры радионуклидных средств визуализации описаны в патенте США № 7128893, раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки. Дополнительные иллюстративные хелатные группы представляют собой трипептид или тетрапептиды, в том числе, без ограничения, трипептиды с формулой

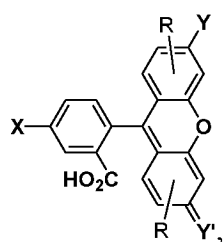


где R в каждом случае независимо выбран из H, алкила, гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, арилалкила, гетероарилалкила и т.п., каждый из которых необязательно замещен. Следует понимать, что один R включает гетероатом, такой как азот, кислород или серу, и является точкой присоединения линкера L. В качестве иллюстрации описаны следующие хелатные группы:

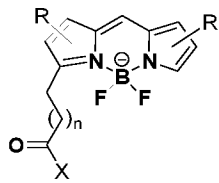


где X представляет собой кислород, азот или серу, и где X присоединен к линкеру L, а n представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5.

Иллюстративные средства визуализации также включают без ограничения флуоресцентные средства, такие как флуоресцентные средства Oregon Green, в том числе без ограничения Oregon Green 488, Oregon Green 514 и т.п., флуоресцентные средства AlexaFluor, в том числе без ограничения AlexaFluor 488, AlexaFluor 647 и т.п., флуоресцеин и родственные аналоги, флуоресцентные средства BODIPY, в том числе без ограничения BODIPY F1, BODIPY 505 и т.п., родаминовые флуоресцентные средства, в том числе без ограничения тетраметилродамин и т.п., флуоресцентные средства DyLight, в том числе, без ограничения, DyLight 680, DyLight 800 и т.п., CW 800, инфракрасный краситель 800CW, Texas Red, фикоэритрин и другие. Дополнительные иллюстративные флуоресцентные средства включают соединения следующей формулы:



где X представляет собой кислород, азот или серу и где X присоединен к линкеру L; Y представляет собой OR^a , NR^{a_2} , или NR^{a_3+} ; и Y' представляет собой O, NR^a или NR^{a_2+} ; где каждый R в каждом случае независимо выбран из H, фтора, сульфоновой кислоты, сульфоната и его солей и т.п.; и R^a представляет собой водород или алкил. Дополнительные иллюстративные флуоресцентные средства включают соединения следующей формулы:



где X представляют собой кислород, азот или серу и где X присоединен к линкеру L; и каждый R в каждом случае независимо выбран из H, алкила, гетероалкила и т.п.; и n представляет собой целое число от 0 до приблизительно 4.

Иллюстративные средства визуализации также включают, без ограничения, PET-средства визуализации и FRET-средства визуализации. Иллюстративные PET-средства визуализации включают ^{18}F , ^{11}C , ^{64}Cu , ^{65}Cu и т.п. Иллюстративные FRET-средства визуализации включают ^{64}Cu , ^{65}Cu и т.п. Следует понимать, что в случае ^{18}F и ^{11}C изотоп визуализации может быть непосредственно присоединен к линкеру или, альтернативно, может присутствовать на структуре, присоединенной к линкеру. Например, в случае ^{18}F описаны фторарильные группы, такие как фторфенил, дифторфенил, фторнитрофенил и т.п. Например, в случае ^{11}C описаны алкил и алкиларил.

В другом варианте осуществления лекарственным средством может быть любая молекула, способная модулировать или иным образом модифицировать клеточную функцию, в том числе фармацевтически активные соединения. Иллюстративные лекарственные средства включают в себя без ограничения пептиды, олигопептиды, ретроинвертированные олигопептиды, белки, аналоги белка, у которых по меньшей мере одна непептидная связь замещает пептидную связь, апопротеины, гликопротеины, ферменты, коферменты, ингибиторы ферментов, аминокислоты и их производные, рецепторы и другие мембранные белки; антигены и антитела против них; гаптены и антитела против них; гормоны, липиды, фосфолипиды, липосомы; токсины; антибиотики; анальгетики; бронхорасширяющие средства; бета-блокаторы; противомикробные средства; противогипертензивные средства; сердечно-сосудистые средства, в том числе антиаритмические средства, сердечные гликозиды, антиангинальные средства и сосудорасширяющие средства; средства для центральной нервной системы, в том числе стимуляторы, психотропные средства, противоманиакальные средства и депрессанты; противовирусные средства; антигистамины; противораковые средства, в том числе химиотерапевтические средства; транквилизаторы; антидепрессанты; антагонисты H-2; противосудорожные средства; средства против тошноты; простагландины и аналоги простагландинов;

миорелаксанты; противовоспалительные вещества; иммуносупрессоры, стимуляторы; противоотечные средства; противорвотные средства; диуретики; противоспастические средства; противоастматические средства; средства против болезни Паркинсона; отхаркивающие средства; противокашлевые средства; муколитики и минеральные и питательные добавки.

Иллюстративные химиотерапевтические средства также включают, без ограничения, соединения, которые являются цитотоксическими, усиливают проницаемость опухоли, ингибируют пролиферацию опухолевых клеток, стимулируют апоптоз, снижают противоапоптотическую активность в целевых клетках, применяются для лечения заболеваний, вызванных инфекционными агентами, усиливают эндогенный иммунный ответ, направленный на патогенные клетки, или применимы для лечения болезненного состояния, вызванного патогенными клетками. Такие химиотерапевтические средства могут функционировать при помощи любого из большого разнообразия механизмов действия. Например, цитотоксические соединения могут нарушать любой из целого ряда клеточных механизмов, которые важны для выживания клетки и/или клеточной пролиферации и/или вызывают клеточную смерть или апоптоз.

Иллюстративные химиотерапевтические средства также включают, без ограничения, аденокортикоиды и кортикостероиды, алкилирующие средства, антиандрогены, антиэстрогены, андрогены, акламицин и производные акламицина, эстрогены, антиметаболиты, такие как цитозинарабинозид, аналоги пурина, аналоги пиримидина и метотрексат, бусульфан, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин и другие соединения платины, тамоксифен, таксол, паклитаксел, производные паклитаксела, Taxotere[®], циклофосфамид, дауномицин, ризоксин, T2 токсин, растительные алкалоиды, преднизон, гидроксимочевину, тенипозид, митомицины, дискодермолиды, ингибиторы микротрубочек, эпотилоны, тубулизины, циклопропилбенз[e]индолон, *втор*-циклопропилбенз[e]индолон, *O*-*Ac-втор*-циклопропилбенз[e]индолон, блеомицин и любой другой антибиотик, азотистые иприты, нитрозомочевины, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин и их аналоги и производные, такие как деацетилвинбластин моногидразид (DAVLBH), колхицин, производные колхицина, аллоколхицин, тиоколхицин, тритилцистеин, галикондрин В, доластатин, такие как доластатин 10, аманитины, такие как α -аманитин, камптотецин, иринотекан и другие их производные на основе камптотецина, гелданамицин и

производные гелданамицина, эстрамустин, нокодазол, MAP4, колцеид, воспалительные и провоспалительные средства, ингибиторы пептидной и пептидомиметической передачи сигнала, рапамицин, такой как сиролimus или эверолимус, а также любое другое лекарственное средство или токсин.

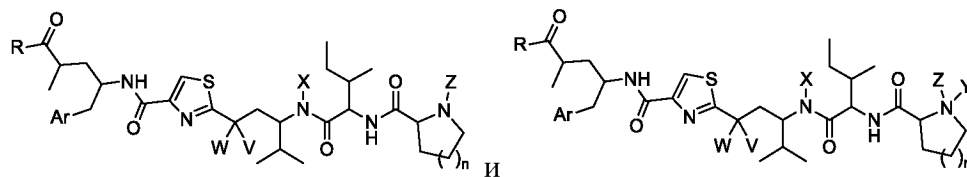
В другом варианте осуществления по меньшей мере одно лекарственное средство выбрано из криптофицинов, бортезомиба, тиобортезомиба, тубулизинов, аминоптерина, рапамицинов, таких как эверолимус и сиролimus, паклитаксела, доцетаксела, доксорубицина, даунорубицина, α -аманатина, верукарина, дидемнина В, гелданомицина, пурваланола А, испинезиба, будесонида, дазатиниба, эпотилонов, майтанзинов и ингибиторов тирозинкиназы, в том числе аналогов и производных каждого из вышеупомянутых.

Другие лекарственные средства, которые можно включать в конъюгаты, описанные в настоящем документе, включают амфотерицин В, ацикловир, трифлуридин, ганцикловир, зидовудин, амантадин, рибавирин и т.п.

В другом варианте осуществления по меньшей мере одно лекарственное средство представляет собой тубулизин. Как применяется в настоящем документе, термин “тубулизин” обычно относится к соединениям, описанным в настоящем документе, и их аналогам и производным. Также следует понимать, что любая соответствующая фармацевтически приемлемая соль также включена в иллюстративные варианты осуществления, описанные в настоящем документе. Иллюстративные производные тубулизинов включают, без ограничения, такие соединения, которые могут быть получены синтетически из соединений, описанных в настоящем документе. Следует понимать, такие производные могут включать пролекарства соединений, описанных в настоящем документе, соединения, описанные в настоящем документе, которые включают одну или несколько блокирующих или защитных групп, в том числе соединения, которые применяются в получении других соединений, описанных в настоящем документе.

Как описано в настоящем документе, тубулизиновые соединения могут быть ингибиторами полимеризации тубулина, а также могут быть средствами, алкилирующими ДНК.

Иллюстративные тубулизины включают без ограничений соединения формулы



и их описанные фармацевтические соли, где

n равняется 1-3;

V представляет собой водород, OR^2 или галоген, и W представляет собой водород, OR^2 или алкил, где R^2 в каждом случае независимо выбран из водорода, алкила и $C(O)R^3$, где R^3 представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, арил или арилалкил, каждый из которых необязательно замещен; при условии, что R^2 не представляет собой H , когда V и W оба представляют собой OR^2 ; или V и W , взятые вместе с присоединенным углеродом, формируют карбонил;

X представляет собой водород, алкил, такой как C_{1-4} алкил, или алкенил, такой как C_{2-4} алкенил, каждый из которых необязательно замещен;

Z представляет собой алкил или $C(O)R^4$, где R^4 представляет собой алкил, CF_3 или арил; или если Y присутствует, Z представляет собой алкил; и Y представляет собой O ;

Ar представляет собой арил, такой как фенил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен; и

R представляет собой OH или R , а карбонил, к которому он присоединен, представляет собой производное карбоновой кислоты, такое как ацилгидразид.

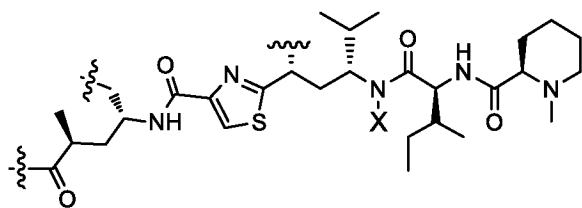
В другом варианте осуществления X представляет собой CH_2QR^9 , где Q представляет собой $-N-$, $-O-$ или $-S-$; R^9 представляет собой водород или алкил, алкенил, циклоалкил, арил или арилалкил, каждый из которых необязательно замещен, или $C(O)R^{10}$, где R^{10} представляет собой водород или алкил, алкенил, циклоалкил, арил или арилалкил. В другом варианте осуществления R^9 и Q , взятые вместе, формируют $S(O)_2R^{10}$, $P(O)(OR^{10a})_2$, где R^{10} и OR^{10a} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и алкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила и арилалкила, каждый из которых необязательно замещен, или R^{10a} представляет собой катион металла.

В другом варианте осуществления X представляет собой H . Иллюстративные примеры таких соединений и их получение описаны в *J. Med. Chem.* 10.1021/jm701321p (2008), раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

производного, циано, гидроксила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси и OR^6 , где R^6 представляет собой водород или необязательно замещенный алкил, гетероалкил, арил, защитную группу фенола, пролекарственный фрагмент, $C(O)R^7$, $P(O)(OR^8)_2$ или SO_3R^8 , где R^7 и R^8 в каждом случае независимо выбраны из водорода или алкила, алкенила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила и арилалкила, каждый из которых необязательно замещен, или R^8 представляет собой катион металла, как описано.

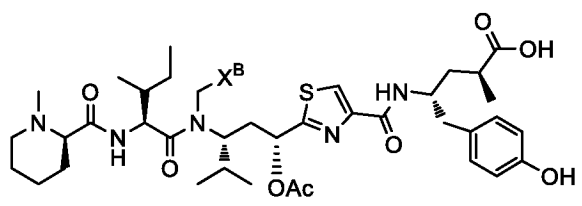
В другом варианте осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления Z представляет собой метил. В другом варианте осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления R^1 представляет собой H. В другом варианте осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления R^1 представляет собой OR^6 при C(4), где R^6 представляет собой водород, алкил или COR^7 . В другом варианте осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления V представляет собой водород, и W представляет собой $OC(O)R^3$. В другом варианте осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления V представляет собой водород, и W представляет собой ацетилокси.

В другом варианте осуществления любого из вышеупомянутых вариантов осуществления соединения различных формул характеризуются следующей абсолютной конфигурацией:



в каждом из обозначенных асимметричных атомов углерода.

Дополнительные иллюстративные тубулизины, которые можно применять в конъюгатах, описанных в настоящем документе, включают следующие:

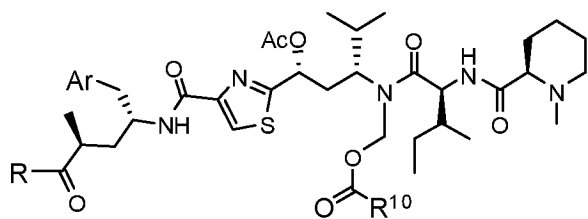


Тубулизин	X^B
-----------	-------

EC0313	-O-CH ₃
EC0346	-O-(CH ₂) ₂ -OH
EC0356	-O-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂
EC0374	-S-(CH ₂) ₂ -SH
EC0386	-OH
EC0550	-(CH ₂) ₂ -CH=CH ₂
EC0560	-S-(CH ₂) ₂ -OH
EC0575	-O-C(O)-(CH=CH)-CH ₂ -Cl
EC0585	-NH-C(O)-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
EC0611	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃
EC0623	-S-(CH ₂) ₂ CH ₃

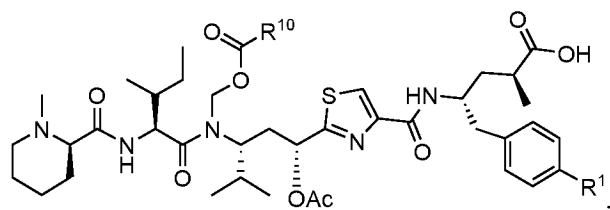
и их фармацевтические соли.

В другом варианте осуществления тубулизин представляет собой встречающийся в природе тубулизин. Природные тубулизины обычно представляют собой линейные тетрапептиды, состоящие из *N*-метилпипеколиновой кислоты (Mer), изолейцина (Ile), неприродной аминокислоты, называемой тубувалин (Tuv) и либо неприродной аминокислоты, называемой тубутирозин (Tut, аналог тирозина), либо неприродной аминокислоты, называемой тубуфенилаланин (Tur, аналог фенилаланина). В другом варианте осуществления описаны встречающиеся в природе тубулизины и их аналоги и производные следующей общей формулы:



и их фармацевтические соли, где Ar, R и R¹⁰ являются такими, как описано в различных вариантах осуществления в настоящем документе.

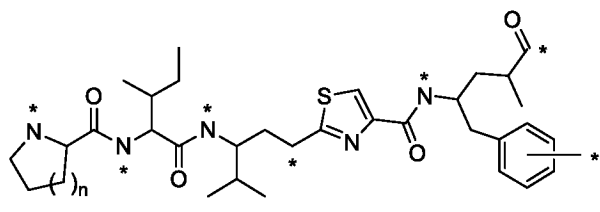
В другом варианте осуществления описаны встречающиеся в природе тубулизины следующей общей формулы:



Условие	R ¹⁰	R ¹
A	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	ОН
B	CH ₃ (CH ₂) ₂	ОН
C	CH ₃ CH ₂	ОН
D	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	Н
E	CH ₃ (CH ₂) ₂	Н
F	CH ₂ CH ₃	Н
G	(CH ₃) ₂ C=CH	ОН
H	CH ₃	Н
I	CH ₃	ОН

и их фармацевтические соли.

Следует понимать, что конъюгат тубулизина или его аналога или производного может формироваться в любом положении. В качестве иллюстрации описаны конъюгаты тубулизинов, где линкер (L) присоединен к любому из следующих положений:



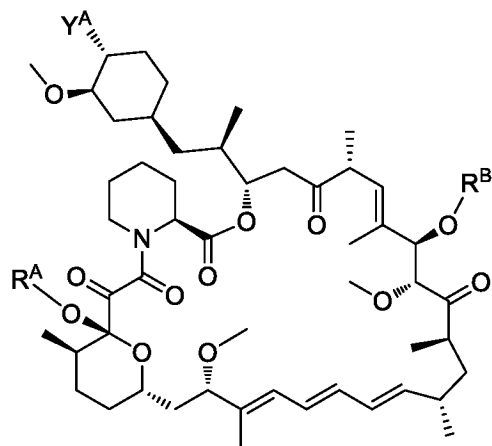
где символ (*) обозначает необязательные местоположения присоединения.

В другом варианте осуществления в настоящем документе описаны соединения, где конъюгат формируется при концевой группе карбоновой кислоты или концевой группе производного ацилгидразина каждого из тубулизинов, описанных в настоящем документе.

Дополнительные тубулизины, применимые в получении конъюгатов, описанных в настоящем документе, описаны в публикациях заявок на патент США №№ 2006/0128754 и 2005/0239713, раскрытия которых включены в настоящий документ посредством ссылки. Дополнительные тубулизины, применимые в получении конъюгатов, описанных в настоящем документе, описаны в публикации совместно рассматриваемой заявки на патент США № 2010/0240701, раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Тубулизины можно также получать как описано в Peltier et al., "The Total Synthesis of Tubulysin D," J. Am. Chem. Soc. 128:16018-19 (2006), раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

В другом варианте осуществления по меньшей мере одно лекарственное средство представляет собой рапамицин. Следует понимать, что как применяется в

настоящем документе, описываемый термин “рапамицин” включает сиролимус (рапамицин), темсиролимус, эверолимус и рифафоролимус, и родственные соединения, и соединения формулы



и их фармацевтически приемлемые соли, где

Y^A представляет собой OR^C или $OCH_2CH_2OR^C$;

один из R^A , R^B или R^C представляет собой связь, соединенную с L; и

другие два из R^A , R^B и R^C в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного гетероалкила, пролекарства, образующего группу, и $C(O)R^D$, где R^D в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, алкенила, гетероалкила, циклоалкила, циклогетероалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен.

В другом варианте осуществления по меньшей мере одно лекарственное средство представляет собой алкалоиды барвинка, такие как винкрестин, винбластин, виндезин, винорелбин и их аналоги и производные, такие как деацетилвинбластин моногидразид (DAVLBH).

В другом варианте осуществления по меньшей мере одно лекарственное средство представляет собой митомицин или его аналог или производное.

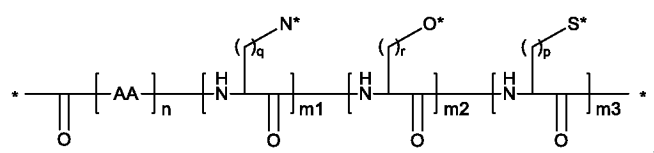
В другом варианте осуществления конъюгаты, описанные в настоящем документе, включают по меньшей мере два лекарственных средства, в том числе таковые, описанные в настоящем документе. В одной вариации лекарственные средства являются одинаковыми. В другой вариации по меньшей мере два лекарственных средства являются различными. В другой вариации два или более лекарственных средств выбраны из алкалоидов барвинка, криптофицинов, бортезомиба, тиобортезомиба, тубулизинов, аминоптерина, рапамицинов, таких как эверолимус и

сиролimus, паклитаксела, доцетаксела, доксорубицина, даунорубицина, α -аманатина, верукарина, дидемнина В, гелданомидина, пурваланола А, испинезиба, будесонида, дазатиниба, эпотилонов, майтанзинов и ингибиторов тирозинкиназы, в том числе аналогов и производных каждого из вышеупомянутых.

Как применяется в настоящем документе, термин “линкер” включает цепь атомов, которые соединяют две или более функциональные части молекулы с формированием конъюгата. В качестве иллюстрации, цепь атомов выбрана из С, N, O, S, Si и P, или С, N, O, S и P, или С, N, O и S. Цепь атомов ковалентно связывает различные функциональные средства конъюгата, такие как связывающие лиганды, лекарственные средства, средства диагностики, средства визуализации и т.п. Линкер может иметь различную длину, например, в диапазоне от приблизительно 2 до приблизительно 100 атомов в непрерывном скелете. Атомы, применяемые в формировании линкера, могут объединяться всеми химически релевантными способами, как, например, цепи атомов углерода, образующие алкиленовые, алкениленовые и алкиниленовые группы и т.п.; цепи атомов углерода и кислорода, формирующие простые эфиры, полиоксиалкиленовые группы или при объединении с карбонильными группами формирующие сложные эфиры и карбонаты, и т.п.; цепи атомов углерода и азота, формирующие амины, имины, полиамины, гидразины, гидразоны или при объединении с карбонильными группами, формирующие амиды, мочевины, семикарбазиды, карбазиды и т.п.; цепи атомов углерода, азота и кислорода, формирующие алкоксиамины, алкоксиламины или при объединении с карбонильными группами формирующие уретаны, аминокислоты, ацилоксиламины, гидроксаминовые кислоты и т.п.; а также многие другие. Кроме того, следует понимать, что атомы, формирующие цепь в каждом из вышеупомянутых иллюстративных вариантов осуществления, могут быть либо насыщенными, либо ненасыщенными, таким образом, формирующими одинарные, двойные или тройные связи, так что, например, радикалами, которые включаются в линкер, могут быть алканы, алкены, алкины, имины и т.п. Кроме того, следует понимать, что атомы, формирующие линкер, также могут циклизироваться друг с другом или могут быть частью циклической структуры с образованием бивалентных циклических структур, которые формируют линкер, в том числе циклоалканы, простые циклические эфиры, циклические амины и другие гетероциклы, арилены, гетероарилены и т.п. в линкере. В случае последнего расположения, следует понимать, что длину линкера можно определять по любому

пути через одну или несколько циклических структур. В качестве иллюстрации, длина линкера определяется по самому короткому пути через каждую из циклических структур. Следует понимать, что линкеры необязательно могут быть замещены по любой одной или несколькими из открытых валентностей вдоль цепи атомов, например, необязательными заместителями на любом из атомов углерода, азота, кремния или фосфора. Также следует понимать, что линкер может соединять две или несколько функциональных частей молекулы с формированием конъюгата по любой открытой валентности, и не является необходимым, чтобы любая из двух или более функциональных частей молекулы, формирующей конъюгат, присоединялась на любом явном конце линкера.

В другом варианте осуществления линкер (L) содержит радикал формулы



где m_1 , m_2 , m_3 , n , p , q и r представляют собой целые числа, каждое из которых независимо выбрано из диапазона от 0 до приблизительно 8, при условии, что по меньшей мере одно из m_1 , m_2 , m_3 , n , p , q и r не равняется 0; AA представляет собой аминокислоту; и лекарственные средства необязательно присоединены к одному или несколькими из (*) атомов. Следует понимать, что лекарственные средства могут присоединяться непосредственно или присоединяются через дополнительные части линкера (L). В другом варианте осуществления AA представляет собой встречающуюся в природе аминокислоту либо в природной, либо в неприродной конфигурации. В другом варианте осуществления одни или несколько AA представляют собой гидрофильную аминокислоту. В другом варианте осуществления один или несколько AA представляют собой Asp и/или Arg. В другом варианте осуществления целое число n равняется 1 или больше. В другом варианте осуществления целое число n равняется 2 или больше. В другом варианте осуществления целое число n равняется 3 или больше. В другом варианте осуществления целое число n равняется 4 или больше. В другом варианте осуществления целое число n равняется 5 или больше. В другом аспекте целое число q равняется 1 или больше. В другом варианте осуществления целое число m_1 равняется 1 или больше. В другом варианте осуществления целое число m_1 равняется 1. В другом варианте осуществления целое число m_2 равняется 1 или больше. В другом варианте осуществления целое число m_2 равняется 1. В другом варианте

осуществления целое число m_3 равняется 1 или больше. В другом варианте осуществления целое число m_3 равняется 1. В другом варианте осуществления целое число p равняется 1 или больше. В другом варианте осуществления целое число p равняется 1. В другом варианте осуществления целое число p равняется 2. В другом варианте осуществления целое число q равняется 1 или больше. В другом варианте осуществления целое число q равняется 1. В другом варианте осуществления целое число q равняется 2. В другом варианте осуществления целое число r равняется 1 или больше. В другом варианте осуществления целое число r равняется 1. В другом варианте осуществления целое число r равняется 2.

Следует понимать, что все комбинации вышеупомянутых вариантов осуществления описаны в настоящем документе. Например, в другом варианте осуществления n равняется 1 или больше, и m_1 равняется один или больше; или n равняется 1 или больше, m_1 равняется 1, и q равняется 1 и т.д. Например, в другом варианте осуществления n равняется 1 или больше, и m_2 равняется один или больше; или n равняется 2 или больше, m_2 равняется 1, и q равняется 1; или n равняется 2 или больше, m_3 равняется 1, q равняется 1, и p равняется 1 и т.д. Например, в другом варианте осуществления n равняется 1 или больше, и m_1 равняется один или больше; или n равняется 2 или больше, m_3 равняется 1, и q равняется 1; или n равняется 2 или больше, m_2 равняется 1, q равняется 1, и p равняется 1; или n равняется 2 или больше, m_1 равняется 1, q равняется 1, и r равняется 1; или n равняется 2 или больше, m_3 равняется 1, q равняется 1, p равняется 1, и r равняется 1 и т.д.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер включает один или несколько бивалентных гидрофильных радикалов, как описано в настоящем документе, которые также могут называться спейсерными линкерами. Следует отметить, что расположение и/или ориентация различных гидрофильных линкеров могут быть линейными или разветвленными или и теми, и другими. Например, гидрофильные линкеры могут формировать скелет линкера, формирующего конъюгат между лигандом и одним или несколькими лекарственными средствами. В качестве альтернативы, гидрофильная часть линкера может быть боковой по отношению к скелету или присоединенной к скелету из цепи атомов, соединяющей связывающий лиганд В с одним или несколькими лекарственными средствами D. В случае последнего расположения, гидрофильная часть может быть проксимальной или дистальной по отношению к скелетной цепи атомов.

В другом варианте осуществления линкер обычно является линейным, и гидрофильные группы обычно расположены в ряд с формированием цепеобразного линкера в конъюгате. Иначе говоря, гидрофильные группы формируют некоторую часть или весь скелет линкера в таком варианте осуществления линейного линкера.

В другом варианте осуществления линкер является разветвленным с гидрофильными группами. В таком варианте осуществления с разветвленным линкером гидрофильные группы могут быть проксимальными по отношению к скелету или дистальными по отношению к скелету. В случае каждого из таких расположений линкер обычно по форме является более сферическим или цилиндрическим. В другом варианте осуществления линкер имеет форму, подобную бутылочному ершику. В другом варианте осуществления скелет линкера формируется линейными рядами амидов, а гидрофильная часть линкера формируется параллельным расположением разветвляющихся боковых цепей, как, например, при соединении моносахаридов, сульфонов и т.п., а также их производных и аналогов.

Следует понимать, что линкер (L) может быть нейтральным или ионизируемым при определенных условиях, таких как физиологические условия, встречающиеся *in vivo*. Для ионизируемых линкеров при выбранных условиях линкер может депротонироваться с образованием отрицательного иона или, альтернативно, становится протонированным с образованием положительного иона. Следует отметить, что может происходить более одного явления депротонирования или протонирования. Кроме того, следует понимать, что один и тот же линкер может депротонироваться и протонироваться с образованием внутренних солей или цвиттерионных соединений.

В другом варианте осуществления гидрофильные спейсерные линкеры являются нейтральными и, в частности, нейтральными при физиологических условиях, при этом линкеры не являются значительно протонированными или депротонированными. В другом варианте осуществления гидрофильные спейсерные линкеры могут быть протонированными с наличием одного или нескольких положительных зарядов. Следует понимать, что способность к протонированию зависит от условий. В одном аспекте условиями являются физиологические условия, и линкер протонируется *in vivo*. В другом варианте осуществления спейсеры включают в себя как области, которые являются нейтральными, так и области, которые могут быть протонированными с наличием одного или нескольких положительных зарядов. В

другом варианте осуществления спейсеры включают в себя как области, которые могут быть депротонированными с наличием одного или нескольких отрицательных зарядов, так и области, которые могут быть протонированными с наличием одного или нескольких положительных зарядов. Следует понимать, что в этом последнем варианте осуществления могут формироваться цвиттерионы или внутренние соли.

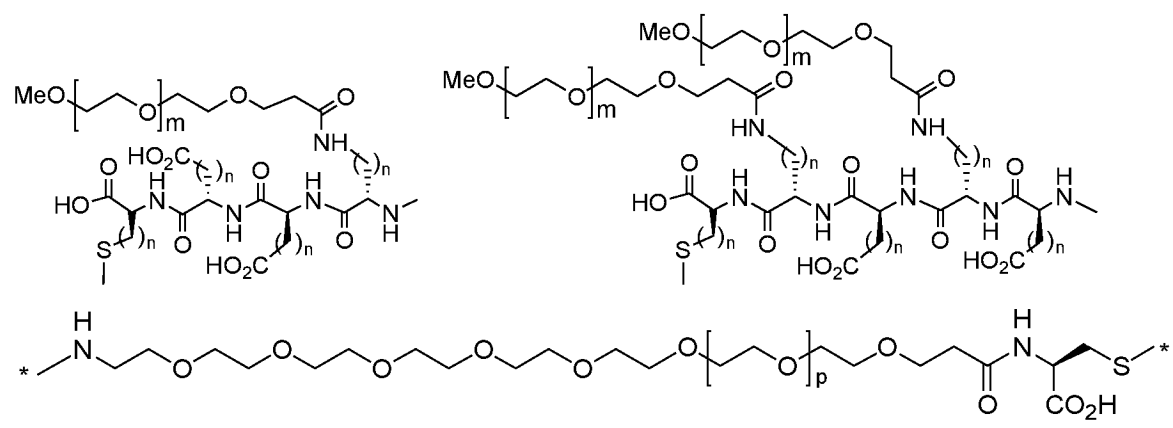
В другом варианте осуществления области линкеров, которые могут быть депротонированными с наличием отрицательного заряда, включают карбоновые кислоты, такие как аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и группы карбоновых кислот с более длинной цепью, а также сложные эфиры серной кислоты, такие как сложные алкиловые эфиры серной кислоты. В другом варианте осуществления области линкеров, которые могут быть протонированными с наличием положительного заряда, включают аминогруппы, такие как полиаминоалкилены, в том числе этилендиамины, пропилендиамины, бутилендиамины и т.п., и/или гетероциклы, в том числе пирролидины, пиперидины, пиперазины, и другие аминогруппы, каждая из которых необязательно замещена. В другом варианте осуществления области линкеров, которые являются нейтральными, включают полигидроксильные группы, такие как сахара, углеводы, сахариды, инозитолы и т.п., и/или полиэфирные группы, такие как полиоксиалкиленовые группы, в том числе полиоксиэтилен, полиоксипропилен и т.п.

В другом варианте осуществления гидрофильные спейсерные линкеры, описанные в настоящем документе, включают сформированные главным образом из углерода, водорода и кислорода и характеризующиеся отношением углерода к кислороду приблизительно 3:1 или менее или приблизительно 2:1 или менее. В другом варианте осуществления гидрофильные линкеры, описанные в настоящем документе, включают множество эфирных функциональных групп. В другом варианте осуществления гидрофильные линкеры, описанные в настоящем документе, включают множество гидроксильных функциональных групп. Иллюстративные фрагменты и радикалы, которые можно применять для формирования таких линкеров, включают полигидроксильные соединения, такие как углеводы, полиэфирные соединения, такие как элементарные звенья полиэтиленгликоля, и кислотные группы, такие как карбоновые и алкилсерные кислоты. В одной вариации в линкер также можно включать олигоамидные спейсеры и т.п.

Иллюстративные бивалентные гидрофильные линкеры включают

углеводы, такие как сахаропептиды, как описано в настоящем документе, которые характеризуются как признаками пептида, так и признаками сахара; глюкурониды, которые могут быть встроены посредством [2+3] циклизации Хьюсгена, также известной как клик-химия; β -алкилгликозиды, такие как 2-дезоксигексапиранозы (2-дезоксиглюкоза, 2-дезоксиглюкуронид и т.п.), и β -алкилманнопиранозиды. Иллюстративные PEG-группы включают группы с определенной длиной в диапазоне от приблизительно 4 до приблизительно 20 PEG-групп. Иллюстративные сложные алкиловые эфиры серной кислоты также могут быть введены с помощью клик-химии непосредственно в скелет. Иллюстративные олигоамидные спейсеры включают в себя EDTA- и DTPA-спейсеры, β -аминокислоты и т.п.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер L содержит один или несколько полиэфиров, таких как линкеры следующих формул:

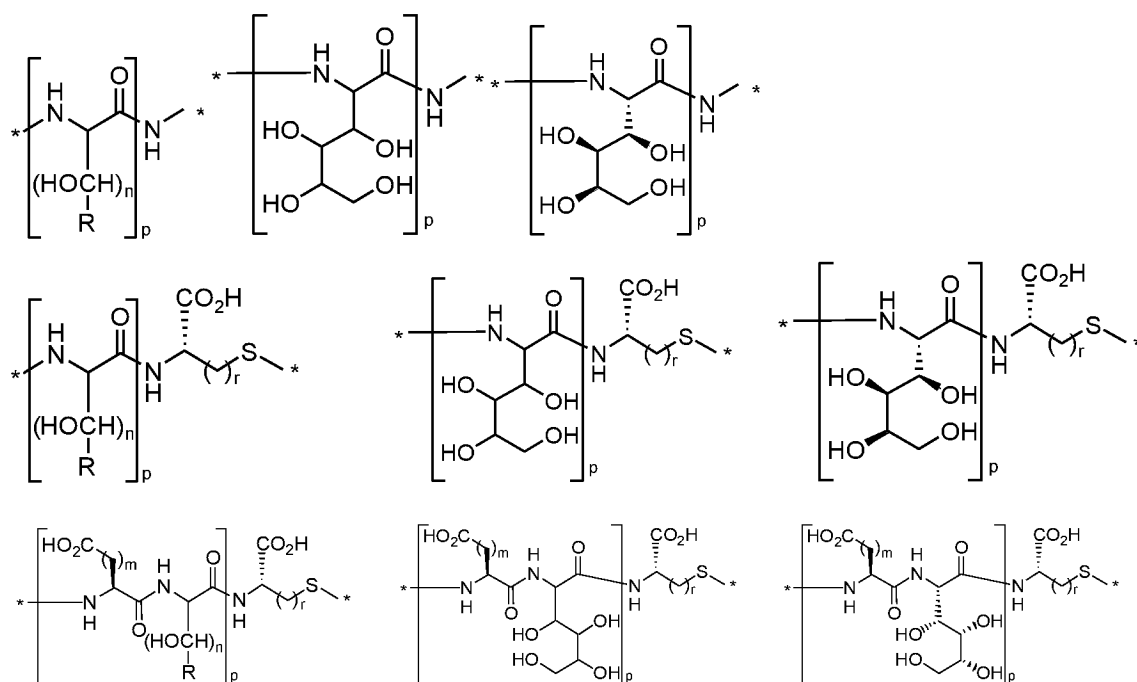


где m в каждом случае независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 8; p представляет собой целое число, выбранное из от 1 до приблизительно 10; а n в каждом случае независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одном аспекте m в каждом случае независимо равняется от 1 до приблизительно 3. В другом аспекте n в каждом случае равняется 1. В другом аспекте p в каждом случае независимо равняется от 4 до приблизительно 6. В качестве иллюстрации, полипропиленовые полиэфиры, соответствующие вышеупомянутым, охватываются настоящим документом и могут быть включены в конъюгаты в качестве гидрофильных спейсерных линкеров. Кроме того, следует отметить, что смешанные полиэтиленовые и полипропиленовые полиэфиры могут включаться в конъюгаты в качестве гидрофильных спейсерных линкеров. Кроме того, циклические вариации вышеупомянутых полиэфирных соединений, таких как включающие тетрагидрофурил, 1,3-диоксаны, 1,4-диоксаны и т.п., охватываются настоящим

документом.

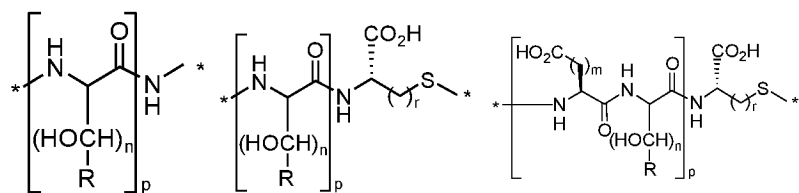
В другом варианте осуществления поливалентный линкер L содержит множество гидроксильных функциональных групп, таких как линкеры, которые включают моносахариды, олигосахариды, полисахариды и т.п. Следует понимать, что спейсерные линкеры, содержащие полигидроксил, содержат множество групп – (CROH)-, где R представляет собой водород или алкил.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер L содержит один или несколько из следующих фрагментов:



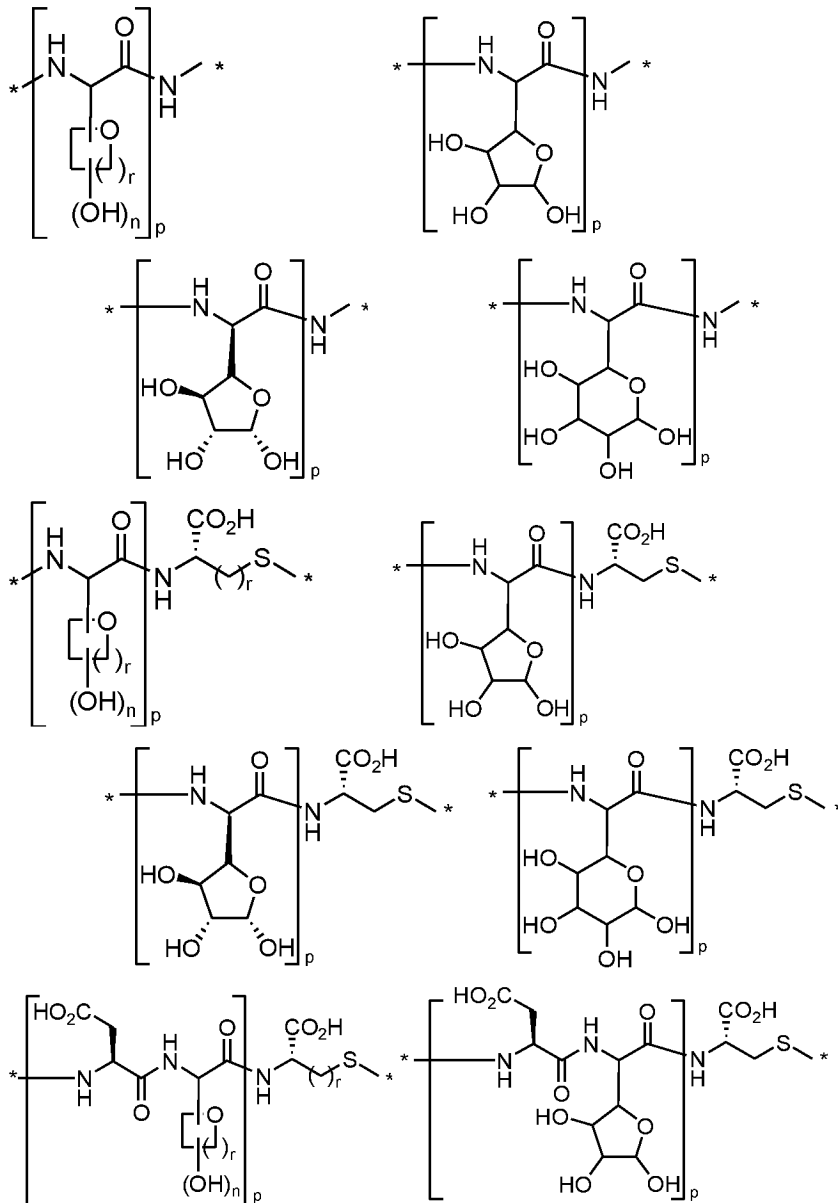
где R представляет собой H, алкил, циклоалкил или арилалкил; m представляет собой целое число от 1 до приблизительно 3; n представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5 или от 2 до приблизительно 5, p представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, а r выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одном аспекте целое число n равняется 3 или 4. В другом аспекте целое число p равняется 3 или 4. В другом аспекте целое число r равняется 1.

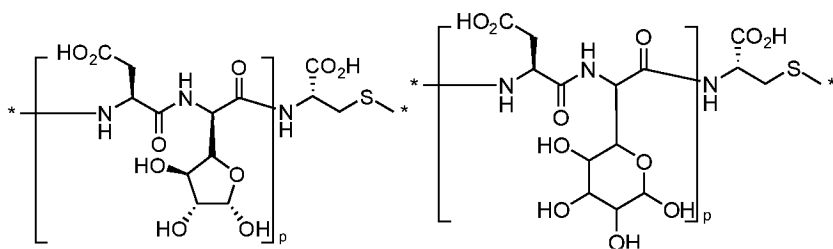
В другом варианте осуществления поливалентный линкер L содержит один или несколько из следующих фрагментов:



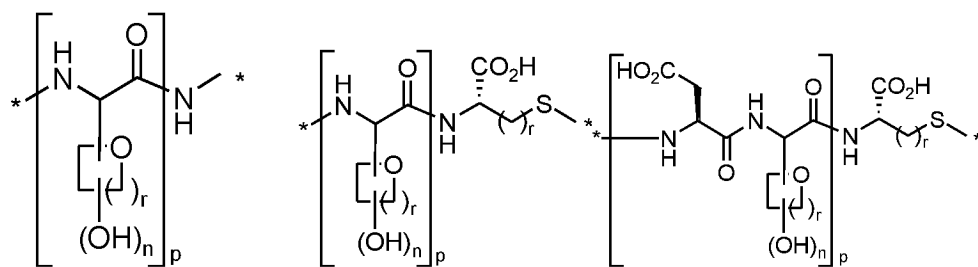
где R представляет собой H, алкил, циклоалкил или арилалкил; m представляет собой целое число от 1 до приблизительно 3; n представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5 или от 2 до приблизительно 5, p представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, а r выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одном аспекте целое число n равняется 3 или 4. В другом аспекте целое число p равняется 3 или 4. В другом аспекте целое число r равняется 1.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер L содержит одну или несколько из следующих циклических полигидроксильных групп:



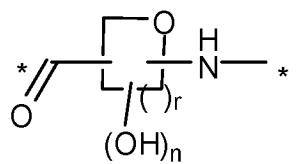


где n представляет собой целое число от 2 до приблизительно 5, p представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и r представляет собой целое число от 1 до приблизительно 4. В одном аспекте целое число n равняется 3 или 4. В другом аспекте целое число p равняется 3 или 4. В другом аспекте целое число r равняется 2 или 3. Следует понимать, что все стереохимические формы таких секций линкеров охватываются настоящим документом. Например, в вышеупомянутых формулах секция может быть получена из рибозы, ксилозы, глюкозы, маннозы, галактозы или другого сахара и сохраняет стереохимические расположения боковых гидроксильных и алкильных групп, присутствующих в этих молекулах. Кроме того, следует понимать, что вышеупомянутые формулы также охватывают различные дезоксисоединения. В качестве иллюстрации, охватываются соединения следующих формул:

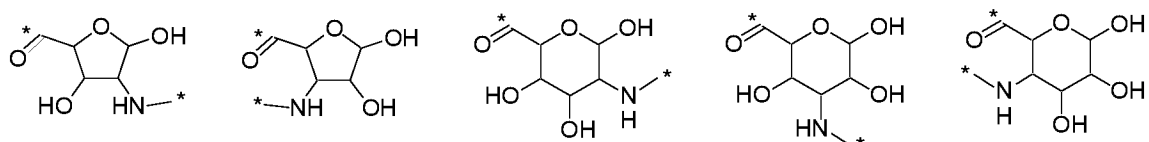


где n равно или меньше r , например, если r равняется 2 или 3, n равняется 1 или 2, или 1, 2 или 3, соответственно.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер L содержит один или несколько полигидроксильных радикалов следующей формулы:

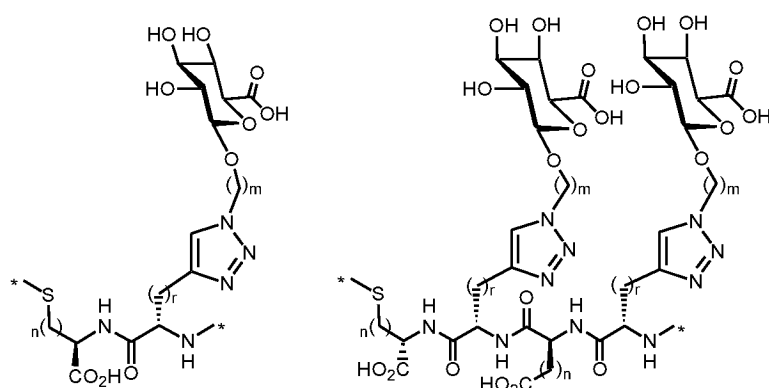


где каждый n и r выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одном аспекте линкер включает в себя один или несколько полигидроксильных соединений следующих формул:

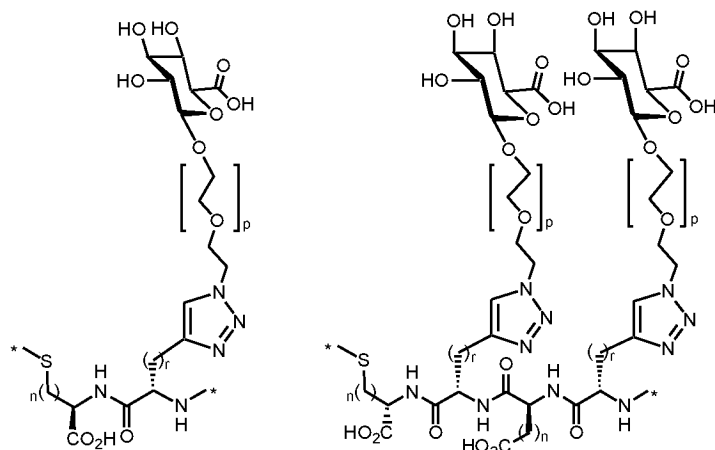


Следует понимать, что все стереохимические формы таких секций линкеров охватываются настоящим документом. Например, в вышеупомянутых формулах секция может быть получена из рибозы, ксилозы, глюкозы, маннозы, галактозы или другого сахара и сохраняет стереохимические расположения боковых гидроксильных и алкильных групп, присутствующих в этих молекулах.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер L содержит одну или несколько полигидроксильных групп, которые расположены на определенном расстоянии от скелета линкера. В одном варианте осуществления такие углеводные группы или полигидроксильные группы соединяются со скелетом с помощью триазольной группы с формированием триазол-связанных гидрофильных спейсерных линкеров. В качестве иллюстрации, линкер включает фрагменты следующих формул:

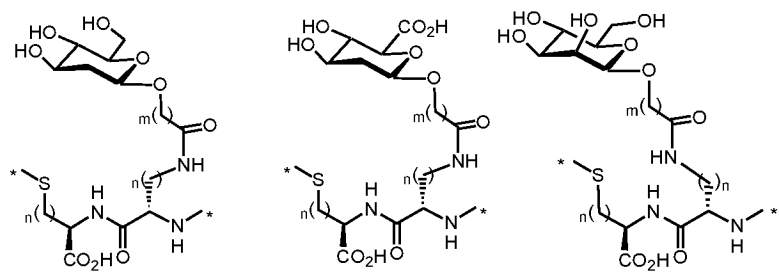


где n , m и r в каждом случае независимо выбраны из целого числа от 1 до приблизительно 5. В одном иллюстративном аспекте m в каждом случае независимо равняется 2 или 3. В другом аспекте r в каждом случае равняется 1. В другом аспекте n в каждом случае равняется 1. В одной вариации группа, соединяющая полигидроксильную группу со скелетом линкера, представляет собой отличающуюся гетероарильную группу, в том числе, без ограничения, пиррол, пиразол, 1,2,4-триазол, фуран, оксазол, изоксазол, тиенил, тиазол, изотиазол, оксадиазол и т.п. Аналогично, охватываются бивалентные 6-членные кольцевые гетероарильные группы. Другие вариации вышеупомянутых иллюстративных гидрофильных спейсерных линкеров включают оксиалкиленовые группы, например, со следующими формулами:

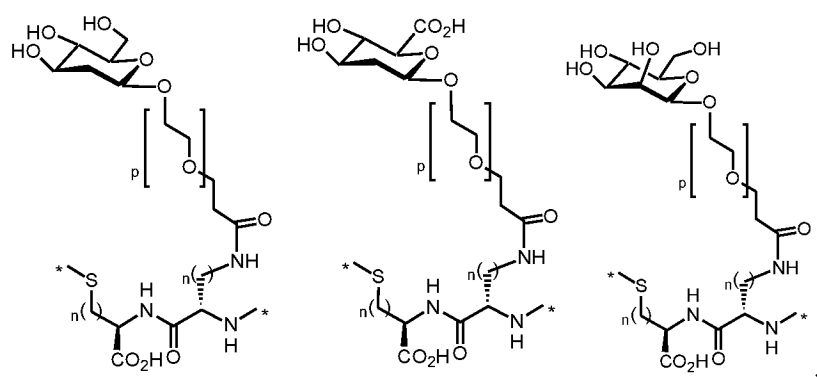


где n и r в каждом случае независимо выбраны из целого числа от 1 до приблизительно 5; а p выбран из целого числа от 1 до приблизительно 4.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер L содержит одну или несколько углеводных групп или полигидроксильных групп, соединенных со скелетом с помощью амидной группы с формированием амид-связанных гидрофильных спейсерных линкеров. В качестве иллюстрации, такие линкеры включают в себя фрагменты следующих формул:

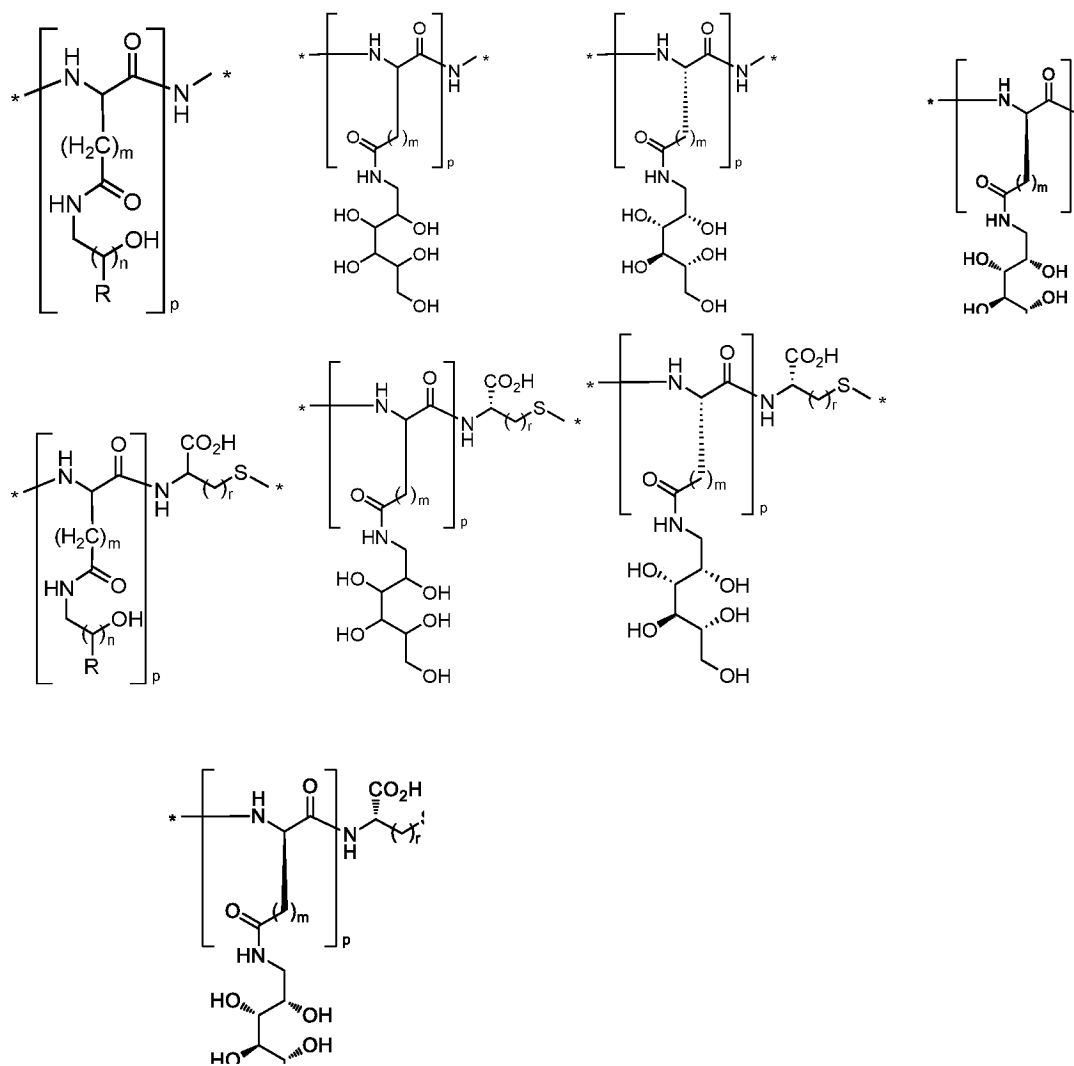


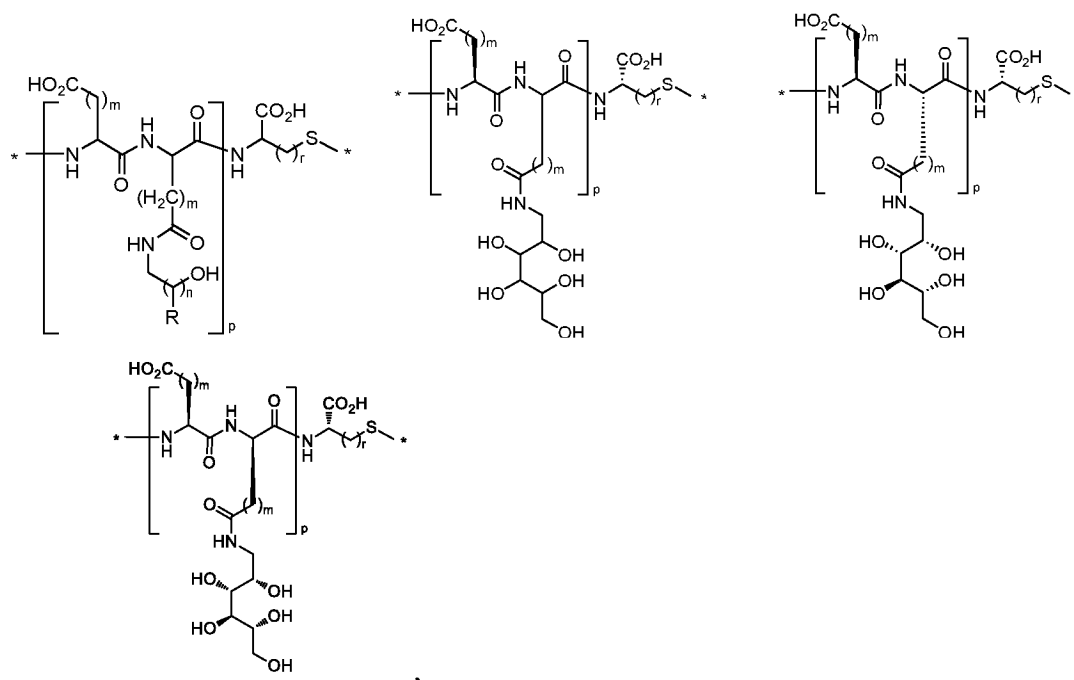
где n выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3, и m выбран из целого числа от 1 до приблизительно 22. В одном иллюстративном аспекте n равняется 1 или 2. В другом иллюстративном аспекте m выбран из от приблизительно 6 до приблизительно 10, в качестве иллюстрации 8. В одной вариации группа, соединяющая полигидроксильную группу со скелетом линкера, представляет собой отличающуюся функциональную группу, в том числе без ограничения сложные эфиры, мочевины, карбаматы, ацилгидразоны и т.п. Подобным образом, охватываются циклические вариации. Другие вариации вышеупомянутых иллюстративных гидрофильных спейсерных линкеров включают оксиалкиленовые группы, например, со следующими формулами:



где n и r в каждом случае независимо выбраны из целого числа от 1 до приблизительно 5; а p выбран из целого числа от 1 до приблизительно 4.

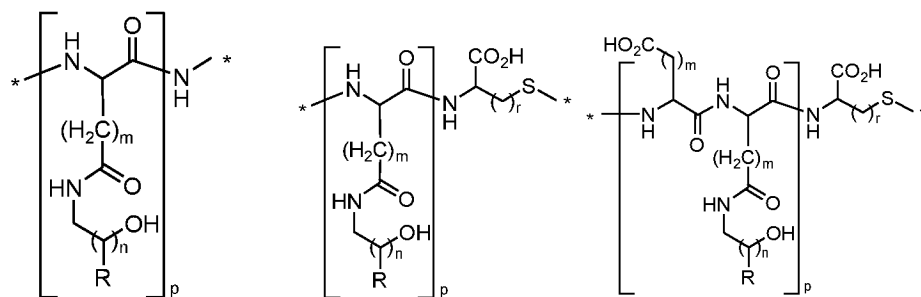
В другом варианте осуществления поливалентный линкер L содержит один или несколько из следующих фрагментов:





где R представляет собой H, алкил, циклоалкил или арилалкил; m независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3; n представляет собой целое число от 1 до приблизительно 6, p представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и r выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одной вариации целое число n равняется 3 или 4. В другой вариации целое число p равняется 3 или 4. В другой вариации целое число r равняется 1.

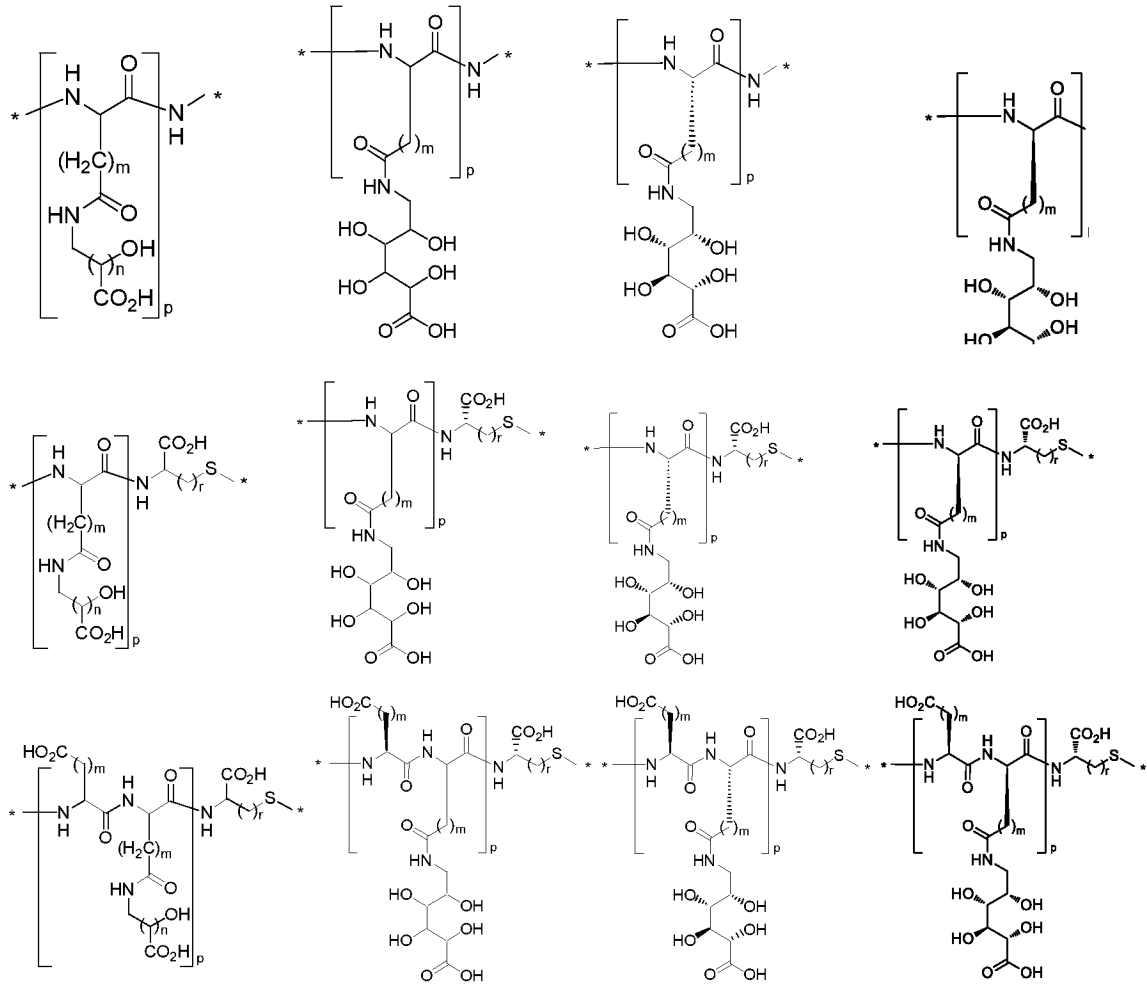
В другом варианте осуществления поливалентный линкер L содержит один или несколько из следующих фрагментов:



где R представляет собой H, алкил, циклоалкил или арилалкил; m независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3; n представляет собой целое число от 2 до приблизительно 6, p представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и r выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одной вариации целое число n равняется 3 или 4. В другой вариации целое число p равняется 3 или 4. В другой вариации целое число r равняется 1.

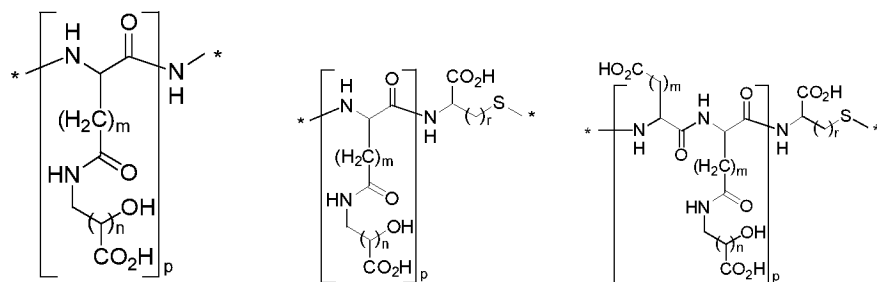
В другом варианте осуществления поливалентный линкер L содержит

один или несколько из следующих фрагментов:



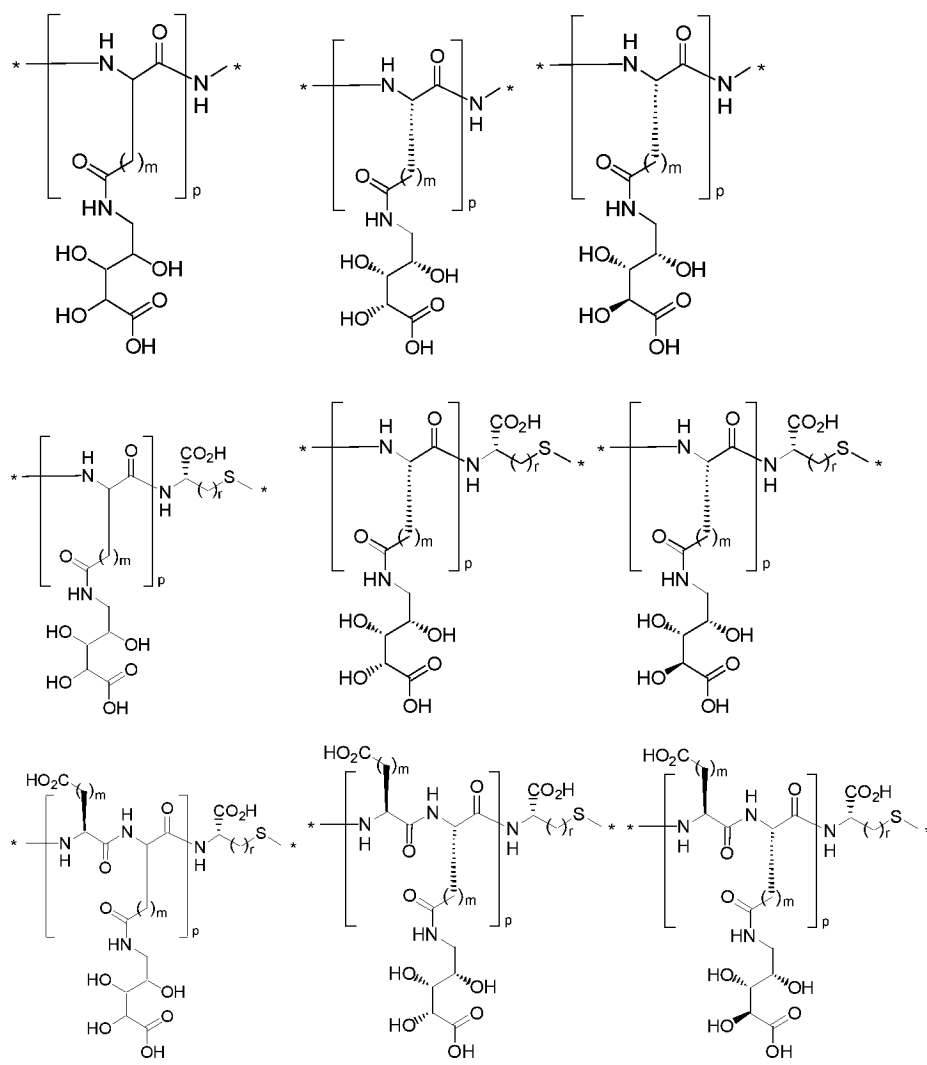
где m независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3; n представляет собой целое число от 1 до приблизительно 6, p представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и r выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одной вариации целое число n равняется 3 или 4. В другой вариации целое число p равняется 3 или 4. В другой вариации целое число r равняется 1.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер L содержит один или несколько из следующих фрагментов:



где m независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3; n представляет собой целое число от 2 до приблизительно 6, p представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и r выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одной вариации целое число n равняется 3 или 4. В другой вариации целое число p равняется 3 или 4. В другой вариации целое число r равняется 1.

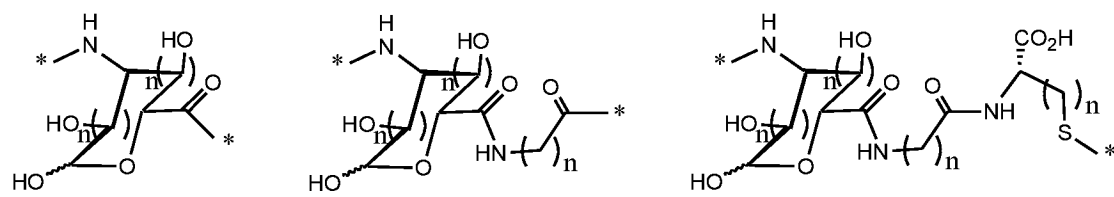
В другом варианте осуществления поливалентный линкер L содержит один или несколько из следующих фрагментов:



где m независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3; n представляет собой целое число от 1 до приблизительно 6, p представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и r выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В одной вариации целое число n равняется 3 или 4. В другой вариации целое число p равняется 3 или 4. В другой вариации целое число r равняется 1.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер L содержит

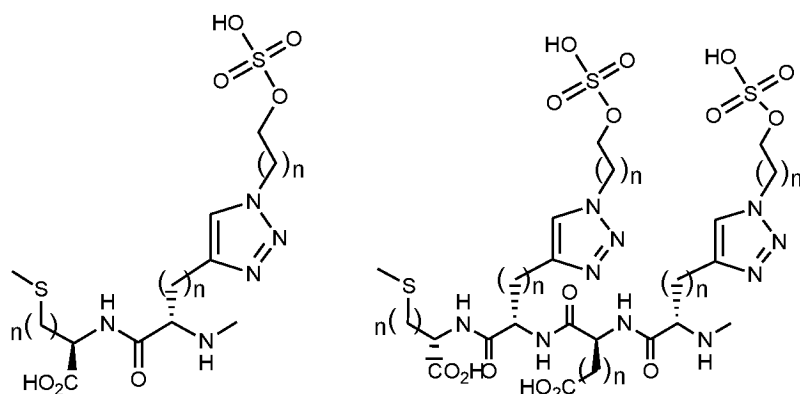
комбинацию скелета и разветвляющихся боковых мотивов, таких как иллюстрированные следующими формулами:



где n в каждом случае независимо выбран из целого числа от 0 до приблизительно 3. Вышеприведенные формулы предназначены для представления циклических сахаров с 4, 5, 6 и даже большим числом членов. Кроме того, следует понимать, что вышеупомянутые формулы могут быть модифицированы до типичных дезоксисахаров, где одна или несколько гидроксигрупп, представленных в формулах, замещены водородом, алкилом или амино. Кроме того, следует понимать, что соответствующие карбонильные соединения охватываются вышеупомянутыми формулами, где одна или несколько из гидроксильных групп окисляются до соответствующего карбонила. Кроме того, в этом иллюстративном варианте осуществления пираноза включает как функциональную карбоксильную, так и аминогруппу, и (a) может быть вставлена в скелет, и (b) может обеспечивать синтетическую основу для разветвляющихся боковых цепей в вариациях этого варианта осуществления. Любую из боковых гидроксильных групп можно применять для присоединения других химических фрагментов, в том числе дополнительных сахаров, с получением соответствующих олигосахаридов. Также охватываются другие вариации этого варианта осуществления, в том числе вставка пиранозы или другого сахара в скелет по отдельному углероду, т.е. спиро-расположение, по геминальной паре углеродов и подобные расположения. Например, один или два конца линкера, или лекарственное средство D, или связывающий лиганд В могут быть соединены с сахаром, подлежащим вставке в скелет в 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 2,3 или другом расположении.

В другом варианте осуществления гидрофильные спейсерные линкеры, описанные в настоящем документе, включают сформированные главным образом из углерода, водорода и азота и имеющие отношение углерода к азоту приблизительно 3:1 или менее или приблизительно 2:1 или менее. В одном аспекте гидрофильные линкеры, описанные в настоящем документе, включают множество функциональных аминогрупп.

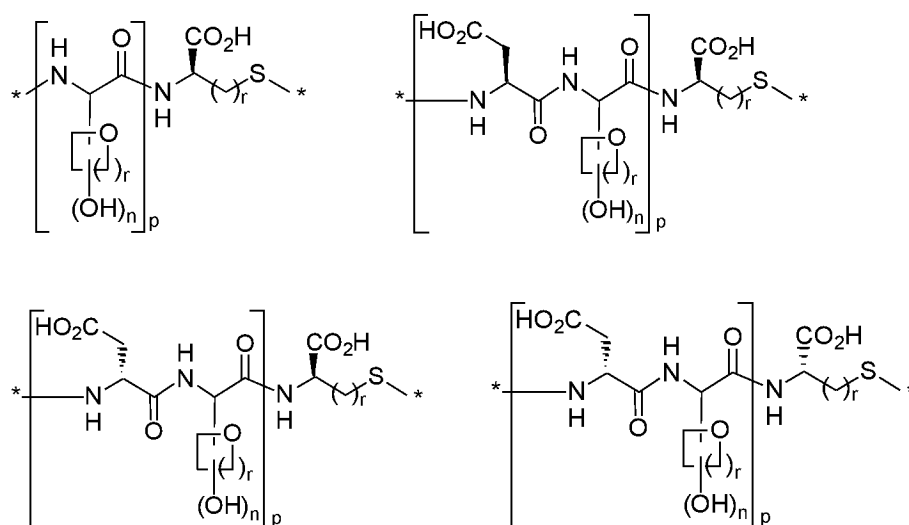
В другом варианте осуществления поливалентный линкер L содержит



где n в каждом случае независимо выбран из целого числа от 1 до приблизительно 3. В качестве иллюстрации, n в каждом случае независимо равняется 1 или 2.

Следует понимать, что в такой полигидроксильной, полиаминной карбоновой кислоте, серной кислоте и подобных линкерах, которые включают свободные атомы водорода, связанные с гетероатомами, один или несколько из таких свободных атомов водорода могут быть защищены соответствующей гидроксильной, аминной или кислотной защитной группой, соответственно или, альтернативно, могут быть блокированы как соответствующие пролекарства, последние из которых выбраны для конкретного применения, как, например, пролекарства, которые высвобождают исходное лекарственное средство при обычных или специфических физиологических условиях.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит один или несколько из следующих бивалентных радикалов:



где n представляет собой целое число от 2 до приблизительно 5, p представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5, и r представляет собой целое число от 1 до

приблизительно 4, как описано выше.

Кроме того, следует понимать, что в вышеупомянутых вариантах осуществления открытые положения, такие как (*) атомы, представляют собой местоположения для присоединения связывающего лиганда (B) или любого лекарственного средства (D), подлежащего доставке. Кроме того, следует понимать, что такое присоединение одного или обоих B и любого D может быть прямым или может осуществляться через промежуточный линкер, содержащий один или несколько радикалов, описанных в настоящем документе. Кроме того, (*) атомы могут формировать высвобождаемые линкеры с любым лекарственным средством D или другие части линкера L.

В другом варианте осуществления гидрофильный спейсерный линкер содержит один или несколько содержащих углеводов или содержащих полигидроксильную группу линкеров. В другом варианте осуществления гидрофильный спейсерный линкер содержит по меньшей мере три содержащих углеводов или содержащих полигидроксильную группу линкера. В другом варианте осуществления гидрофильный спейсерный линкер содержит один или несколько содержащих углеводов или содержащих полигидроксильную группу линкеров и одну или несколько аспарагиновых кислот. В другом варианте осуществления гидрофильный спейсерный линкер содержит один или несколько содержащих углеводов или содержащих полигидроксильную группу линкеров и одну или несколько глутаминовых кислот. В другом варианте осуществления гидрофильный спейсерный линкер содержит один или несколько содержащих углеводов или содержащих полигидроксильную группу линкеров, одну или несколько глутаминовых кислот, одну или несколько аспарагиновых кислот и один или несколько бета-аминоаланинов. В ряде вариаций, в каждом из вышеупомянутых вариантов осуществления гидрофильный спейсерный линкер также включает один или несколько цистеинов. В других рядах вариаций, в каждом из вышеупомянутых вариантов осуществления гидрофильный спейсерный линкер также включает по меньшей мере один аргинин.

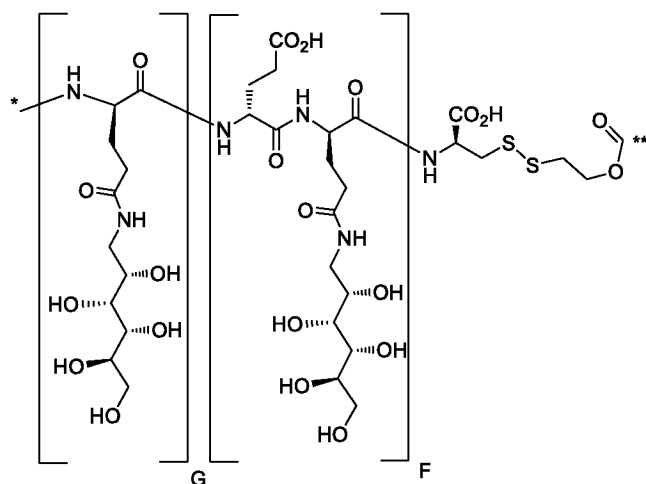
В другом варианте осуществления поливалентный линкер L включает гидрофильный спейсерный линкер, содержащий один или несколько бивалентных 1,4-пиперазинов, которые включены в цепь атомов, соединяющих по меньшей мере один связывающий лиганд (L) по меньшей мере с одним лекарственным средством (D). В одной вариации гидрофильный спейсерный линкер включает один или несколько

содержащих углеводов или содержащих полигидроксильную группу линкеров. В другой вариации гидрофильный спейсерный линкер включает один или несколько содержащих углеводов или содержащих полигидроксильную группу линкеров и одну или несколько аспарагиновых кислот. В другой вариации гидрофильный спейсерный линкер включает один или несколько содержащих углеводов или содержащих полигидроксильную группу линкеров и одну или несколько глутаминовых кислот. В ряде вариаций, в каждом из вышеупомянутых вариантов осуществления гидрофильный спейсерный линкер также включает один или несколько цистеинов. В других рядах вариаций, в каждом из вышеупомянутых вариантов осуществления гидрофильный спейсерный линкер также включает по меньшей мере один аргинин.

В другом варианте осуществления гидрофильный спейсерный линкер содержит один или несколько олигоамидных гидрофильных спейсеров, таких как, без ограничения, аминоэтилпиперазинилацетамид.

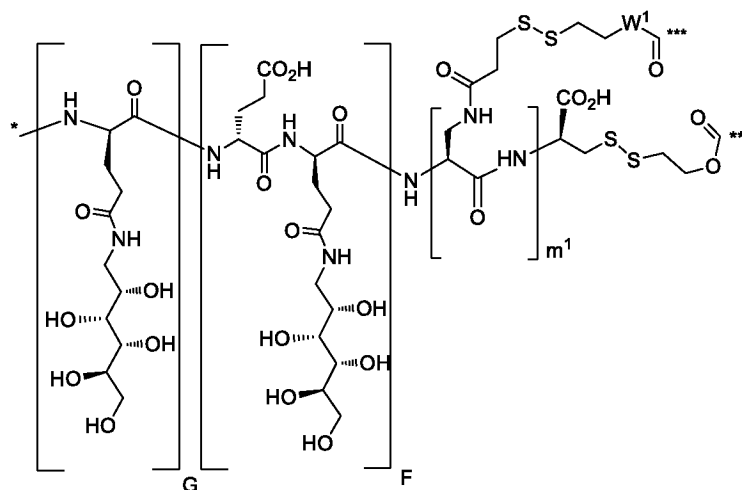
В другом варианте осуществления поливалентный линкер L включает гидрофильный спейсерный линкер, содержащий один или несколько триазол-связанных содержащих углеводов или содержащих полигидроксильную группу линкеров. В другом варианте осуществления гидрофильный спейсерный линкер содержит один или несколько амид-связанных содержащих углеводов или содержащих полигидроксильную группу линкеров. В другом варианте осуществления гидрофильный спейсерный линкер содержит одну или несколько PEG-групп и один или несколько цистеинов. В другом варианте осуществления гидрофильный спейсерный линкер содержит одно или несколько производных EDTE.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер L включает бивалентный радикал формулы



где * обозначает точку присоединения к фолату, а ** обозначает точку присоединения к лекарственному средству; и каждый F и G независимо равняется 1, 2, 3 или 4, как описано.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер L включает тривалентный радикал формулы



где каждый *, **, *** обозначает точку присоединения к связывающему рецептор фолата фрагменту В и одному или нескольким лекарственным средствам D. Следует понимать, что если имеется меньшее число лекарственных средств, *, **, *** замещаются водородом или гетероатомом. Каждый F и G независимо равняется 1, 2, 3 или 4; а W^1 представляет собой NH или O, как описано. В другом аспекте m_1 равняется 0 или 1.

В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, гетероатомные линкеры также можно включать в поливалентный линкер L, такие как $-NR_1R_2-$, кислород, сера и формулы $-(NHR_1NHR_2)-$, $-SO-$, $-(SO_2)-$ и $-N(R_3)O-$, где каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из водорода, алкила, арила, арилалкила, замещенного арила, замещенного арилалкила, гетероарила, замещенного гетероарила и алкоксиалкила. Следует понимать, что гетероатомные линкеры можно применять для ковалентного присоединения любого из радикалов, описанных в настоящем документе, в том числе радикалов лекарственных средств D, к поливалентному линкеру, радикалов лиганда В к поливалентному линкеру или различных би- и поливалентных радикалов, которые формируют поливалентный линкер L.

Иллюстративные дополнительные бивалентные радикалы, которые можно применять для формирования частей линкера, являются следующими.

		R = R = H, алкил, ацил	
n = 0-3	n = 0-3	n = 1-3	n = 1-3

В другом варианте осуществления поливалентный линкер L представляет собой высвобождаемый линкер.

Как применяется в настоящем документе, термин “высвобождаемый линкер” относится к линкеру, который включает по меньшей мере одну связь, которая может быть разрушена при физиологических условиях, если соединения, описанные в настоящем документе, доставляются к целевой клетке или внутрь ее. Линкер сам по себе может включать одну или несколько расщепляемых, разрезаемых или разрушаемых связей или формировать одну или несколько расщепляемых, разрезаемых или разрушаемых связей с PSMA-связывающим лигандом (B) и/или с одним или несколькими лекарственными средствами (D). Однако, следует принимать во внимание, что высвобождаемые линкеры, описанные в настоящем документе, преимущественно не расщепляются, разрезаются или разрушаются до тех пор, пока конъюгат, содержащий высвобождаемый линкер, не находится в предполагаемом целевом сайте или вблизи него. Соответственно, высвобождаемые линкеры, описанные в настоящем документе, обычно не включают такие линкеры, которые имеют связи, в существенной степени расщепляемые, разрезаемые или разрушаемые при нецелевых условиях или в нецелевых тканях. Аналогично, высвобождаемые линкеры, описанные в настоящем документе, не включают такие линкеры, которые включают связи, в существенной степени расщепляемые, разрезаемые или разрушаемые только при нефизиологических условиях.

Термин “высвобождаемый линкер” обычно не относится просто к связи, которая является лабильной *in vivo*, как, например, в сыворотке, плазме, желудочно-кишечном тракте или печени, кроме тех случаев, когда эти системы являются целью для связывающего лиганда рецептора клеточной поверхности. Однако после доставки и/или селективного нацеливания высвобождаемые линкеры могут расщепляться в ходе любого процесса, который предусматривает разрушение по меньшей мере одной связи в линкере или в ковалентном присоединении линкера к B или любому D при физиологических условиях, например, при наличии одной или нескольких рН-лабильных, кислотно-лабильных, основно-лабильных, окислительно-лабильных, метаболически-лабильных, биохимически-лабильных и/или ферментативно-лабильных связей. Следует отметить, что такие физиологические условия, приводящие к разрушению связи, не обязательно включают биологический или метаболический процесс, а вместо этого могут включать стандартную химическую реакцию, такую как

реакция гидролиза, например, при физиологическом рН, или быть результатом компартментализации в клеточной органелле, такой как эндосома, имеющей более низкий рН, чем рН в цитозоле.

Следует понимать, что расщепляемая связь может соединять два соседних атома в пределах высвобождаемого линкера и/или соединять другие линкеры с В и/или любым D, как описано в настоящем документе, на любых концах высвобождаемого линкера. В случае если расщепляемая связь соединяет два соседних атома в пределах высвобождаемого линкера, после разрушения связи высвобождаемый линкер разрушается на два или более фрагментов. В качестве альтернативы, в случае, если расщепляемая связь расположена между высвобождаемым линкером и другим фрагментом, таким как дополнительный гетероатом, спейсерный линкер, другая высвобождаемая часть линкера, любой D или В, после разрушения связи высвобождаемый линкер отделяется от другого фрагмента. Следует понимать, что линкер является высвобождаемым линкером, если он формирует расщепляемую, разрезаемую или разрушаемую связь с одним или несколькими из лекарственных средств (D) и способен к доставке одного или нескольких лекарственных средств (D) бесследным способом, при этом одно или несколько лекарственных средств (D) не включают какой-либо остаточной части конъюгата.

Иллюстративные радикалы сами по себе включают расщепляемую связь или формируют расщепляемую связь с В и/или любыми D, гемиацетальными и их вариациями с серой, ацетальными и их вариациями с серой, гемиаминальными, аминальными и т.п. или могут быть сформированы из метиленовых фрагментов, замещенных по меньшей мере одним гетероатомом, таких как 1-алкоксиалкилен, 1-алкоксициклоалкилен, 1-алкоксиалкиленкарбонил, 1-алкоксициклоалкиленкарбонил и т.п. Иллюстративные высвобождаемые линкеры, описанные в настоящем документе, включают поливалентные линкеры, которые включают карбониларилкарбонил, карбонил(карбоксиирил)карбонил, карбонил(бискарбоксиирил)карбонил, галогеналкиленкарбонил и т.п. Иллюстративные высвобождаемые линкеры, описанные в настоящем документе, включают поливалентные линкеры, которые включают алкилен(диалкилсилил), алкилен(алкиларилсилил), алкилен(диарилсилил), (диалкилсилил)арил, (алкиларилсилил)арил, (диарилсилил)арил и т.п. Иллюстративные высвобождаемые линкеры, описанные в настоящем документе, включают оксикарбонилокси, оксикарбонилоксиалкил, сульфонилокси, оксисульфонилакил и

т.п. Иллюстративные высвобождаемые линкеры, описанные в настоящем документе, включают поливалентные линкеры, которые включают иминоалкилиденил, карбонилалкилидениминил, иминоциклоалкилиденил, карбонилциклоалкилидениминил и т.п. Иллюстративные высвобождаемые линкеры, описанные в настоящем документе, включают поливалентные линкеры, которые включают алкилентио, алкиленарилтио и карбонилалкилтио и т.п. Каждый из вышеупомянутых фрагментов необязательно замещен заместителем X2, как определено в настоящем документе.

Заместителями X2 могут быть алкил, алкокси, алкоксиалкил, гидроксид, гидроксидалкил, амино, аминоалкил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, галоген, галогеналкил, сульфгидрилалкил, алкилтиоалкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, карбокси, карбоксиалкил, алкилкарбоксилат, алкилалканоат, гуанидиналкил, R4-карбонил, R5-карбонилалкил, R6-ациламино и R7-ациламиноалкил, где каждый из R4 и R5 независимо выбран из аминокислот, производных аминокислот и пептидов, и где каждый из R6 и R7 независимо выбран из аминокислот, производных аминокислот и пептидов. В этом варианте осуществления гетероатомным линкером может быть азот, а заместитель X2 и гетероатомный линкер, взятые вместе с высвобождаемым линкером, с которым они связаны, могут формировать гетероцикл.

Гетероциклами могут быть пирролидины, пиперидины, оксазолидины, изоксазолидины, тиазолидины, изотиазолидины, пирролидиноны, пиперидиноны, оксазолидиноны, изоксазолидиноны, тиазолидиноны, изотиазолидиноны и сукцинимиды.

Иллюстративные высвобождаемые линкеры включают кетали, ацетали, гемиаминали и аминали, сформированные из радикалов метилена, 1-алкоксиалкилена, 1-алкоксициклоалкилена, 1-алкоксиалкиленкарбонила и 1-алкоксициклоалкиленкарбонила, сложных эфиров и амидов, сформированных из радикалов карбониларилкарбонила, карбонил(карбоксиарил)карбонила, карбонил(бискарбоксиарил)карбонила и галогеналкиленкарбонила, оксисиланы и аминосиланы, сформированные из радикалов алкилен(диалкилсилила), алкилен(алкиларилсилила), алкилен(диарилсилила), (диалкилсилил)арила, (алкиларилсилил)арила и (диарилсилил)арила, радикалов оксикарбонилокси, оксикарбонилоксиалкила, сульфонилокси, оксисульфонила, иминоалкилиденила,

карбонилалкилидениминила, иминоциклоалкилиденила, карбонилциклоалкилидениминила, алкилентиио, алкиленарилтио и карбонилалкилтио, каждый из которых обязательно замещен.

Дополнительные иллюстративные высвобождаемые линкеры включают гидразоны, ортоформиаты ацилгидразонов и производные карбамоила.

Дополнительные иллюстративные высвобождаемые линкеры включают дисульфиды и активированные тиоэфиры.

В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, высвобождаемый линкер может включать атом кислорода, связанный с метиленом, 1-алкоксиалкиленом, 1-алкоксициклоалкиленом, 1-алкоксиалкиленкарбонилем и 1-алкоксициклоалкиленкарбонилем с формированием ацеталя или кеталя, где каждый из фрагментов обязательно замещен заместителем X₂, как определено в настоящем документе. Альтернативно, метилен или алкилен замещены необязательно-замещенным арилом.

В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, высвобождаемый линкер может включать атом азота, связанный с метиленом, 1-алкоксиалкиленом, 1-алкоксициклоалкиленом, 1-алкоксиалкиленкарбонилем и 1-алкоксициклоалкиленкарбонилем с формированием гемиаминального эфира или аминаля, где каждый из фрагментов обязательно замещен заместителем X₂, как определено в настоящем документе. Альтернативно, метилен или алкилен замещены необязательно-замещенным арилом.

В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, высвобождаемый линкер может включать атом кислорода, связанный с сульфониалкилом с формированием алкилсульфоната.

В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, высвобождаемый линкер может включать атом азота, связанный с иминоалкилиденилом, карбонилалкилидениминилом, иминоциклоалкилиденилом и карбонилциклоалкилидениминилом с формированием гидразона, каждый из которых обязательно замещен заместителем X₂, как определено в настоящем документе. В альтернативной конфигурации гидразон может быть ацилирован производным карбоновой кислоты, производным ортоформиата или производным карбамоила с формированием высвобождаемых линкеров, содержащих различные ацилгидразоны.

В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем

документе, высвобождаемый линкер может включать атом кислорода, связанный с алкилен(диалкилсилилом), алкилен(алкиларилсилилом), алкилен(диарилсилилом), (диалкилсилил)арилом, (алкиларилсилил)арилом и (диарилсилил)арилом с формированием силанола, каждый из которых необязательно замещен заместителем X₂, как определено в настоящем документе.

В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, высвобождаемый линкер может включать атом азота, связанный с карбониларилкарбонилем, карбонил(карбоксиярил)карбонилем, карбонил(бискарбоксиярил)карбонилем с формированием амида или, альтернативно, амида с атомом азота лекарственного средства.

В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, высвобождаемый линкер может включать атом кислорода, связанный с карбониларилкарбонилем, карбонил(карбоксиярил)карбонилем, карбонил(бискарбоксиярил)карбонилем с формированием сложного эфира или, альтернативно, сложного эфира с атомом кислорода лекарственного средства.

Следует понимать, что бивалентные спейсерные линкеры могут быть объединены любым релевантным с химической точки зрения способом либо непосредственно, либо посредством промежуточного гетероатома для конструирования высвобождаемых линкеров, описанных в настоящем документе. Также следует понимать, что характер расположения спейсерных и гетероатомных линкеров определяет, в какой точке высвобождаемый линкер будет отщепляться *in vivo*. Например, два спейсерных линкера, у которых на концах расположены атомы серы, при объединении образуют дисульфид, который представляет собой расщепляемую связь в высвобождаемом линкере, сформированном таким образом.

Например, в другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит фрагмент, представляющий собой 3-тиосукцинимид-1-илалкилоксиметилокси, где метил необязательно замещен алкилом или замещенным арилом.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит 3-тиосукцинимид-1-илалкилкарбонил, где карбонил формирует ацилазаридин с лекарственным средством.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит фрагмент, представляющий собой 1-алкоксициклоалкиленокси.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит алкиленаминокарбонил(дикарбоксиларилен)карбоксилат.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит дитиоалкилкарбонилгидразид, где гидразид формирует гидразон с лекарственным средством.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит 3-тиосукцинимид-1-илалкилкарбонилгидразид, где гидразид формирует гидразон с лекарственным средством.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит 3-тиоалкилсульфонилалкил(дизамещенный силил)окси, где дизамещенный силил замещен алкилом или необязательно замещенным арилом.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит множество спейсерных линкеров, выбранных из группы, состоящей из встречающихся в природе аминокислот и их стереоизомеров.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит 2-дитиоалкилоксикарбонил, где карбонил формирует карбонат с лекарственным средством.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит 2-дитиоарилалкилоксикарбонил, где карбонил формирует карбонат с лекарственным средством, а арил необязательно замещен.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит 4-дитиоарилалкилоксикарбонил, где карбонил формирует карбонат с лекарственным средством, а арил необязательно замещен.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит 3-тиосукцинимид-1-илалкилоксиалкилоксиалкилиден, где алкилиден формирует гидразон с лекарственным средством, при этом каждый алкил выбран независимо, а оксиалкилокси необязательно замещен алкилом или необязательно замещенным арилом.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит 2-дитиоалкилоксикарбонилгидразид.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит 2- или 3-дитиоалкиламино, где амино формирует винилогический амид с лекарственным средством.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит 2-дитиоалкиламино, где амино формирует винилогический амид с лекарственным средством, а алкил представляет собой этил.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит 2- или 3-дитиоалкиламинокарбонил, где карбонил формирует карбамат с лекарственным средством.

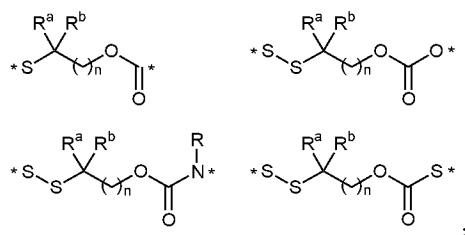
В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит 2-дитиоалкиламинокарбонил, где карбонил формирует карбамат с лекарственным средством. В другом аспекте алкил представляет собой этил.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит 2-дитиоалкилоксикарбонил, где карбонил формирует карбамат с лекарственным средством. В другом аспекте алкил представляет собой этил.

В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит 2-дитиоарилалкилоксикарбонил, где карбонил формирует карбамат или карбамоилазиридин с лекарственным средством.

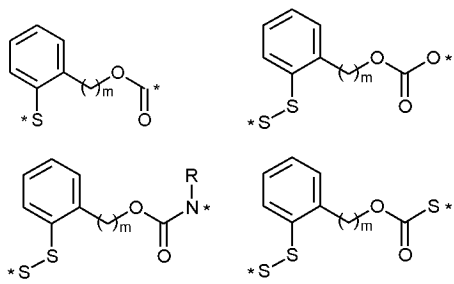
В другом варианте осуществления поливалентный линкер содержит 4-дитиоарилалкилоксикарбонил, где карбонил формирует карбамат или карбамоилазиридин с лекарственным средством.

В другом варианте осуществления поливалентные линкеры, описанные в настоящем документе, содержат бивалентные радикалы формул



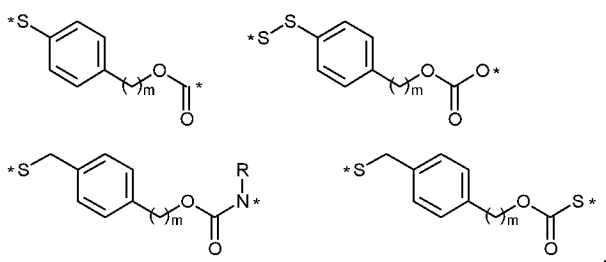
где n выбран из целого числа от 1 до приблизительно 4; каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, в том числе низшего алкила, такого как C_1 - C_4 алкил, который необязательно разветвлен; или R^a и R^b , взятые вместе с присоединенным атомом углерода, формируют карбоциклическое кольцо; R представляет собой необязательно замещенную алкильную группу, необязательно замещенную ацильную группу или подходящим образом выбранную защитную группу азота; а (*) обозначает точки присоединения для лекарственного средства, витамина, средства визуализации, средства диагностики, других бивалентных линкеров или других частей конъюгата.

В другом варианте осуществления поливалентные линкеры, описанные в настоящем документе, содержат бивалентные радикалы формул



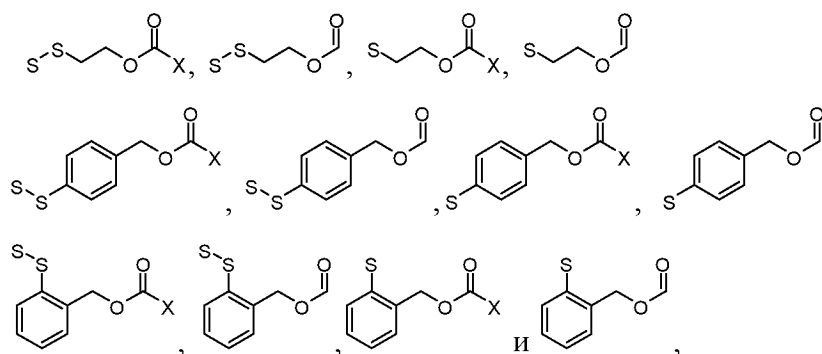
где m выбран из целого числа от 1 до приблизительно 4; R представляет собой необязательно замещенную алкильную группу, необязательно замещенную ацильную группу или подходящим образом выбранную защитную группу азота; и (*) обозначает точки присоединения лекарственного средства, витамина, средства визуализации, средства диагностики, других бивалентных линкеров или других частей конъюгата.

В другом варианте осуществления поливалентные линкеры, описанные в настоящем документе, содержат бивалентные радикалы формул



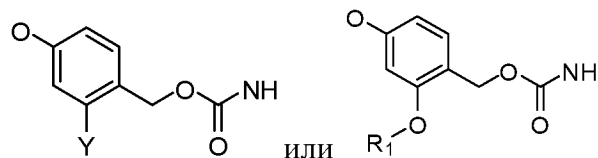
где m выбран из целого числа от 1 до приблизительно 4; R представляет необязательно замещенную алкильную группу, необязательно замещенную ацильную группу или соответственно выбранную защитную группу азота; и (*) обозначает точки присоединения лекарственного средства, витамина, средства визуализации, средства диагностики, других бивалентных линкеров или других частей конъюгата.

В другом варианте осуществления соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или несколько радикалов-линкеров, выбранных из формул

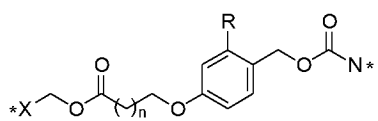


где X представляет собой NH, O или S.

В другом варианте осуществления поливалентные линкеры, описанные в настоящем документе, содержат радикал с формулой



В другом варианте осуществления поливалентные линкеры, описанные в настоящем документе, содержат радикал с формулой



где X представляет собой гетероатом, такой как атом азота, кислорода или серы, n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3, R представляет собой водород или заместитель, в том числе заместитель, способный стабилизировать положительный заряд индуктивно или при помощи резонанса по арильному кольцу, такой как алкокси и т.п., и знак (*) обозначает точки присоединения. Следует отметить, что другие заместители могут присутствовать в арильном кольце, при атоме углерода бензила, в алкановой кислоте или метиленовом мостике, в том числе без ограничения гидрокси, алкил, алкокси, алкилтио, галоген и т.п.

В другом варианте осуществления поливалентные линкеры, описанные в настоящем документе, содержат радикалы, выбранные из карбонила, тиокарбонила, алкилена, циклоалкилена, алкиленциклоалкила, алкиленкарбонила, циклоалкиленкарбонила, карбонилалкилкарбонила, 1-алкиленсукцинимид-3-ила, 1-(карбонилалкил)сукцинимид-3-ила, алкиленсульфоксила, сульфонилалкила, алкиленсульфоксилалкила, алкиленсульфонилалкила, карбонилтетрагидро-2Н-пиранила, карбонилтетрагидрофуранила, 1-(карбонилтетрагидро-2Н-пиранил)сукцинимид-3-ила и 1-(карбонилтетрагидрофуранил)сукцинимид-3-ила, где каждый из указанных спейсерных линкеров необязательно замещен одним или несколькими заместителями X¹;

где каждый заместитель X¹ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, амина, аминалкила, алкиламиналкила, диалкиламиналкила, галогена, галогеналкила, сульфгидрилалкила, алкилтиоалкила, арила, замещенного арила, арилалкила, замещенного арилалкила,

гетероарила, замещенного гетероарила, карбокси, карбоксиалкила, алкилкарбоксилата, алкилалканоата, гуанидиналкила, R4-карбонила, R5-карбонилалкила, R6-ациламино и R7-ациламиноалкила, где каждый из R4 и R5 независимо выбран из группы, состоящей из аминокислоты, производного аминокислоты и пептида, и где каждый из R6 и R7 независимо выбран из группы, состоящей из аминокислоты, производного аминокислоты и пептида.

Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать один или несколько хиральных центров или могут иметь возможность иным образом существовать в виде множества стереоизомеров. Следует понимать, что в одном варианте осуществления, настоящее изобретение, описанное в настоящем документе, не ограничивается каким-либо конкретным стереохимическим условием, и что соединения и композиции, способы, применения и лекарственные препараты, которые их включают, могут быть оптически чистыми или могут представлять собой любую разновидность стереоизомерных смесей, в том числе рацемических и других смесей энантиомеров, другие смеси диастереомеров и т.п. Также следует понимать, что такие смеси стереоизомеров могут включать одинарную стереохимическую конфигурацию в одном или нескольких хиральных центрах, при этом они могут включать смеси стереохимических конфигураций в одном или нескольких других хиральных центрах.

Аналогично, соединения, описанные в настоящем документе, могут включать геометрические центры, такие как цис-, транс-, E- и Z-двойные связи. Следует понимать, что в другом варианте осуществления настоящее изобретение, описанное в настоящем документе, не ограничивается любым конкретным условием относительно геометрического изомера, и что соединения и композиции, способы, применения и медицинские препараты, в которые они включены, могут быть чистыми или могут представлять собой любой из целого ряда смесей геометрических изомеров. Также следует понимать, что такие смеси геометрических изомеров могут включать одну конфигурацию по одной или нескольким двойным связям, при этом они могут включать смеси геометрических структур по одной или нескольким другим двойным связям.

В каждом из вышеупомянутых и в каждом из последующих вариантов осуществления также следует понимать, что формулы включают и представляют собой не только все фармацевтически приемлемые соли соединений, но также включают

любые и все гидраты и/или сольваты соединений формул. Следует отметить, что определенные функциональные группы, такие как гидроксигруппы, аминоксигруппы и подобные, формируют комплексы и/или координационные соединения с водой и/или различными растворителями в различных физических формах соединений. Соответственно, вышеуказанные формулы следует понимать, как описание таких гидратов и/или сольватов, в том числе фармацевтически приемлемых сольватов.

В каждом из вышеупомянутых и в каждом из последующих вариантов осуществления также следует понимать, что формулы включают и представляют собой каждый возможный изомер, такой как стереоизомеры и геометрические изомеры, как отдельно, так и в любой и во всех возможных смесях. В каждом из вышеупомянутых и в каждом из последующих вариантов осуществления также следует понимать, что формулы включают и представляют собой любую и все кристаллические формы, частично кристаллические формы и некристаллические и/или аморфные формы и сокристаллы соединений.

В другом варианте осуществления соединения, описанные в настоящем документе, могут интернализироваться в целевые патогенные клетки посредством связывания с PSMA. В частности, PSMA селективно и/или специфично связывается с конъюгатом, и может происходить интернализация, например, с помощью PSMA-опосредованного эндоцитоза. После интернализации конъюгаты, содержащие высвобождаемый линкер, могут завершать доставку лекарственного средства внутрь целевой клетки. Не ограничиваясь конкретной теорией, в настоящем документе полагают, что в тех случаях, когда лекарственное средство является токсичным для нормальных клеток или тканей, такая система доставки может снижать токсичность против таких нецелевых клеток и тканей, поскольку высвобождаемый линкер остается в существенной степени или полностью интактным, пока соединения, описанные в настоящем документе, доставляются к целевым клеткам. Соответственно, соединения, описанные в настоящем документе, действуют внутриклеточно путем доставки лекарственного средства во внутриклеточный биохимический процесс, который, в свою очередь, снижает степень воздействия неконъюгированного лекарственного средства на здоровые клетки и ткани животного-хозяина.

Конъюгаты, описанные в настоящем документе, можно применять как клинической медицине для людей, так и в ветеринарии. Таким образом, животным-хозяином, несущим популяцию патогенных клеток и подлежащим лечению с помощью

соединений, описанных в настоящем документе, может быть человек или, в случае ветеринарного применения, может быть лабораторное, сельскохозяйственное, домашнее или дикое животное. Настоящее изобретение можно применять к животным-хозяевам, в том числе, без ограничения, людям, лабораторным животным, таким как грызуны (*например*, мыши, крысы, хомяки и т.д.), кролики, обезьяны, шимпанзе, домашним животным, таким как собаки, кошки и кролики, сельскохозяйственным животным, таким как коровы, лошади, свиньи, овцы, козы, и диким животным в неволе, таким как медведи, панды, львы, тигры, леопарды, слоны, зебры, жирафы, гориллы, дельфины и киты.

Соединения конъюгата для доставки лекарственного средства, описанные в настоящем документе, можно вводить в комбинированной терапии с любым другим известным лекарственным средством независимо от того, является ли дополнительное лекарственное средство нацеленным. Иллюстративные дополнительные лекарственные средства включают, без ограничения, пептиды, олигопептиды, ретроинвертированные олигопептиды, белки, аналоги белка, у которых по меньшей мере одна непептидная связь замещает пептидную связь, апопротеины, гликопротеины, ферменты, коферменты, ингибиторы ферментов, аминокислоты и их производные, рецепторы и другие мембранные белки; антигены и антитела против них; гаптены и антитела против них; гормоны, липиды, фосфолипиды, липосомы; токсины; антибиотики; анальгетики; бронхорасширяющие средства; бета-блокаторы; противомикробные средства; противогипертензивные средства; сердечно-сосудистые средства, в том числе антиаритмические средства, сердечные гликозиды, антиангинальные средства и сосудорасширяющие средства; средства для центральной нервной системы, в том числе стимуляторы, психотропные средства, противоманиакальные средства и депрессанты; противовирусные средства; антигистамины; противораковые средства, в том числе химиотерапевтические средства; транквилизаторы; антидепрессанты; антагонисты H-2; противосудорожные средства; средства против тошноты; простагландины и аналоги простагландинов; миорелаксанты; противовоспалительные вещества; стимуляторы; противоотечные средства; противорвотные средства; диуретики; противоспастические средства; противоастматические средства; средства против болезни Паркинсона; отхаркивающие средства; противокашлевые средства; муколитики и минеральные и питательные добавки.

Как применяется в настоящем документе, термин “алкил” включает цепь

атомов углерода, которая необязательно разветвлена. Как применяется в настоящем документе, термин “алкенил” и “алкинил” включает цепь атомов углерода, которая необязательно разветвлена и включает по меньшей мере одну двойную связь или тройную связь, соответственно. Следует понимать, что алкинил может также включать одну или несколько двойных связей. Кроме того, следует понимать, что в определенных вариантах осуществления алкил преимущественно имеет ограниченную длину, в том числе C₁-C₂₄, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, и C₁-C₄, и C₂-C₂₄, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆, и C₂-C₄ и т.п., в качестве иллюстрации, при этом такие алкильные группы с конкретно ограниченной длиной, в том числе C₁-C₈, C₁-C₆, и C₁-C₄, и C₂-C₈, C₂-C₆, и C₂-C₄ и т.п., могут называться низший алкил. Кроме того, следует понимать, что в определенных вариантах осуществления каждый из алкенила и/или алкинила преимущественно может иметь ограниченную длину, в том числе C₂-C₂₄, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆, и C₂-C₄, и C₃-C₂₄, C₃-C₁₂, C₃-C₈, C₃-C₆, и C₃-C₄ и т.п. В качестве иллюстрации, такие алкенильные и/или алкинильные группы с конкретно ограниченной длиной, в том числе C₂-C₈, C₂-C₆, и C₂-C₄, и C₃-C₈, C₃-C₆, и C₃-C₄ и т.п., могут называться низший алкенил и/или алкинил. Следует отметить в настоящем документе, что более короткие алкильные, алкенильные и/или алкинильные группы могут придавать соединению меньшую липофильность, и они, таким образом, будут характеризоваться отличающимся фармакокинетическим поведением. В вариантах осуществления настоящего изобретения, описанных в настоящем документе, следует понимать в каждом случае, что упоминание алкила относится к алкилу, как определено в настоящем документе, и необязательно к низшему алкилу. В вариантах осуществления настоящего изобретения, описанных в настоящем документе, следует понимать в каждом случае, что упоминание алкенила относится к алкенилу, как определено в настоящем документе, и необязательно к низшему алкенилу. В вариантах осуществления настоящего изобретения, описанных в настоящем документе, следует понимать в каждом случае, что упоминание алкинила относится к алкинилу, как определено в настоящем документе, и необязательно к низшему алкинилу. Иллюстративные алкильные, алкенильные и алкинильные группы представляют собой, без ограничения, метильную, этильную, н-пропильную, изопропильную, н-бутильную, изобутильную, втор-бутильную, трет-бутильную, пентильную, 2-пентильную, 3-пентильную, неопентильную, гексильную, гептильную, октильную и т.п., и соответствующие группы, содержащие одну или несколько двойных и/или тройных связей, или их комбинацию.

Как применяется в настоящем документе, термин “алкилен” включает бивалентную цепь атомов углерода, которая необязательно разветвлена. Как применяется в настоящем документе, термин “алкенилен” и “алкинилен” включает бивалентную цепь атомов углерода, которая необязательно разветвлена и включает по меньшей мере одну двойную связь или тройную связь, соответственно. Следует понимать, что алкинилен может также включать одну или несколько двойных связей. Кроме того, следует понимать, что в определенных вариантах осуществления, алкилен, преимущественно, имеет ограниченную длину, в том числе C₁-C₂₄, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, и C₁-C₄, и C₂-C₂₄, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆, и C₂-C₄ и т.п. В качестве иллюстрации, такие алкиленовые группы с конкретно ограниченной длиной, в том числе C₁-C₈, C₁-C₆, и C₁-C₄, и C₂-C₈, C₂-C₆, и C₂-C₄ и т.п., могут называться низший алкилен. Кроме того, следует понимать, что в определенных вариантах осуществления каждый из алкенилена и/или алкинилена преимущественно может иметь ограниченную длину, в том числе C₂-C₂₄, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆, и C₂-C₄, и C₃-C₂₄, C₃-C₁₂, C₃-C₈, C₃-C₆, и C₃-C₄ и т.п. В качестве иллюстрации, такие алкениленовые и/или алкиниленовые группы с конкретно ограниченной длиной, в том числе C₂-C₈, C₂-C₆, и C₂-C₄, и C₃-C₈, C₃-C₆, и C₃-C₄ и т.п., могут называться низший алкенилен и/или алкинилен. Следует отметить в настоящем документе, что более короткие алкиленовые, алкениленовые и/или алкиниленовые группы могут придавать соединениям меньшую липофильность, и они, таким образом, будут характеризоваться отличающимся фармакокинетическим поведением. В вариантах осуществления настоящего изобретения, описанного в настоящем документе, следует понимать в каждом случае, что упоминание алкилена, алкенилена и алкинилена относится к алкилену, алкенилену и алкинилену, как определено в настоящем документе, и необязательно к низшим алкилену, алкенилену и алкинилену. Иллюстративными алкильными группами являются, без ограничения, метилен, этилен, н-пропилен, изопрпилен, н-бутилен, изобутилен, втор-бутилен, пентилен, 1,2-пентилен, 1,3-пентилен, гексилен, гептилен, октилен и т.п.

Как применяется в настоящем документе, термин “циклоалкил” включает цепь атомов углерода, которая необязательно разветвлена, где по меньшей мере часть цепи циклическая. Следует понимать, что циклоалкил является разновидностью циклоалкила. Следует понимать, что циклоалкил может быть полициклическим. Иллюстративный циклоалкил включают без ограничения циклопропил, циклопентил, циклогексил, 2-метилциклопропил, циклопентилэт-2-ил, адамантил и т.п. Как

применяется в настоящем документе, термин “циклоалкенил” включает цепь атомов углерода, которая необязательно разветвлена, и включает по меньшей мере одну двойную связь, где по меньшей мере часть цепи циклическая. Следует понимать, что одна или несколько двойных связей могут быть в циклической части циклоалкенила и/или нециклической части циклоалкенила. Следует понимать, что каждый из циклоалкенилалкила и циклоалкилалкенила является разновидностью циклоалкенила. Следует понимать, что циклоалкил может быть полициклическим. Иллюстративный циклоалкенил включает, без ограничения, циклопентенил, циклогексилэтен-2-ил, циклогептенилпропенил и т.п. Следует также понимать, что цепь, формирующая циклоалкил и/или циклоалкенил, преимущественно, имеет ограниченную длину, в том числе C₃-C₂₄, C₃-C₁₂, C₃-C₈, C₃-C₆ и C₅-C₆. Следует отметить в настоящем документе, что более короткие алкильные и/или алкенильные цепи, формирующие циклоалкил и/или циклоалкенил, соответственно, могут придавать соединениям меньшую липофильность, и они, таким образом, будут характеризоваться отличающимся фармакокинетическим поведением.

Как применяется в настоящем документе, термин “гетероалкил” включает цепь атомов, которая включает как атомы углерода, так и по меньшей мере один гетероатом и необязательно разветвлена. Иллюстративные гетероатомы включают азот, кислород и серу. В определенных вариациях иллюстративные гетероатомы также включают фосфор и селен. Как применяется в настоящем документе, термин “циклогетероалкил”, в том числе гетероциклил и гетероцикл, включает цепь атомов, которая включает как атомы углерода, так и по меньшей мере один гетероатом, такую как гетероалкил, и необязательно разветвлена, при этом по меньшей мере часть цепи циклическая. Иллюстративные гетероатомы включают азот, кислород и серу. В определенных вариациях иллюстративные гетероатомы также включают фосфор и селен. Иллюстративный циклогетероалкил включает, без ограничения, тетрагидрофурил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, гомопиперазинил, хинуклидинил и т.п.

Как применяется в настоящем документе, термин “арил” включает моноциклические и полициклические ароматические карбоциклические группы, каждая из которых может быть необязательно замещена. Иллюстративные ароматические карбоциклические группы, описанные в настоящем документе, включают, без ограничения, фенил, нафтил и т.п. Как применяется в настоящем

документе, термин “гетероарил” включает ароматические гетероциклические группы, каждая из которых может быть необязательно замещена. Иллюстративные ароматические гетероциклические группы включают без ограничения пиридинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил, тетразинил, хинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, тиенил, пиазолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил и т.п.

Как применяется в настоящем документе, термин “амино” включает группу NH_2 , алкиламино и диалкиламино, где две алкильные группы в диалкиламино могут быть одинаковыми или различными, т.е. алкилалкиламино. В качестве иллюстрации, амино включает метиламино, этиламино, диметиламино, метилэтиламино и т.п. Кроме того, следует понимать, что при модификации амино другого термина или другим термином, как, например, аминоалкил или ациламино, вышеуказанные вариации термина амино, таким образом, включены. В качестве иллюстрации, аминоалкил включает H_2N -алкил, метиламиноалкил, этиламиноалкил, диметиламиноалкил, метилэтиламиноалкил и т.п. В качестве иллюстрации, ациламино включает ацилметиламино, ацилэтиламино и т.п.

Как применяется в настоящем документе, термин “амино и его производные” включает в себя амино, как описано в настоящем документе, и алкиламино, алкениламино, алкиниламино, гетероалкиламино, гетероалкениламино, гетероалкиниламино, циклоалкиламино, циклоалкениламино, циклогетероалкиламино, циклогетероалкениламино, ариламино, арилалкиламино, арилалкениламино, арилалкиниламино, гетероариламино, гетероарилалкиламино, гетероарилалкениламино, гетероарилалкиниламино, ациламино и т.п., каждый из которых необязательно замещен. Термин “амино-производное” также включает мочевины, карбаматы и т.п.

Как применяется в настоящем документе, термин “аминокислота” обычно относится к бета, гамма и более длинным аминокислотам, таким как аминокислоты формулы



где R представляет собой водород, алкил, ацил или подходящую защитную группу азота, R' и R'' представляют собой водород или заместитель, каждый из которых независимо выбран в каждом случае, и q представляет собой целое число, такое как 1,

2, 3, 4 или 5. В качестве иллюстрации, R' и/или R'' независимо представляют собой, без ограничения, водород или боковые цепи, присутствующие во встречающихся в природе аминокислотах, такие как метил, бензил, гидроксиметил, тиометил, карбоксил, карбоксилметил, гуанидинопропил и т.п. и их производные и защищенные производные. Вышеописанная формула включает все стереоизомерные вариации. Например, аминокислота может быть выбрана из аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутаминовой кислоты, лизина, глутамина, аргинина, серина, орнитина, треонина и т.п.

Как применяется в настоящем документе, термин “производное аминокислоты” обычно относится к аминокислоте, как определено в настоящем документе, в которой замещена аминогруппа и/или боковая цепь или они обе. Иллюстративные производные аминокислот включают пролекарства и защитные группы аминогруппы и/или боковой цепи, такие как амин-, амид-, гидрокси-, карбоновая кислота и сера-содержащие пролекарства и защитные группы. Дополнительные иллюстративные производные аминокислот включают замещенные вариации аминокислоты, как описано в настоящем документе, такие как, без ограничения, простые эфиры и сложные эфиры гидроксигрупп, амиды, карбаматы и мочевины аминогрупп, сложные эфиры, амиды и циано-производные карбоксильных групп и т.п.

Как применяется в настоящем документе, термин “гидроксид и его производные” включает ОН и алкилокси, алкенилокси, алкинилокси, гетероалкилокси, гетероалкенилокси, гетероалкинилокси, циклоалкилокси, циклоалкенилокси, циклогетероалкилокси, циклогетероалкенилокси, арилокси, арилалкилокси, арилалкенилокси, арилалкинилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероарилалкенилокси, гетероарилалкинилокси, ацилокси и т.п., каждый из которых необязательно замещен. Термин “гидроксид-производное” также включает карбамат и т.п.

Как применяется в настоящем документе, термин “тио и его производные” включает SH и алкилтио, алкенилтио, алкинилтио, гетероалкилтио, гетероалкенилтио, гетероалкинилтио, циклоалкилтио, циклоалкенилтио, циклогетероалкилтио, циклогетероалкенилтио, арилтио, арилалкилтио, арилалкенилтио, арилалкинилтио, гетероарилтио, гетероарилалкилтио, гетероарилалкенилтио, гетероарилалкинилтио, ацилтио и т.п., каждый из которых

необязательно замещен. Термин “тио-производное” также включает тиокарбамат и т.п.

Как применяется в настоящем документе, термин “ацил” включает формил и алкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкинилкарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкенилкарбонил, гетероалкинилкарбонил, циклоалкилкарбонил, циклоалкенилкарбонил, циклогетероалкилкарбонил, циклогетероалкенилкарбонил, арилкарбонил, арилалкилкарбонил, арилалкенилкарбонил, арилалкинилкарбонил, гетероарилкарбонил, гетероарилалкилкарбонил, гетероарилалкенилкарбонил, гетероарилалкинилкарбонил, ацилкарбонил и т.п., каждый из которых необязательно замещен.

Как применяется в настоящем документе, термин “карбонил и его производные” включает группу C(O), C(S), C(NH) и ее замещенные аминокпроизводные.

Как применяется в настоящем документе, термин “карбоновая кислота и ее производные” включает группу CO₂H, и ее соли, и ее сложные эфиры, и амиды, и CN.

Как применяется в настоящем документе, термин “сульфиновая кислота или ее производное” включает SO₂H, и ее соли, и ее сложные эфиры, и амиды.

Как применяется в настоящем документе, термин “сульфо кислота или ее производное” включает SO₃H, и ее соли, и ее сложные эфиры, и амиды.

Как применяется в настоящем документе, термин “сульфонил” включает алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, гетероалкилсульфонил, гетероалкенилсульфонил, гетероалкинилсульфонил, циклоалкилсульфонил, циклоалкенилсульфонил, циклогетероалкилсульфонил, циклогетероалкенилсульфонил, арилсульфонил, арилалкилсульфонил, арилалкенилсульфонил, арилалкинилсульфонил, гетероарилсульфонил, гетероарилалкилсульфонил, гетероарилалкенилсульфонил, гетероарилалкинилсульфонил, ацилсульфонил и т.п., каждый из которых необязательно замещен.

Как применяется в настоящем документе, термин “фосфиновая кислота или ее производное” включает P(R)O₂H, и ее соли, и ее сложные эфиры, и амиды, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, арил, гетероарил, арилалкил или гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен.

Как применяется в настоящем документе, термин “фосфоновая кислота

или ее производное” включает PO_3H_2 , и ее соли, и ее сложные эфиры, и амиды.

Как применяется в настоящем документе, термин “гидроксиламино и его производные” включает NHOH и алкилоксил NH , алкенилоксил NH , алкинилоксил NH , гетероалкилоксил NH , гетероалкенилоксил NH , гетероалкинилоксил NH , циклоалкилоксил NH , циклоалкенилоксил NH , циклогетероалкилоксил NH , циклогетероалкенилоксил NH , арилоксил NH , арилалкилоксил NH , арилалкенилоксил NH , арилалкинилоксил NH , гетероарилоксил NH , гетероарилалкилоксил NH , гетероарилалкенилоксил NH , гетероарилалкинилоксил NH , ацилокси и т.п., каждый из которых необязательно замещен.

Как применяется в настоящем документе, термин “гидразино и его производные” включает алкил NHNH , алкенил NHNH , алкинил NHNH , гетероалкил NHNH , гетероалкенил NHNH , гетероалкинил NHNH , циклоалкил NHNH , циклоалкенил NHNH , циклогетероалкил NHNH , циклогетероалкенил NHNH , арил NHNH , арилалкил NHNH , арилалкенил NHNH , арилалкинил NHNH , гетероарил NHNH , гетероарилалкил NHNH , гетероарилалкенил NHNH , гетероарилалкинил NHNH , ацил NHNH и т.п., каждый из которых необязательно замещен.

Выражение "необязательно замещенный", как применяется в настоящем документе, включает замещение атомов водорода другими функциональными группами в радикале, который необязательно замещен. Такие другие функциональные группы, в качестве иллюстрации, включают, без ограничения, амино, гидроксил, галоген, тиол, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, арилгетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилгетероалкил, нитро, сульфоновые кислоты и их производные, карбоновые кислоты и их производные и т.п. В качестве иллюстрации, любые из амино, гидроксила, тиола, алкила, галогеналкила, гетероалкила, арила, арилалкила, арилгетероалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилгетероалкила и/или сульфоновой кислоты также необязательно замещены.

Как применяется в настоящем документе, термин "необязательно замещенный арил" и "необязательно замещенный гетероарил" включает замещение атомов водорода другими функциональными группами в ариле или гетероариле, которые необязательно замещены. Такие другие функциональные группы, в качестве иллюстрации, включают, без ограничения, амино, гидроксил, галоген, тио, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, арилгетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилгетероалкил, нитро, сульфоновые кислоты и их

производные, карбоновые кислоты и их производные и т.п. В качестве иллюстрации, любые из амина, гидроксиды, тио, алкила, галогеналкила, гетероалкила, арила, арилалкила, арилгетероалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилгетероалкила и/или сульфоновой кислоты необязательно замещены.

Иллюстративные заместители включают, без ограничения, радикал $-(\text{CH}_2)_x\text{Z}^X$, где x представляет собой целое число 0-6, и Z^X выбран из галогена, гидроксиды, алканоилокси, в том числе C_1 - C_6 алканоилокси, необязательно замещенного ароилокси, алкила, в том числе C_1 - C_6 алкила, алкокси, в том числе C_1 - C_6 алкокси, циклоалкила, в том числе C_3 - C_8 циклоалкила, циклоалкокси, в том числе C_3 - C_8 циклоалкокси, алкенила, в том числе C_2 - C_6 алкенила, алкинила, в том числе C_2 - C_6 алкинила, галогеналкила, в том числе C_1 - C_6 галогеналкила, галогеналкокси, в том числе C_1 - C_6 галогеналкокси, галогенциклоалкила, в том числе C_3 - C_8 галогенциклоалкила, галогенциклоалкокси, в том числе C_3 - C_8 галогенциклоалкокси, амина, C_1 - C_6 алкиламина, $(\text{C}_1$ - C_6 алкил)(C_1 - C_6 алкил)амин, алкилкарбониламино, N -(C_1 - C_6 алкил)алкилкарбониламино, аминалкила, C_1 - C_6 алкиламиноалкила, $(\text{C}_1$ - C_6 алкил)(C_1 - C_6 алкил)амин, алкилкарбониламиноалкила, N -(C_1 - C_6 алкил)алкилкарбониламиноалкила, циано и нитро; или Z^X выбран из $-\text{CO}_2\text{R}^4$ и $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, где каждый из R^4 , R^5 и R^6 в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, арил- C_1 - C_6 алкила и гетероарил- C_1 - C_6 алкила.

Как применяется в настоящем документе, термин “уходящая группа” относится к реакционно-способной функциональной группе, которая образует электрофильный сайт при атоме, к которому она присоединена, вследствие чего нуклеофилы могут быть добавлены к электрофильному сайту при атоме. Иллюстративные уходящие группы включают без ограничения галогены, необязательно замещенные фенолы, ацилокси группы, сульфоксигруппы и т.п. Следует понимать, что такие уходящие группы могут быть в алкиле, ациле и т.п. Такие уходящие группы также могут называться в настоящем документе как активирующие группы, как, например, если уходящая группа присутствует в ациле. Кроме того, традиционные пептидные, амидные и сложноэфирные средства сочетания, такие как, без ограничения, R_yVor , VOR-Cl , VOR , пентафторфенол, изобутилхлорформат и т.п., формируют различные промежуточные соединения, которые включают уходящую группу, как определено в настоящем документе, при карбонильной группе.

Как применяется в настоящем документе, термин “радикал” в отношении,

например, PSMA-связывающего или нацеливающего лиганда и/или независимо выбранного лекарственного средства относится к PSMA-связывающему или нацеливающему лиганду и/или независимо выбранному лекарственному средству, как описано в настоящем документе, где один или несколько атомов или групп, таких как атом водорода, или алкильная группа при гетероатоме и т.п., удалены для обеспечения радикала для конъюгации с поливалентным линкером L.

Термин “пролекарство”, как применяется в настоящем документе, обычно относится к любому соединению, которое при введении в биологическую систему образует биологически активное соединение в результате одной или нескольких самопроизвольных химических реакций, катализируемых ферментами химических реакций и/или метаболических химических реакций или их комбинацией. In vivo на пролекарство, как правило, действует фермент (такой как эстеразы, амидазы, фосфатазы и т.п.), простые биохимические процессы или другой процесс in vivo для высвобождения или восстановления большего количества фармакологически активного лекарственного средства. Данная активация может происходить посредством действия эндогенного фермента хозяина или неэндогенного фермента, который вводят хозяину перед, после или во время введения пролекарства. Дополнительные подробности о применении пролекарства описаны в патенте США № 5627165; и в Pathalk et al., *Enzymic protecting group techniques in organic synthesis*, Stereosel. Biocatal. 775-797 (2000). Следует отметить, что пролекарство преимущественно превращается в оригинальное лекарственное средство, как только достигается цель, такая как целенаправленная доставка, безопасность, стабильность и т.п., вслед за чем идет последующее быстрое удаление высвободившихся остатков группы, формирующей пролекарство.

Пролекарства можно получить из соединений, описанных в настоящем документе, путем присоединения групп, которые в конечном счете отщепляются in vivo, к одной или нескольким функциональным группам, присутствующим в соединении, таким как -OH-, -SH, -CO₂H, -NR₂. Иллюстративные пролекарства включают, без ограничения, сложные эфиры карбоксилата, где группа представляет собой алкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, ацилоксиалкил, алкоксикарбонилалкил, а также сложные эфиры гидроксидов, тиол и амины, где присоединенная группа представляет собой ацильную группу, алкоксикарбонил, аминокарбонил, фосфат или сульфат. Иллюстративные сложные эфиры, также

называемые активными сложными эфирами, включают, без ограничения, 1-инданил, N-оксисукцинимид; ацилоксиалкильные группы, такие как ацетоксиметил, пивалоилоксиметил, β -ацетоксиэтил, β -пивалоилоксиэтил, 1-(циклогексилкарбонилокси)проп-1-ил, (1-аминоэтил)карбонилоксиметил и т.п.; алкоксикарбонилоксиалкильные группы, такие как этоксикарбонилоксиметил, α -этоксикарбонилоксиэтил, β -этоксикарбонилоксиэтил и т.п.; диалкиламиноалкильные группы, в том числе ди-низшие алкиламиноалкильные группы, такие как диметиламинометил, диметиламиноэтил, диэтиламинометил, диэтиламиноэтил и т.п.; 2-(алкоксикарбонил)-2-алкенильные группы, такие как 2-(изобутоксикарбонил)пент-2-енил, 2-(этоксикарбонил)бут-2-енил и т.п.; и лактоновые группы, такие как фталидил, диметоксифталидил и т.п.

Дополнительные иллюстративные пролекарства содержат химический фрагмент, такой как амидная или фосфорная группа, функционирующая для повышения растворимости и/или стабильности соединений, описанных в настоящем документе. Дополнительные иллюстративные пролекарства для аминогрупп включают без ограничения (C₃-C₂₀)алканоил; галоген-(C₃-C₂₀)алканоил; (C₃-C₂₀)алкеноил; (C₄-C₇)циклоалканоил; (C₃-C₆)-циклоалкил(C₂-C₁₆)алканоил; необязательно замещенный ароил, такой как незамещенный ароил или ароил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, трифторметансульфонилокси, (C₁-C₃)алкила и (C₁-C₃)алкокси, каждый из которых необязательно дополнительно замещен одним или несколькими, 1-3, атомами галогена; необязательно замещенный арил(C₂-C₁₆)алканоил и необязательно замещенный гетероарил(C₂-C₁₆)алканоил, такой как радикал, представляющий собой арил или гетероарил, который не замещен или замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, (C₁-C₃)алкила и (C₁-C₃)алкокси, каждый из которых необязательно дополнительно замещен 1-3 атомами галогена; и необязательно замещенный гетероарилалканоил с одним - тремя гетероатомами, выбранными из O, S и N, в фрагменте, представляющем собой гетероарил, и 2-10 атомами углерода во фрагменте, представляющем собой алканоил, такие как радикал, представляющий собой гетероарил, который не замещен или замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, трифторметансульфонилокси, (C₁-C₃)алкила и (C₁-C₃)алкокси, каждый из которых необязательно дополнительно замещен 1-3 атомами галогена. Показанные группы являются иллюстративными, не исчерпывающими, и могут быть получены с помощью

традиционных способов.

Следует понимать, что пролекарства сами по себе могут не обладать значительной биологической активностью, но вместо этого подвергаются одной или нескольким самопроизвольным химическим реакциям, катализируемым ферментами химическим реакциям и/или метаболическим химическим реакциям или их комбинации после введения *in vivo* с образованием соединения, описанного в настоящем документе, которое является биологически активным или является предшественником биологически активного соединения. Однако, следует отметить, что в некоторых случаях пролекарство является биологически активным. Следует также отметить, что пролекарства часто могут служить для улучшения эффективности или безопасности лекарственного средства путем улучшения пероральной биодоступности, фармакодинамического периода полувыведения и т.п. Пролекарства также относятся к производным соединений, описанных в настоящем документе, которые включают группы, которые просто маскируют нежелательные свойства лекарственных средств или улучшают доставку лекарственного средства. Например, одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, могут проявлять нежелательное свойство, которое преимущественно заблокировано или минимизировано, которое может становиться фармакологическим, фармацевтическим или фармакокинетическим барьерами при применении лекарственного средства в медицинской практике, как, например, низкая всасываемость лекарственного средства в ротовой полости, отсутствие сайт-специфичности, химическая нестабильность, токсичность и неприемлемость для пациента (плохой вкус, запах, боль в месте инъекции и т.п.) и другие. В настоящем документе следует понимать, что пролекарство или другая стратегия с применением обратимых производных могут быть применимы в оптимизации применения лекарственного средства в медицинской практике.

Следует понимать, что в каждом случае, раскрытом в настоящем документе, упоминание диапазона целых чисел для любой переменной включает упоминаемый диапазон, каждый отдельный член в диапазоне и каждый возможный поддиапазон для этой переменной. Например, упоминание, что n представляет собой целое число от 0 до 8, описывает этот диапазон, отдельные и выбираемые значения 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8, как, например, n равняется 0, или n равняется 1, или n равняется 2 и т. д. Кроме того, упоминание, что n представляет собой целое число от 0 до 8 также описывает абсолютно все поддиапазоны, каждый из которых может служить

основанием для дополнительного варианта осуществления, как, например, n представляет собой целое число от 1 до 8, от 1 до 7, от 1 до 6, от 2 до 8, от 2 до 7, от 1 до 3, от 2 до 4 и т. д.

Как применяется в настоящем документе, термин “композиция” обычно относится к любому продукту, содержащему определенные ингредиенты в определенных количествах, а также к любому продукту, который получают, непосредственно или опосредованно, в результате комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах. Следует понимать, что композиции, описанные в настоящем документе, могут быть получены из выделенных соединений, описанных в настоящем документе, или из солей, растворов, гидратов, сольватов и других форм соединений, описанных в настоящем документе. Следует также понимать, что композиции могут быть получены из различных аморфных, неаморфных, частично кристаллических, кристаллических и/или других морфологических форм соединений, описанных в настоящем документе. Следует также понимать, что композиции могут быть получены из различных гидратов и/или сольватов соединений, описанных в настоящем документе. Следовательно, такие фармацевтические композиции, в которых упомянуты соединения, описанные в настоящем документе, следует понимать как включающие каждую или любую комбинацию различных морфологических форм и/или сольватных или гидратных форм соединений, описанных в настоящем документе. Кроме того, следует понимать, что композиции могут быть получены из различных сокристаллов соединений, описанных в настоящем документе.

В качестве иллюстрации, композиции могут включать один или несколько носителей, разбавителей и/или наполнителей. Соединения, описанные в настоящем документе, или композиции, содержащие их, могут быть составлены в терапевтически эффективном количестве в любой традиционной лекарственной форме, пригодной для способов, описанных в настоящем документе. Соединения, описанные в настоящем документе, или композиции, содержащие их, в том числе такие составы, можно вводить при помощи широкого спектра традиционных путей для способов, описанных в настоящем документе, и большого разнообразия форматов дозировок, используя известные процедуры (см., как правило, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (21st ed., 2005)).

Термин “терапевтически эффективное количество”, как применяется в настоящем документе, относится к такому количеству активного соединения или

фармацевтического средства, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию в системе тканей у животного или человека, что определяет исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, которая включает в себя облегчение симптомов заболевания или расстройства, лечение которого осуществляют. В одном аспекте терапевтически эффективное количество представляет собой такое, которое может лечить или облегчать заболевание или симптомы заболевания при приемлемом отношении польза/риск, применяемом к любому терапевтическому лечению. Однако, следует понимать, что общее за сутки применение соединений и композиций, описанных в настоящем документе, может быть определено лечащим врачом в рамках тщательной медицинской оценки. Конкретный терапевтически-эффективный уровень дозы для любого определенного пациента будет зависеть от ряда факторов, в том числе расстройства, которое подлежит лечению, и тяжести расстройства; активности конкретного применяемого соединения; конкретной применяемой композиции; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и пищевого рациона пациента; времени введения, пути введения и скорости экскреции конкретного применяемого соединения; длительности лечения; лекарственных средств, применяемых в комбинации или случайно с конкретным применяемым соединением; и подобных факторов, хорошо известных исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту, специализирующемуся в данной области.

Следует также отметить, что терапевтически эффективное количество, неважно ссылаются ли на монотерапию или на комбинированную терапию, преимущественно выбирают с учетом любой токсичности или другого нежелательного побочного эффекта, который может иметь место во время введения одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе. К тому же, следует принимать во внимание, что совместные терапии, описанные в настоящем документе, могут предусматривать введение более низких доз соединений, демонстрирующих такую токсичность или другой нежелательный побочный эффект, при этом такие более низкие дозы приводят к токсичности ниже пороговых значений или более низкой в терапевтическом окне, чем в ином случае вводились бы в отсутствие совместной терапии.

В дополнение к иллюстративным дозировкам и протоколам дозирования, описанным в настоящем документе, следует понимать, что эффективное количество какого-либо или смеси соединений, описанных в настоящем документе, может легко

определить лечащий диагност или врач с помощью применения известных методик и/или путем наблюдения результатов, полученных при аналогичных условиях. При определении эффективного количества или дозы лечащий диагност или врач учитывает целый ряд факторов, в том числе, без ограничений, вид млекопитающего, в том числе человека, его размер, возраст и общее состояние здоровья, конкретное вовлеченное заболевание или нарушение, степень вовлечения или тяжесть заболевания или нарушения, ответ отдельного пациента, конкретное вводимое соединение, способ введения, характеристики биодоступности вводимого препарата, выбранная схема дозирования, применение сопутствующих лекарственных препаратов и другие релевантные условия.

Дозировка каждого соединения заявленных комбинаций зависит от нескольких факторов, в том числе: способа введения, состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, того, подлежит ли состояние лечению или предупреждению, а также возраста, веса и состояния здоровья лица, подлежащего лечению. В дополнение, фармакогеномная информация (эффект генотипа на фармакокинетический, фармакодинамический профиль или профиль эффективности терапевтического средства) о конкретном пациенте может влиять на применяемую дозировку.

Следует понимать, что в способах, описанных в настоящем документе, индивидуальные компоненты совместного введения или комбинации можно вводить с помощью любого подходящего пути, одновременно, совместно, последовательно, отдельно или в едином фармацевтическом составе. Если совместно вводимые соединения или композиции вводят в отдельных лекарственных формах, число вводимых дозировок в день для каждого соединения может быть одинаковым или различным. Соединения или композиции можно вводить путем одинаковых или различных путей введения. Соединения или композиции можно вводить в соответствии с совместной или чередующейся схемами, в одни и те же или различные моменты времени в течение курса терапии, параллельно в разделенной или единой формах.

Термин “введение”, как применяется в настоящем документе, включает все средства введения соединений и композиций, описанных в настоящем документе, пациенту, в том числе без ограничения пероральным (po), внутривенным (iv), внутримышечным (im), подкожным (sc), трансдермальным, ингаляционным, буккальным, окулярным, сублингвальным, вагинальным, ректальным и т.п.

Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить в стандартных лекарственных формах и/или составах, содержащих традиционные нетоксичные, фармацевтически-приемлемые носители, вспомогательные средства и/или среды.

Иллюстративные форматы для перорального введения включают таблетки, капсулы, настойки, сиропы и т.п.

Иллюстративные пути для парентерального введения включают внутривенный, внутриартериальный, внутривнутрибрюшинный, эпидуральный, внутриуретральный, интрастернальный, внутримышечный и подкожный, а также любые другие известные в данной области пути парентерального введения.

В качестве иллюстрации, введение включает местное применение, как при введении местно в очаг заболевания, поражения или дефекта или в конкретный орган или тканевую систему. Иллюстративное местное введение можно проводить во время открытого оперативного вмешательства или других процедур, когда очаг заболевания, поражения или дефекта доступен. Альтернативно, местное введение можно проводить с применением парентеральной доставки, когда соединение или композиции, описанные в настоящем документе, откладывается местно в очаге без общего распределения в множественные другие нецелевые сайты у пациента, лечение которого осуществляют. Кроме того, следует отметить, что местное введение можно осуществлять непосредственно в очаг поражения или местно в окружающую ткань. Аналогичные вариации, касающиеся местной доставки в конкретные типы тканей, такие как органы и т.п., также описаны в настоящем документе. В качестве иллюстрации, соединения можно вводить непосредственно в нервную систему, в том числе, без ограничений, интрацеребральным, интравентрикулярным, интрацеребровентрикулярным, интратекальным, интрацистернальным, интраспинальным и/или периспинальным путями введения путем доставки через интракраниальные или интравентрикулярные иглы и/или катетеры с насосными устройствами или без них.

В зависимости от заболевания, как описано в настоящем документе, от пути введения и/или от того, вводятся ли соединения и/или композиции местно или системно, в настоящем документе рассматривают широкий диапазон допустимых дозировок, в том числе дозы, лежащие в диапазоне от приблизительно 1 мкг/кг до приблизительно 1 г/кг. Дозы могут быть едиными или разделенными, и их можно

вводить согласно целому ряду протоколов, в том числе q.d., b.i.d., t.i.d. или даже через день, один раз в неделю, один раз в месяц, один раз в квартал и т.п. В каждом из этих случаев следует понимать, что терапевтически эффективные количества, описанные в настоящем документе, соответствуют примеру введения или, альтернативно, общей суточной, недельной, месячной или квартальной дозе, как определено протоколом дозирования.

При получении фармацевтических композиций из соединений, описанных в настоящем документе, терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений в любой из различных форм, описанных в настоящем документе, можно смешивать с одним или несколькими наполнителями, разводить одним или несколькими наполнителями или заключать в такой носитель, который может иметь форму капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Наполнители могут служить в качестве разбавителя и могут представлять собой твердые, полутвердые или жидкие материалы, которые выступают в качестве основы, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции состава могут находиться в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, облаток, настоек, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (как в твердой, так и в жидкой среде), мазей, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных инъекционных растворов и стерильных упакованных порошков. Композиции могут содержать в пределах от приблизительно 0,1% до приблизительно 99,9% активных ингредиентов, в зависимости от выбранной дозы и лекарственной формы.

Эффективное применение соединений, композиций и способов, описанных в настоящем документе, для лечения или облегчения заболеваний, вызванных патогенными клетками, экспрессирующими PSMA, может опираться на животные модели, такие как мышинные, собачьи, свиные животные модели заболевания, а также животные модели на основе приматов, не относящихся к человеку. Например, понятно, что рак предстательной железы у людей может характеризоваться потерей функции и/или развитием симптомов, каждый из которых можно вызывать у животных, таких как мыши и другие замещающие тестовые животные. В частности, мышинные модели, описанные в настоящем документе, которым подкожно имплантируют раковые клетки, такие как LNCaP, можно применять для оценки соединений, способов лечения и фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, с определением терапевтически эффективных количеств,

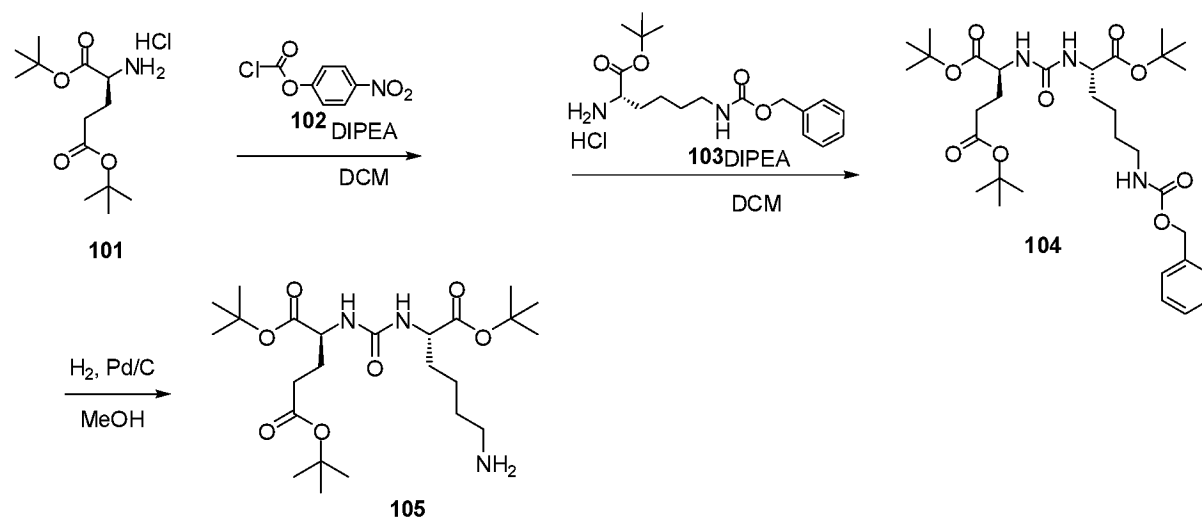
описанных в настоящем документе.

Соединения, линкеры, промежуточные соединения и конъюгаты, описанные в настоящем документе, могут быть получены с помощью традиционных способов, в том числе тех, которые описаны в публикациях международных заявок на патент № WO 2009/002993, WO 2004/069159, WO 2007/022494 и WO 2006/012527 и заявке на патент США № 13/837539 (поданной 15 марта 2013 г.). Раскрытие каждого из вышеупомянутых документов включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Каждая из публикаций, процитированных в настоящем документе, включена в настоящий документ посредством ссылки.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют конкретные варианты осуществления настоящего изобретения; однако следующие иллюстративные примеры не должны каким-либо образом толковаться как ограничивающие настоящее изобретение.

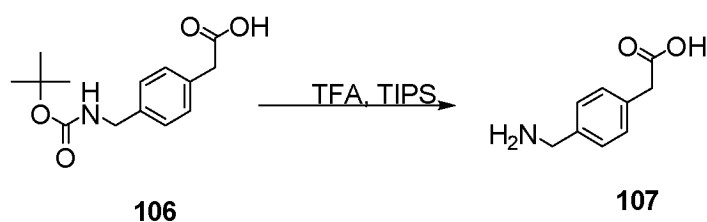
ПРИМЕРЫ



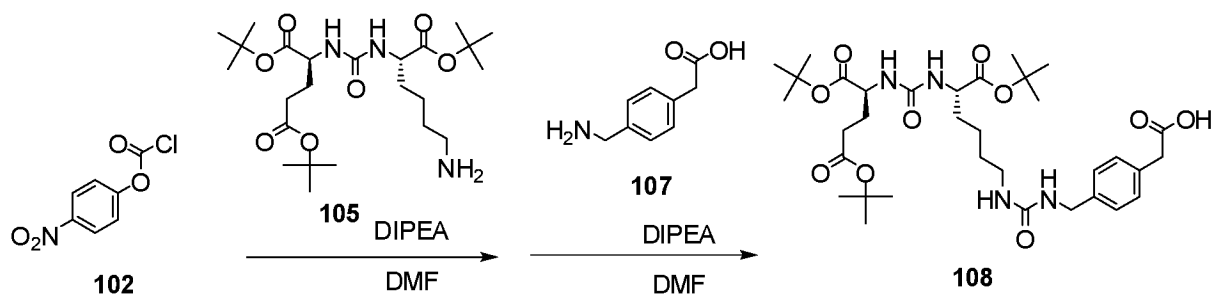
ПРИМЕР. Соединение 104. В 250 мл круглодонной колбе H-Glu(OtBu)-OtBu·HCl (1) (4,83 г, 16,3 ммоль) и 4-нитрофенилхорформиат (102) (3,47 г, 17,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл) и перемешивали в ледяной бане в атмосфере аргона. Медленно, по каплям добавляли диизопропилэтиламин (6,28 мл, 36,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 5 мин., затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Порциями добавляли H-Lys(Z)-OtBu·HCl (103) (7,01 г, 18,8 ммоль), а затем по каплям добавляли диизопропилэтиламин (6,54 мл, 37,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном

давлении, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле в 10-100% этилацетате/петролейном эфире с получением 104 (8,76 г, 86%, ESI $m/z = 622,54$ $[M+H]^+$).

ПРИМЕР. Соединение 105. 104 (8,76 г, 14,1 ммоль) растворяли в безводном метаноле (100 мл) и добавляли медленно по стенкам в 250 мл круглодонную колбу, содержащую палладий на угле, 10 вес. % (100 мг). Баллон, содержащий газ водород, присоединяли к колбе с применением трехходового запорного крана и атмосферу колбы удаляли при пониженном давлении, затем замещали газом водородом (3х), затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере газа водорода в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли сухой, необработанный целит (~20 г) и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 105 (6,86 г, количественный выход, ESI $m/z = 488,46$ $[M+H]^+$).

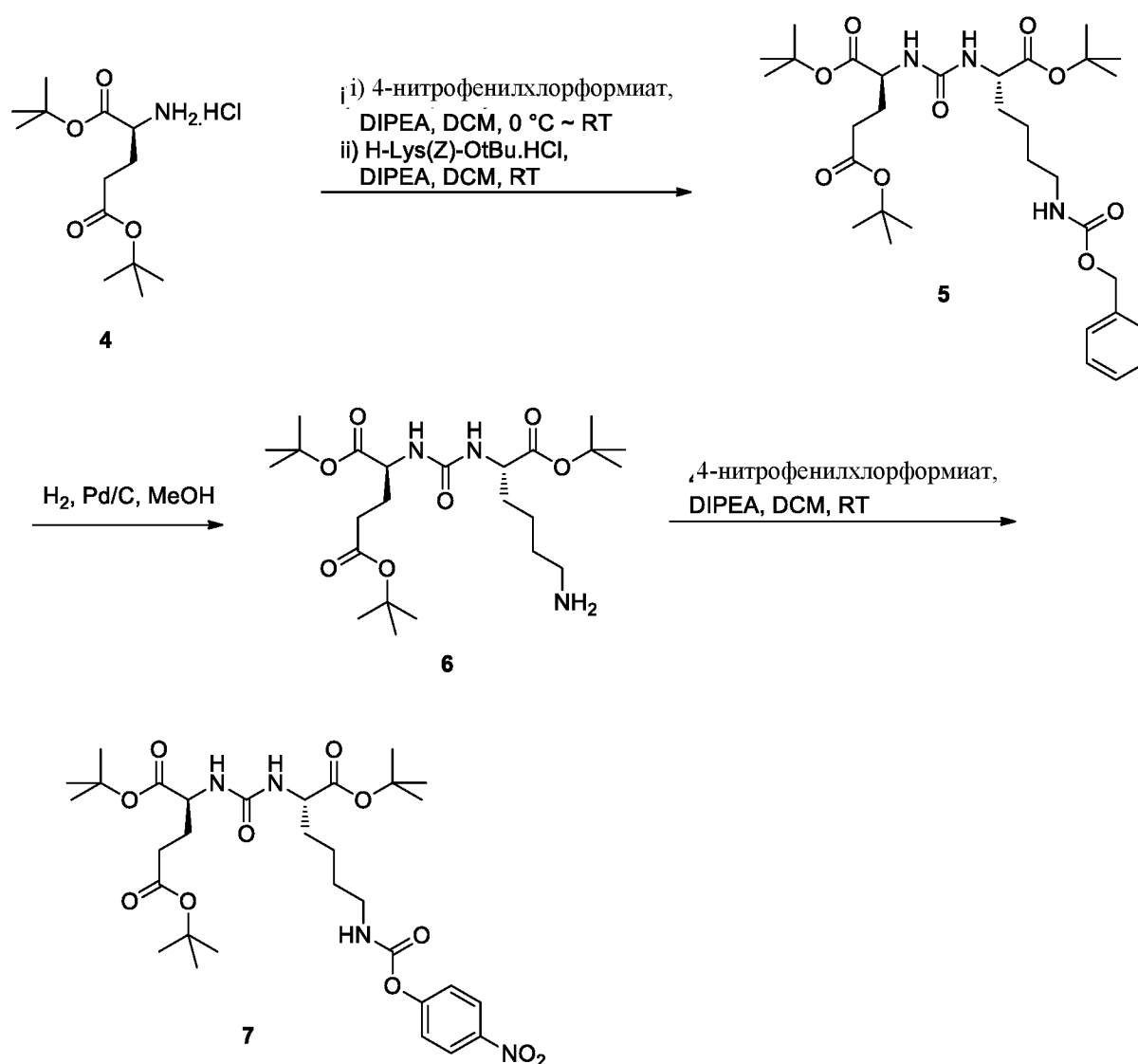


ПРИМЕР. Соединение 107. Вос-4-аминометилфенилуксусную кислоту (106) (2,00 г, 7,5 ммоль) растворяли в растворе трифторуксусной кислоты (9,75 мл) и триизопропилсилана (0,25 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., затем концентрировали при пониженном давлении и совместно испаряли с дихлорметаном (3х), затем помещали в вакуум с получением 4-аминометилфенилуксусной кислоты (107) (количественный выход).

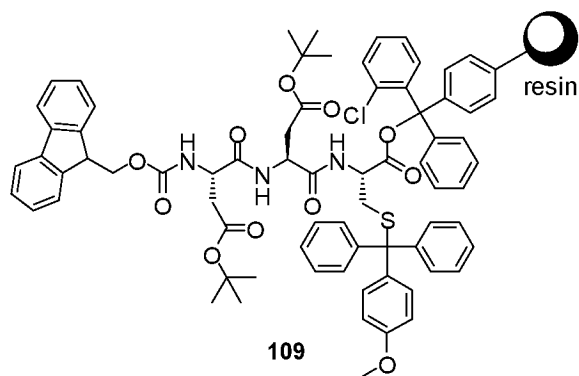


ПРИМЕР. Соединение 108. К перемешиваемому раствору 4-нитрофенилхлорформиата (102) (1,01 г, 5,0 ммоль) в сухом диметилформамиде (10 мл) медленно по каплям добавляли раствор 105 (2,45 г, 5,0 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,88 мл, 5,0 ммоль) в сухом диметилформамиде (10 мл) и

реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и суспензию **7** (~1,25 г, ~7,5 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,76 мл, 10,1 ммоль) в сухом диметилформамиде (10 мл) медленно по каплям добавляли в реакционный сосуд, затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. в атмосфере аргона. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной HPLC в 10-100% ацетонитриле/0,1% муравьиной кислоте с получением **8** (0,56 г, 16%, ^1H ЯМР соответствует структуре **108**; ESI $m/z = 679,50$ $[\text{M}+\text{H}]^+$).



ПРИМЕР. Получение защищенного лиганда **7**, включающего группу сочетания.



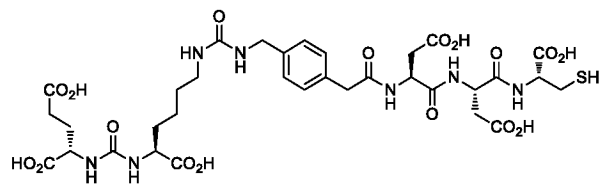
смола

ПРИМЕР. Пептид 109.

Таблица 1: реагенты для синтеза пептида 109

Реагент	ммоль	Эквиваленты	Молекулярная масса (г/моль)	количество
H-Cys(4-метокситритил)-2-хлортритил-смола	0,87	1,0		
Fmoc-Asp(OtBu)-OH	2 x 1,74	2 x 2,0	411,5	716 мг
PyBOP	2 x 1,73	2 x 2,0	520,39	900 мг
диизопропилэтиламин	2 x 3,48	2 x 4,0	129,25 (d = 0,742 г/мл)	606 мкл

В сосуд для синтеза пептида загружали H-цис(4-метокситритил)-2-хлортритил-смолу (0,87 ммоль) и промывали изопропиловым спиртом (3x10 мл), а затем диметилформамидом (3x10 мл). Затем в сосуд вводили Fmoc-Asp(OtBu)-OH (2,0 экв.) в диметилформамиде, диизопропилэтиламин (4,0 экв.) и PyBOP (2,0 экв.). Аргон барботировали в течение 1 часа, раствор для сочетания сливали и смолу промывали диметилформамидом (3x10 мл) и изопропиловым спиртом (3x10 мл). Для оценки завершения реакции проводили тесты Кайзера. Снятие защитной группы Fmoc выполняли с применением 20% пиперидина в диметилформамиде (3x10 мл) перед каждым сочетанием аминокислот. Вышеприведенную последовательность повторяли для завершения 2 стадий сочетания. Смолу высушивали в атмосфере аргона в течение 30 мин.



110

ПРИМЕР. Пептид 110.

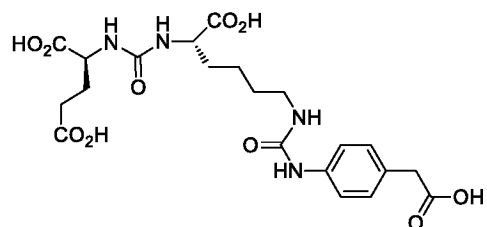
Таблица 2: реагенты для синтеза пептида 110

Реагент	ммоль	Эквиваленты	Молекулярная масса (г/моль)	количество
Fmoc-Asp(OtBu)-Asp(OtBu)-Cys(Mmt)-2-ClTrt-смола	0,18	1,0		
108	0,22	1,2	678,81	150 мг
PyBOP	0,37	2,0	520,39	191 мг
диизопропилэтиламин	0,74	4,0	129,25 (d = 0,742 г/мл)	128 мкл

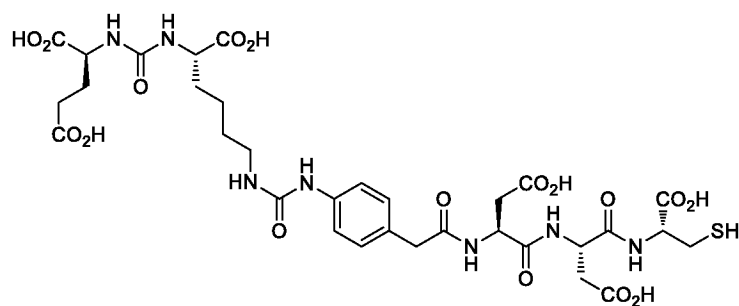
В сосуд для синтеза пептида загружали **109** (0,18 ммоль) и промывали изопропиловым спиртом (3x10 мл), а затем диметилформамидом (3x10 мл). Снятие защитной группы Fmoc выполняли с применением 20% пиперидина в диметилформамиде (3x10 мл). Для оценки завершения реакции проводили тесты Кайзера. Затем в сосуд вводили **108** (1,2 экв.) в диметилформамиде, диизопропилэтиламин (4,0 экв.) и PyBOP (2,0 экв.). Аргон барботировали в течение 1 часа, раствор для сочетания сливали и смолу промывали диметилформамидом (3x10 мл) и изопропиловым спиртом (3x10 мл). Для оценки завершения реакции проводили тесты Кайзера. Пептид отщепляли от смолы с применением смеси для отщепления, состоящей из дитиотреитола (114 мг, 0,74 ммоль), растворенного в растворе трифторуксусной кислоты (19 мл), H₂O (0,5 мл), триизопропилсилана (0,5 мл). Вводили одну треть смеси для отщепления и аргон барботировали в течение 30 мин. Смесь для отщепления сливали в чистую колбу. Смолу барботировали еще 2 раза с дополнительной смесью для отщепления, каждый раз в течение 30 мин., и сливали в чистую колбу. Затем слитую смесь для отщепления концентрировали и очищали с помощью препаративной HPLC в 0-30% ацетонитриле/0,1% муравьиной кислоте с получением **110** (66,9 мг, 43%, ¹H ЯМР соответствует структуре 110; ESI m/z = 844,57

$[M+H]^+$).

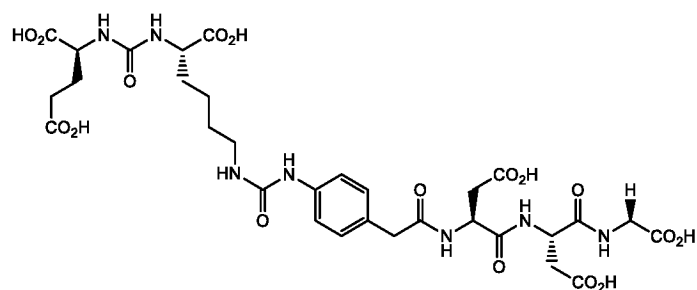
ПРИМЕР. Аналогично, получают следующие соединения, описываемые в настоящем документе:



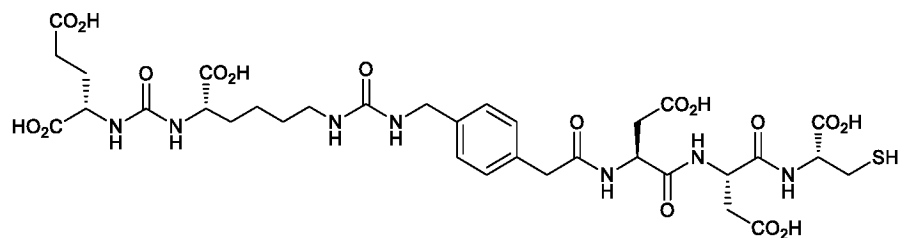
EC1080



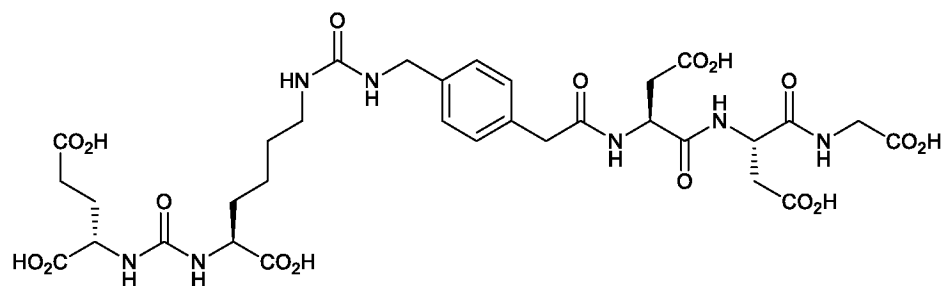
EC1067



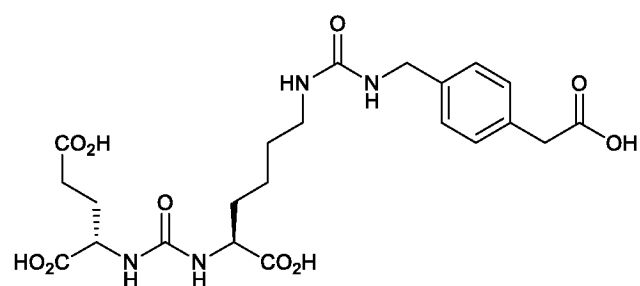
EC1100



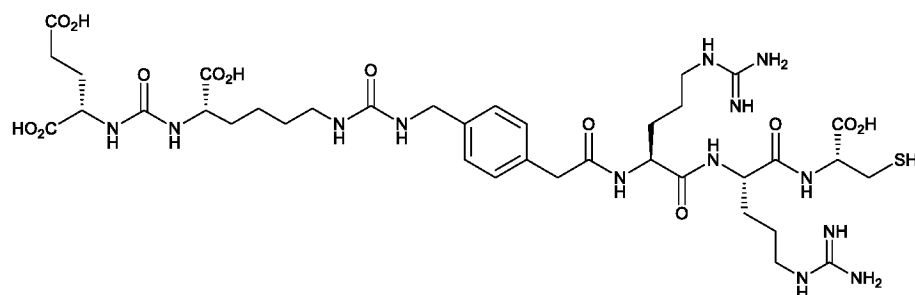
EC1167



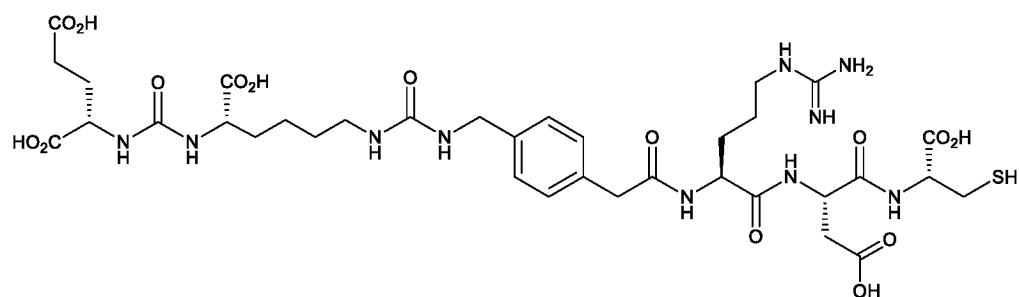
EC1168 (точная масса: 797,27; мол. масса: 797,72)



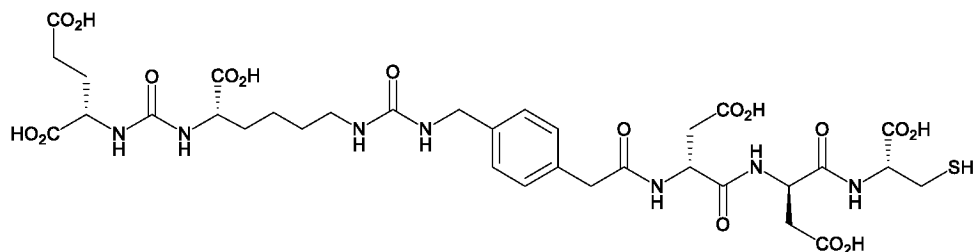
EC1170 (точная масса: 510,20; мол. масса: 510,49)



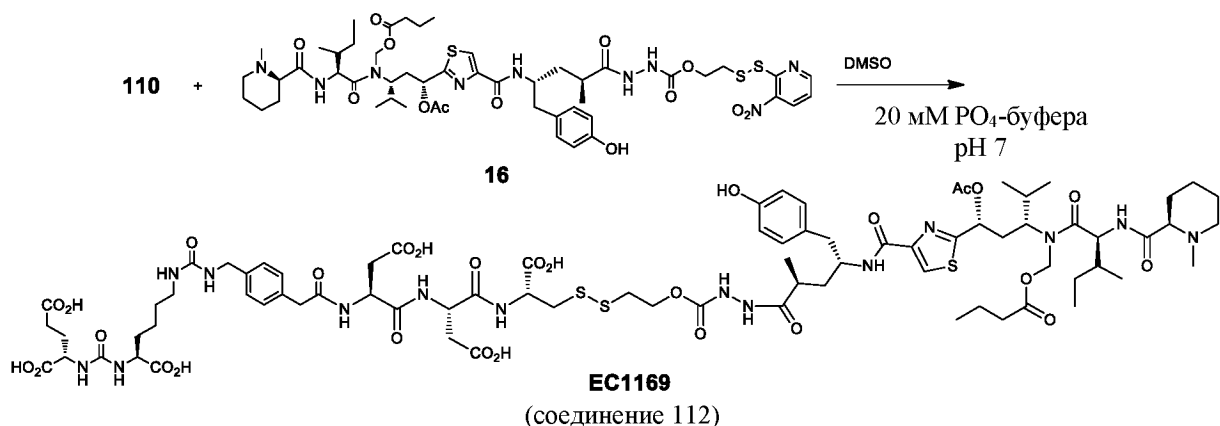
EC1302



EC1303

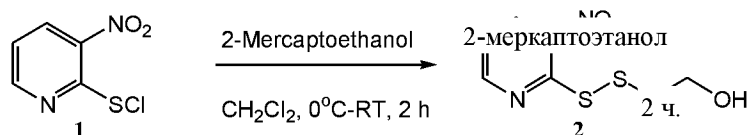


EC1307 D-Asp-D-Asp



ПРИМЕР. EC1169 (соединение 112). В 25 мл круглодонной колбе растворяли **16** (47 мг, 0,04 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл). По каплям добавляли раствор **110** (36 мг, 0,04 ммоль) в 20 mM натрий-фосфатном буфере (2 мл), pH7, перемешивали при комнатной температуре с барботированием аргона в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной HPLC (10-100% ацетонитрил/50 mM NH₄HCO₃, pH7) с получением **112** (56,6 мг, 74%, ¹H ЯМР соответствует структуре EC1169; ESI m/z = 895,58 [M+2H]²⁺).

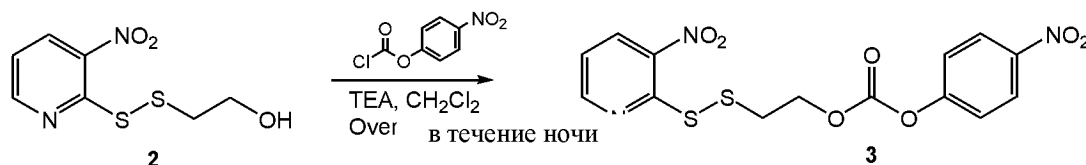
ПРИМЕР. Синтез 3-нитро-2-дисульфенилэтанола **2**



Трехгорлую 500 мл колбу высушивали и продували аргоном, затем оснащали капельной воронкой. В колбу добавляли 3-нитро-2-сульфенилхлоридпиридин **1** (5,44 г, 27,11 ммоль, 1,4 экв.) и растворяли в 200 мл CH₂Cl₂. Раствор охлаждали до 0°C. Меркаптоэтанол (1,33 мл, 18,98 ммоль) разводили с помощью 50 мл CH₂Cl₂ и помещали в капельную воронку. Затем раствор 2-меркаптоэтанол добавляли медленно по каплям в течение 15 минут. Ход реакции отслеживали с помощью TLC (R_f 0,4 в 5% CH₃OH/CH₂Cl₂). Растворитель удаляли при пониженном давлении и высушивали.

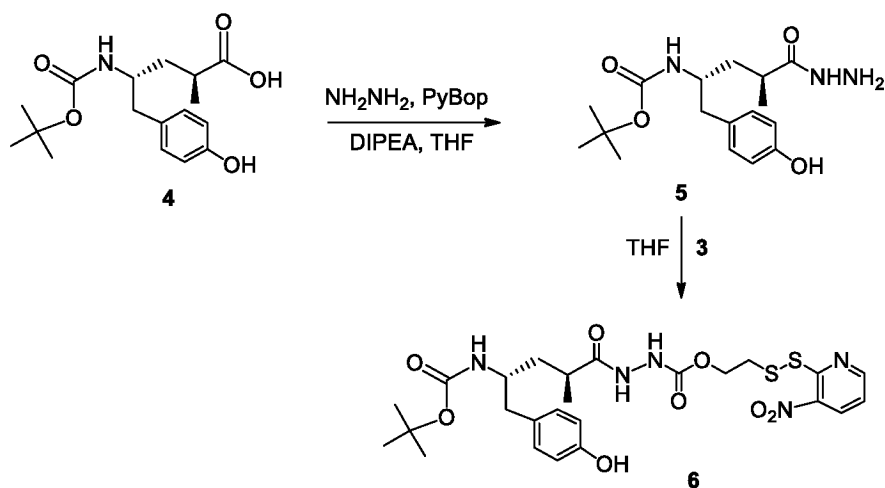
Неочищенный продукт очищали через силикагель (5% CH₃OH/CH₂Cl₂). Фракции собирали и растворитель удаляли выпариванием на роторном испарителе и высушивали. Получали 3,4 г 3-нитро-2-дисульфенилэтанола **2** (выход 77%).

ПРИМЕР. Синтез 4-нитрофенил-(3'-нитропиридин-2'-ил)дисульфенилэтилкарбоната **3**



250 мл круглодонную колбу высушивали и продували аргоном. Добавляли 3-нитро-2-дисульфенилэтанол **2** (3,413 г, 14,69 ммоль) и растворяли в 45 мл CH₂Cl₂. Добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (3,663 г, 17,63 ммоль, 1,2 экв.) вместе с триэтиламин (2,9 мл, 20,57 ммоль, 1,4 экв.) и смесь перемешивали в атмосфере аргона на протяжении ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и высушивали. Остаток очищали с помощью двуокиси кремния (30% EtOAc/петролейный эфир) и фракции собирали, растворитель удаляли при пониженном давлении и высушивали. Получали 2,7 г 4-нитрофенил-(3'-нитропиридин-2'-ил)дисульфенилэтилкарбонат **3** (выход 47%).

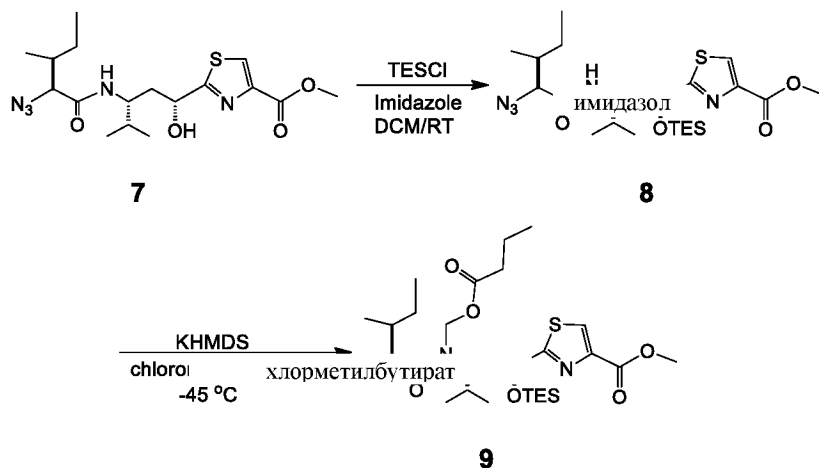
ПРИМЕР. Синтез (3'-нитропиридил-2'-ил)дисульфанилэтилового эфира 2-(Вос-тубутирозин(Tut))гидразинкарбоновой кислоты **6**



10,67 г (33 ммоль) Вос-Tut-кислоты **4** растворяли в 100 мл безводного THF, добавляли 17,24 г (33 ммоль) PyBop и 17,50 мл (99 ммоль, 3,0 экв.) DIPEA. Реакционную смесь перемешивали в течение нескольких минут, добавляли 1,0 мл (31,68 ммоль, 0,96 экв.) гидразина и перемешивали в течение 15 минут. LC-MS-анализ (колонка X-Bridge shield RP18, 3,5 мкм; градиент 10% - 100% ацетонитрила за 6 мин., буфер pH 7,4) подтвердил

формирование гидразида **5**. Добавляли 14,47 г (36,3 ммоль, 1,1 экв.) 4-нитрофенил-(3'-нитропиридин-2'-ил)дисульфенилэтилкарбоната **2**. Полученный прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. LC-MS-анализ (колонок X-Bridge shield RP18, 3,5 мкм; градиент 30% -100% ацетонитрила за 9 мин., буфер pH 7,4) показал превращение >98%. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (~ 1,0 л), промывали насыщ. NH₄Cl (400 мл), насыщ. раствором NaHCO₃ (3 x 300 мл) и соевым раствором (300 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ (100 г) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт загружали на колонку с силикагелем Teledyne Redisep Gold и элюировали с помощью MeOH/CH₂Cl₂ (колонок 330 г; градиент 0-10%) с применением системы для хроматографии CombiFlash. Фракции собирали и растворитель удаляли при пониженном давлении и высушивали. Получали 16,10 г (3'-нитропиридил-2'-ил)дисульфанилэтилового эфира 2-(Boc-Tut)гидразинкарбоновой кислоты **6** (выход 82%).

ПРИМЕР. Синтез азидометилбутиратдипептида **9**

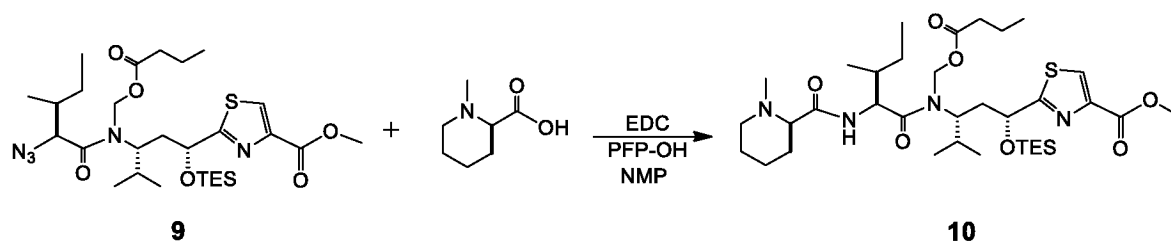


Дипептид **7** (10,83 г, 27,25 ммоль) растворяли в 100 мл дихлорметана и добавляли имидазол (2,05 г, 1,1 экв.). Реакционная смесь перемешивали при комнатной температуре для растворения всех твердых веществ и охлаждали в ледяной бане в течение 10 мин. По каплям добавляли TESCl (4,8 мл, 1,05 экв.) при 0°C, перемешивали в атмосфере аргона и нагревали до комнатной температуры за 1,5 ч. TLC (3:1 гексаны/EtOAc) показала полное превращение. Реакционную смесь фильтровали для удаления HCl соли имидазола. К фильтрату добавляли 125 мл дихлорметана и полученный раствор экстрагировали 250 мл солевого раствора. Слой с соевым раствором экстрагировали 125 мл дихлорметана. Объединенную органическую фазу промывали 250 мл солевого раствора, отделяли, высушивали над 45,2 г Na₂SO₄ и

фильтровали. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении, совместно выпаривали с толуолом (2 x 5 мл) и сушили в высоком вакууме на протяжении ночи с получением 14,96 г неочищенного продукта **8**.

Неочищенный продукт **8** применяли без дальнейшей очистки. TES-защищенный дипептид растворяли в 100 мл THF (безводный, без ингибиторов), охлаждали до -45°C и перемешивали при -45°C в течение 15 минут перед добавлением по каплям KHMDS (0,5 М в толуоле, 61 мл, 1,05 экв.). После окончания добавления KHMDS реакционную смесь перемешивали при -45°C в течение 20 минут и добавляли хлорметилбутират (4,4 мл, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -45°C в течение дополнительных 20 минут. Реакцию останавливали с помощью 25 мл MeOH и нагревали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли 250 мл EtOAc и 250 мл солевого раствора и органическую фазу отделяли. Растворитель выпаривали для уменьшения объема раствора. Раствор пропускали через 76,5 г диоксида кремния в 350 мл воронку с пористым стеклом. Пробку из диоксида кремния промывали 500 мл EtOAc/петролейного эфира (1:4). Фильтрат и промывную жидкость концентрировали до маслянистого остатка и высушивали в высоком вакууме с получением 16,5 г продукта **9** в виде светло-желтого воска.

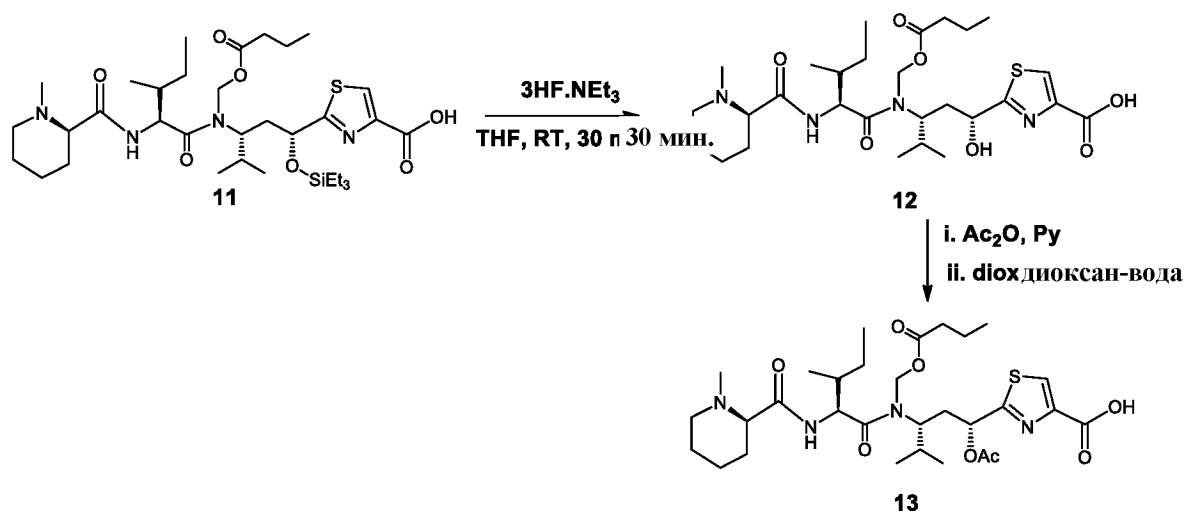
ПРИМЕР. Синтез сложного трипептидметилового эфира **10**



Исходя из 16,5 г алкилированного дипептида **9** (26,97 ммоль), в 300 мл колбу для гидрирования добавляли *N*-метилпиперидинат (MEP) (5,51 г, 1,4 экв.) и пентафторфенол (7,63 г, 1,5 экв.). Затем добавляли NMP (115 мл), а потом EDC (7,78 г, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. 16,5 г алкилированного дипептида **9** растворяли в 16,5 мл NMP, переносили раствор в колбу для гидрирования, промывали остаточный **9** с помощью 8 мл NMP и переносили в колбу для гидрирования. Добавляли сухой 10% Pd/C (1,45, 0,05 экв.). Реакционную смесь вакуумировали/замещали водородом 3 раза и колбу встряхивали в атмосфере водорода (~35 фунтов на квадратный дюйм) в течение 3,5 часов. Реакционную смесь анализировали с помощью HPLC. Реакционную смесь фильтровали через 40 г целита в

суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка двух порций приводила к получению чистого **11** (4,6 г, 65%).

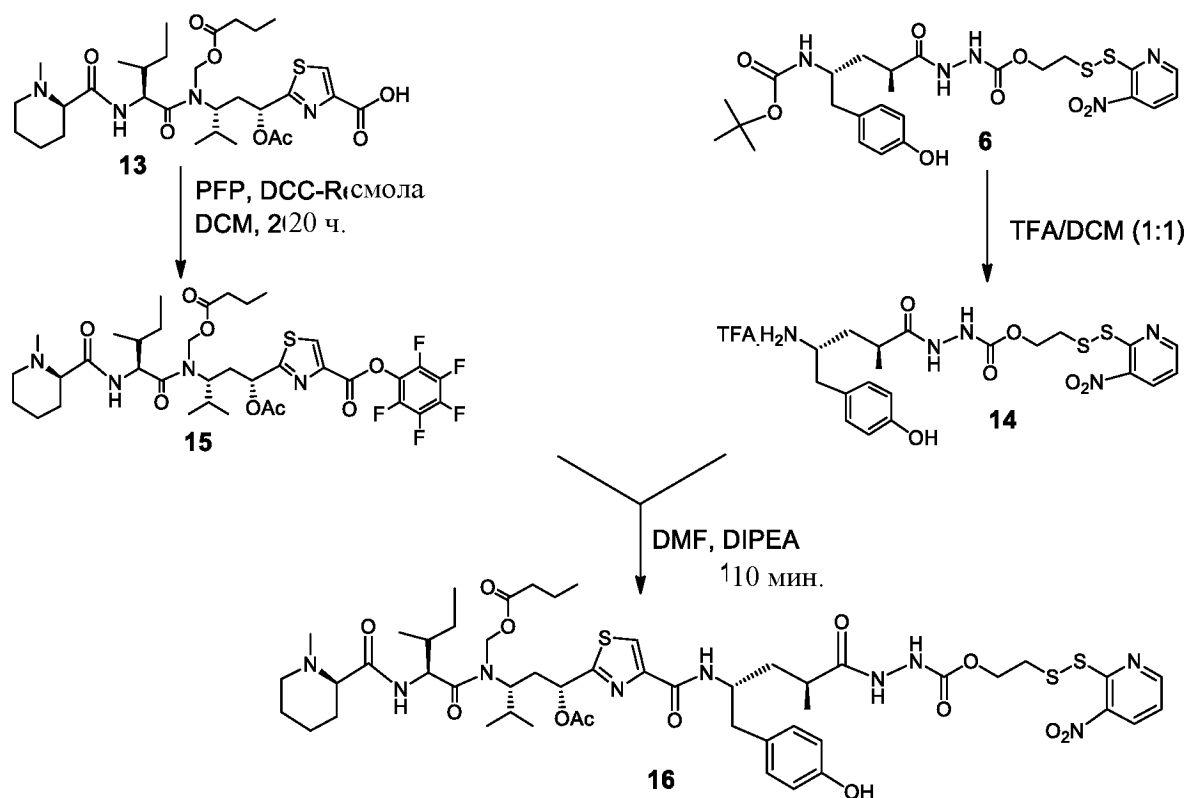
ПРИМЕР. Синтез ацетилтрипептидной кислоты **13**



В круглодонной колбе трипептидную кислоту **11** (3,9 г, 5,6 ммоль) растворяли в безводном THF (23 мл). К этому раствору добавляли комплекс 3 HF·TEA (1,8 мл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LC-MS-анализ показал полное превращение в необходимый продукт des-TES **12**. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток помещали в высокий вакуум на 40 минут. Затем полученный остаток растворяли в пиридине (26 мл) и добавляли ангидрид уксусной кислоты (7,9 мл, 15 экв.) и DMAP (25 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LC-MS-анализ показал полное превращение в необходимую ацетилтрипептидную кислоту **13**. Затем к реакционной смеси добавляли 1:1 раствор 1,4-диоксана/воды (150 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, после чего растворители удаляли выпариванием с вращением в высоком вакууме. К остатку добавляли толуол и растворитель удаляли в вакууме (80 мл, 3X). Полученный неочищенный **13** сушили в высоком вакууме на протяжении ночи. Затем неочищенный материал растворяли в ACN (72 мл). Затем добавляли натрий-фосфатный буфер (50 mM, pH = 7,8, 288 мл) и pH полученной суспензии доводили до нейтрального с применением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Этот раствор загружали на картридж с обращенной фазой Biotage SNAP C18 (400 г, KP-C18-HS) и элюировали водой и ацетонитрилом (20% ACN - 65% ACN) с применением системы для хроматографии Biotage. Фракции анализировали с

помощью LC-MS. Чистые фракции объединяли, ACN удаляли и водный раствор помещали в лиофилизатор, что приводило к очищенному ацетилтрипептиду **13** (2,5 г, 71%).

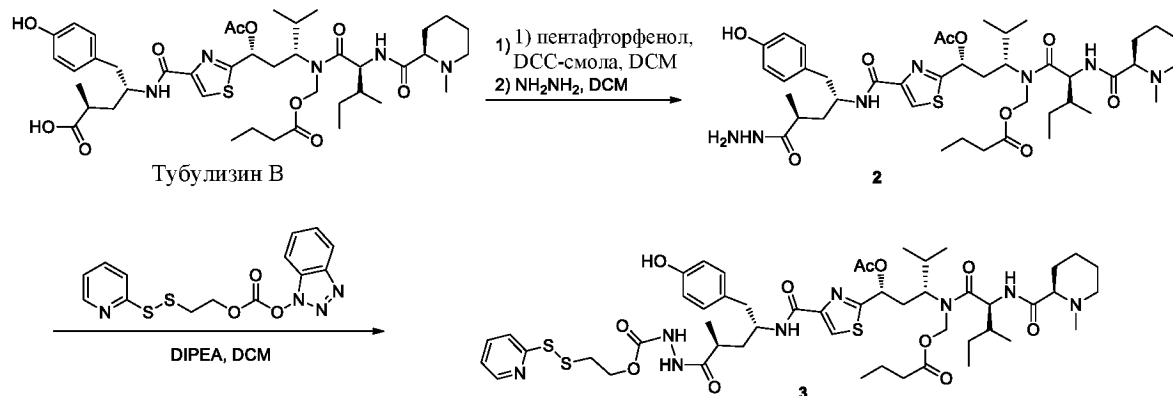
ПРИМЕР. Синтез (3'-нитропиридил-2'-ил)дисульфанилэтилового эфира 2-(тубулизин В)гидразинкарбоновой кислоты **16**.



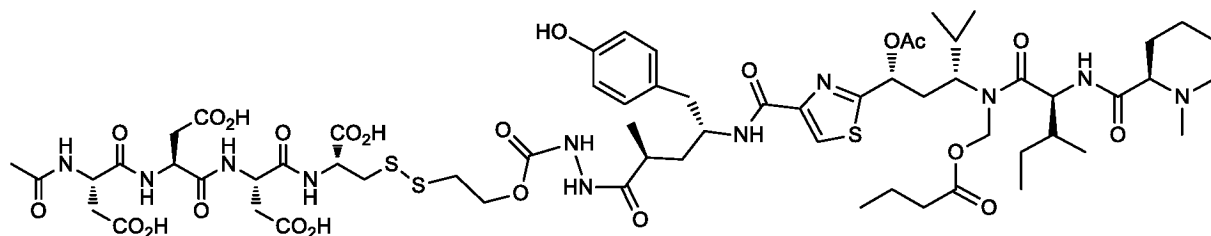
Активированный Вос-Tut-фрагмент **6** (2,63 г, 4,42 ммоль, 1,1 экв.) обрабатывали TFA/CH₂Cl₂ (42 мл; 1:1) и перемешивали в течение 30 минут. LC-MS анализ (колонка X-Bridge shield RP18, 3,5 мкм; градиент 10% - 100% ацетонитрила за 6 мин., буфер pH 7,4) подтвердил формирование продукта. TFA удаляли при пониженном давлении, совместно выпаривали с CH₂Cl₂ (3 x 30 мл) и активированное Tut-производное **14** сушили в высоком вакууме в течение 18 ч. В другой колбе трипептидную кислоту **13** (2,51 г, 4,02 ммоль) растворяли в 70 мл CH₂Cl₂ (безводного) и добавляли 1,48 г (8,04 ммоль, 2,0 экв.) пентафторфенола в 5 мл CH₂Cl₂, а затем 8,74 г (20,1 ммоль, 5,0 экв.) DCC-смолы. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. LC-MS-анализ (колонка X-Bridge shield RP18, 3,5 мкм; градиент 10% -100% ацетонитрила за 6 мин., буфер pH 7,4) показал превращение >99%. DCC-смолу отфильтровывали, CH₂Cl₂ удаляли при пониженном давлении и продукт **15**, активированный пентафторфенолом, сушили в высоком вакууме в течение 10 минут.

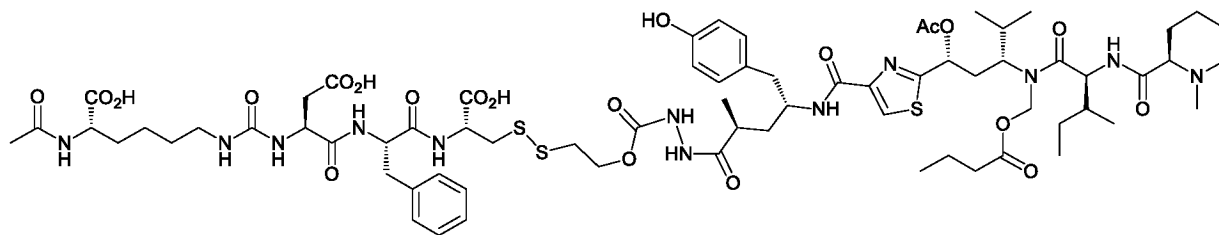
Остаток растворяли в 16,7 мл DMF и добавляли DIPEA (12,6 мл, 72,36 ммоль, 18,0 экв.). Соль Tut-фрагмента трифторуксусной кислоты **14** в DMF (8,5 мл) добавляли медленно за 5 мин. Полученный прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. LC-MS-анализ (колонка X-Bridge shield RP18, 3,5 мкм; градиент 10% - 100% ацетонитрила за 6 мин., буфер pH 7,4) подтвердил формирование продукта. Реакционную смесь разводили с помощью EtOAc (700 мл), промывали солевым раствором (300 мл, 2 x100 мл), сушили над Na₂SO₄ (75 г), концентрировали и сушили в течение 15 часов. Неочищенный продукт растворяли в CH₂Cl₂ (25 мл) и загружали на колонку с силикагелем Teledyne Redisep Gold и элюировали с помощью MeOH/CH₂Cl₂ (330 г колонка; градиент 0-5%) с применением системы для хроматографии Combiflash. Фракции собирали и растворитель удаляли выпариванием на роторном испарителе и высушивали. Получали 3,91 г (3'-нитропиридил-2'-ил)дисульфанилэтилового эфира 2-(тубулизин В)гидразинкарбоновой кислоты **16** (выход 89%).

ПРИМЕР. Получение (пирид-2-ил)дисульфанилэтилового эфира 2-(тубулизин В)гидразинкарбоновой кислоты **3**



ПРИМЕР. Аналогично, получают следующие соединения, описываемые в настоящем документе:

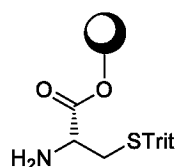




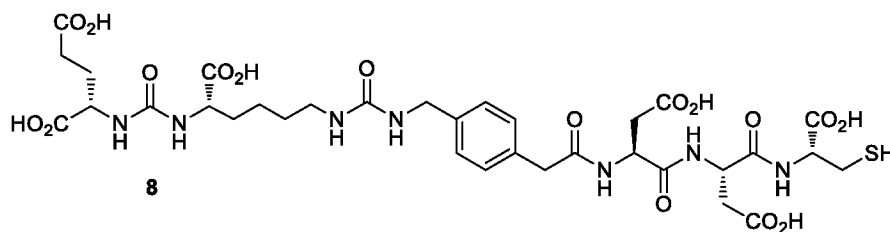
EC1568

ПРИМЕР. Дополнительные тубулизины, описанные в настоящем документе, можно выделять из природных источников, в том числе, без ограничения, при выращивании бактерий и других организмов. Альтернативно, тубулизины, описанные в настоящем документе, можно получать согласно традиционным способам, в том числе, без ограничения, способам, описанным в международных публикациях по РСТ №№ WO 2009/055562, WO 2012/019123 и WO 2013/149185, и совместно рассматриваемой заявке на патент США с регистрационным № 13/841078, раскрытия каждой из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

ПРИМЕР. Альтернативное получение EC1169 (соединения 112)



- 1) Fmoc-L-Asp(O^tBu)-OH, PyBOP, DIPEA, DMF
- 2) Piperidine, DMF Пиперидин, DMF
- 3) Fmoc-L-Asp(O^tBu)-OH, PyBOP, DIPEA, DMF
- 4) Piperidine, DMF Пиперидин, DMF
- 5) Fmoc-4-aminomethylacetic acid, PyBOP, DIPEA, DMF
- 6) Piperidine, DMF Пиперидин, DMF
- 7) 7, DIPEA, DMF
- 8) TIPS, H₂O, DTT, TFA

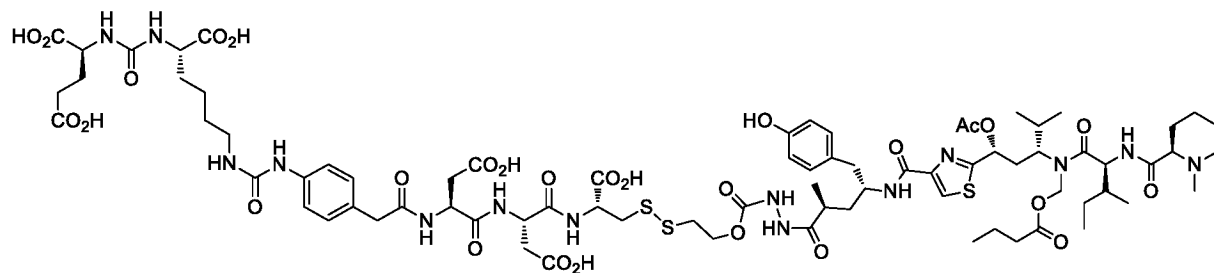


pH7 buffer; 3/буфер, pH 7;

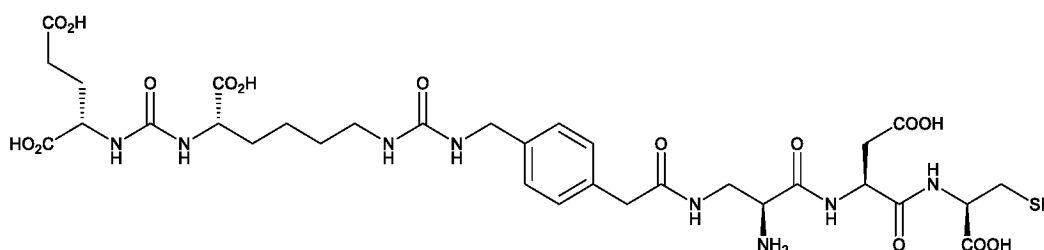
EC1169
(compound 112) (соединение 112)

ПРИМЕР. Следующие характерные иллюстративные соединения описаны для того, чтобы лучше проиллюстрировать настоящее изобретение, описанное

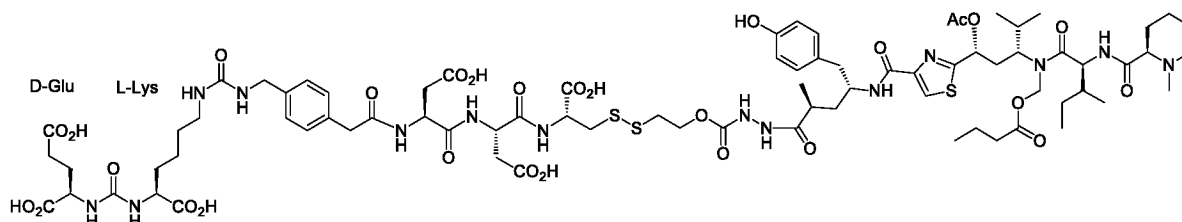
в настоящем документе, и могут быть получены согласно способам синтеза, описанным для вышеприведенных примеров, и/или с применением традиционных способов.



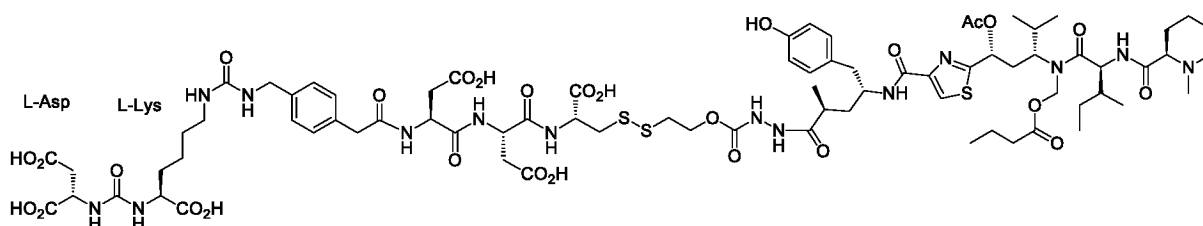
EC1069



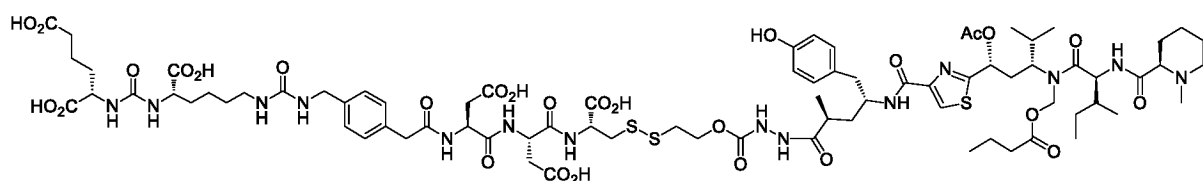
EC1183



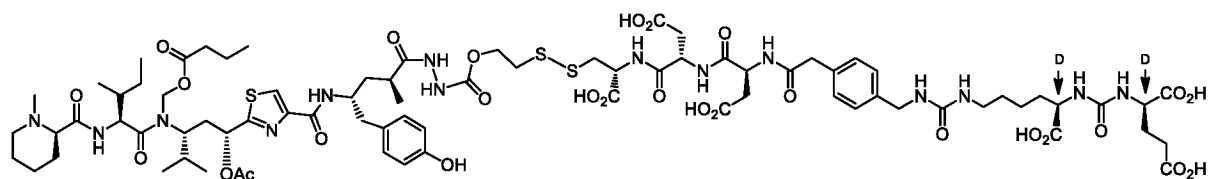
EC1192 (C₇₈H₁₁₂N₁₄O₂₈S₃, точная масса: 1788,69, мол. масса: 1790,00)



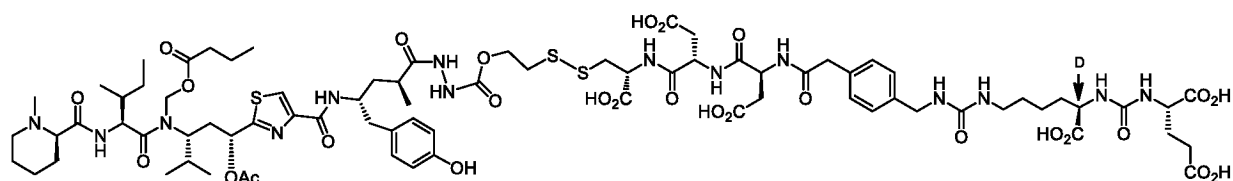
EC1197 (C₇₇H₁₁₀N₁₄O₂₈S₃; точная масса: 1774,68; мол. масса: 1775,97)



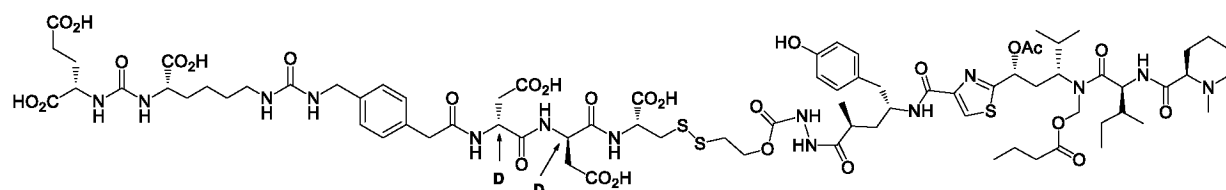
EC1241 (C₇₉H₁₁₄N₁₄O₂₈S₃, точная масса: 1802,71, мол. масса: 1804,03)



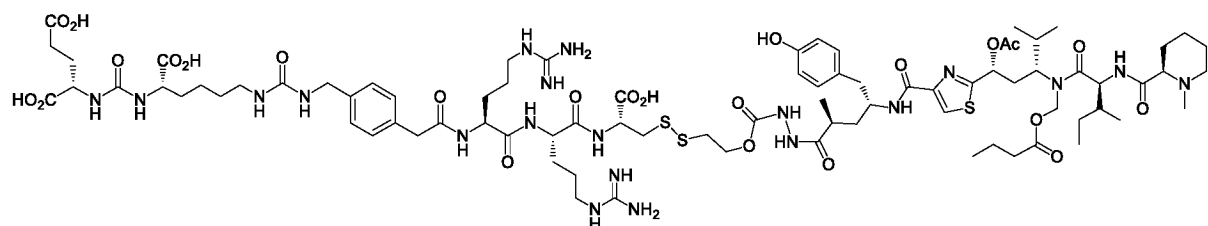
EC1268 (C₇₈H₁₁₂N₁₄O₂₈S₃, точная масса: 1788,69, мол. масса: 1790,00)



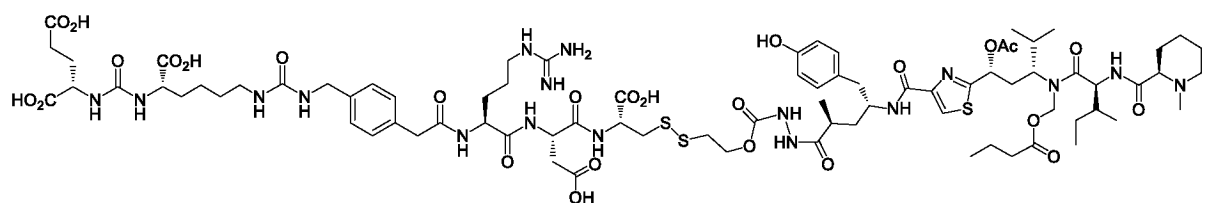
EC1269 (C₇₈H₁₁₂N₁₄O₂₈S₃, точная масса: 1788,69, мол. масса: 1790,00)



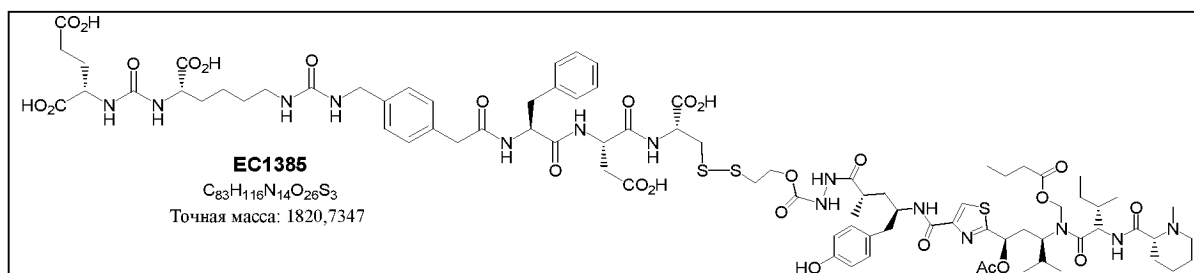
EC1308 (C₇₈H₁₁₂N₁₄O₂₈S₃, масса: 1788,6933, MW: 1789,9959)



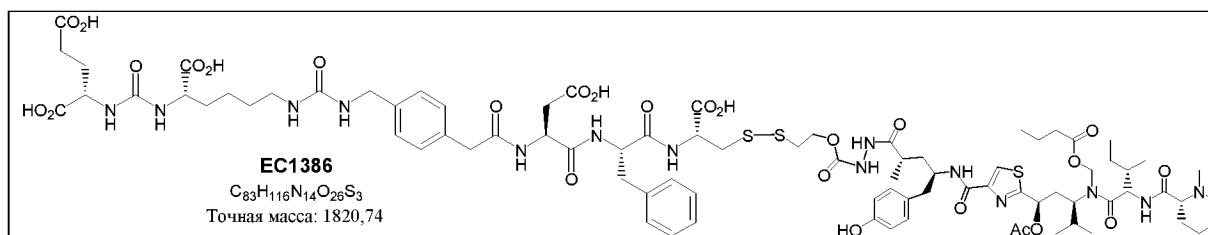
EC1309



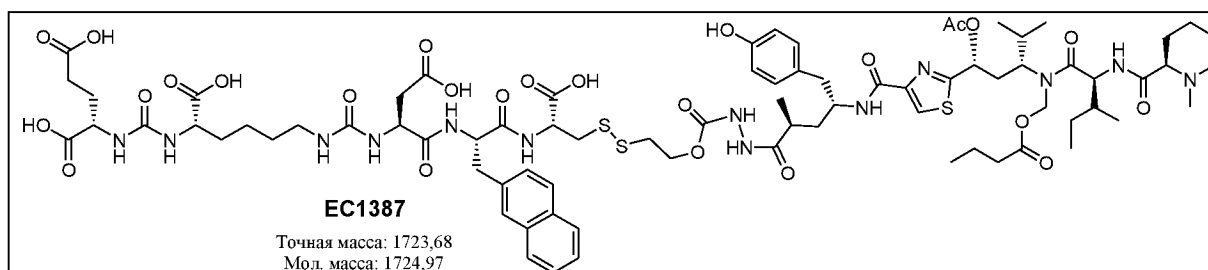
EC1310



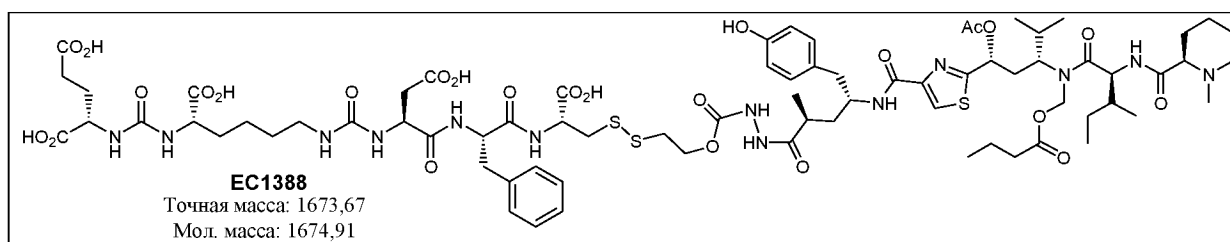
EC1385



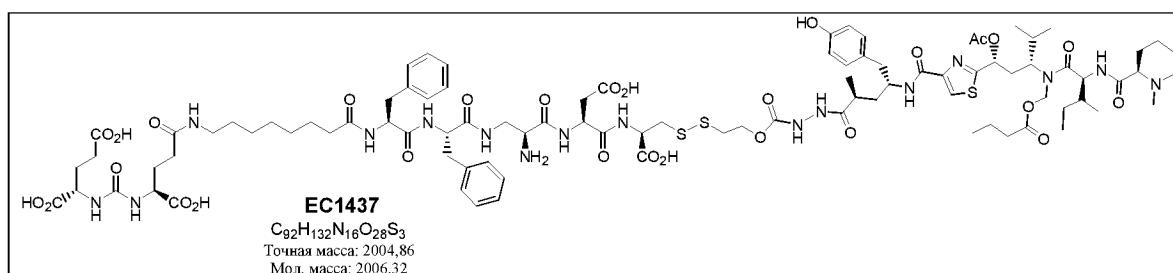
EC1386



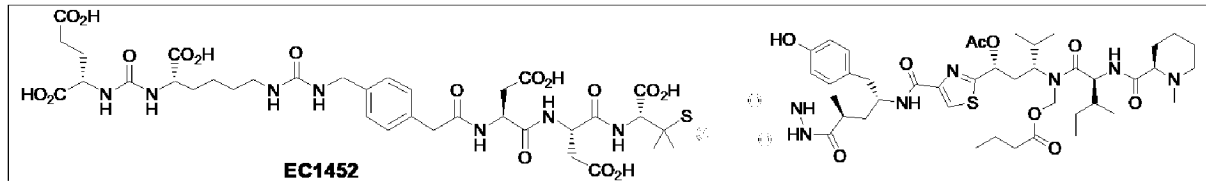
EC1387



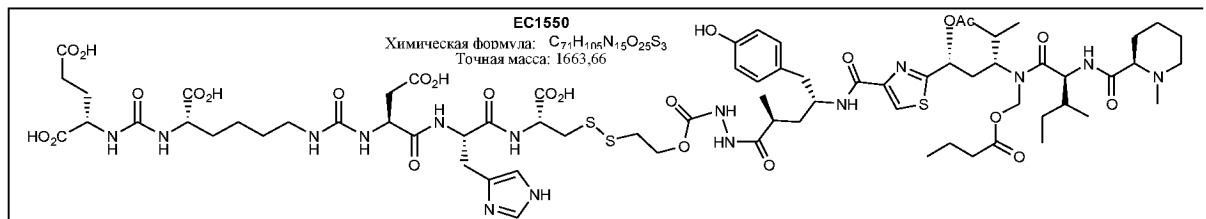
EC1388



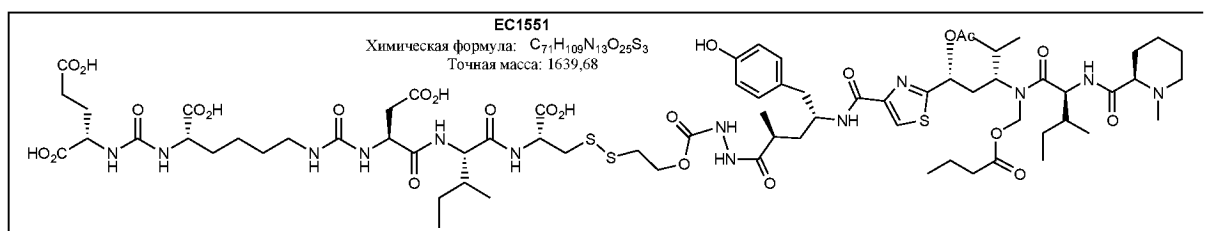
EC1437



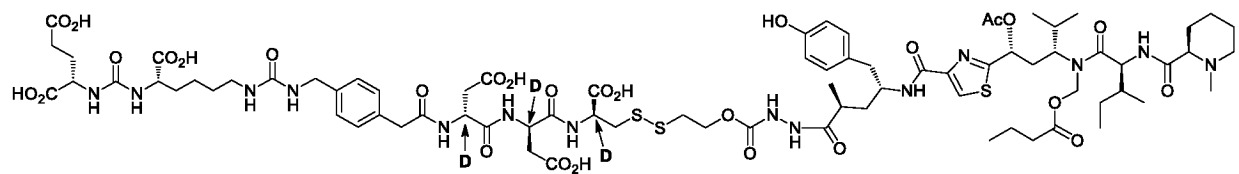
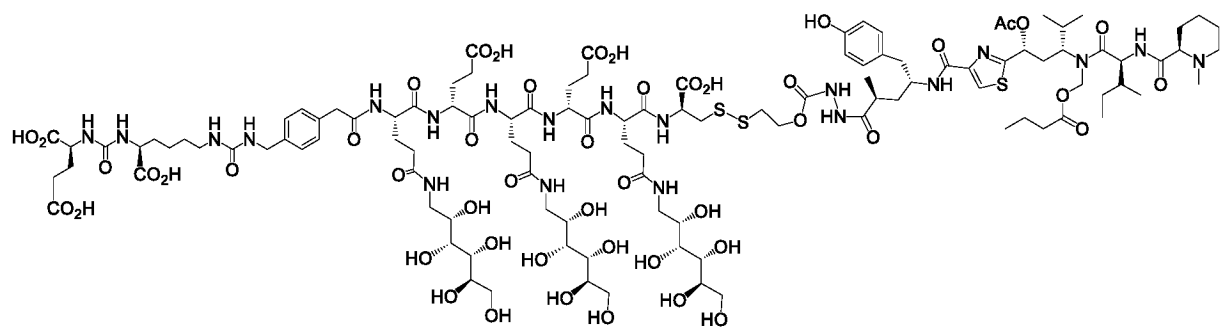
EC1452



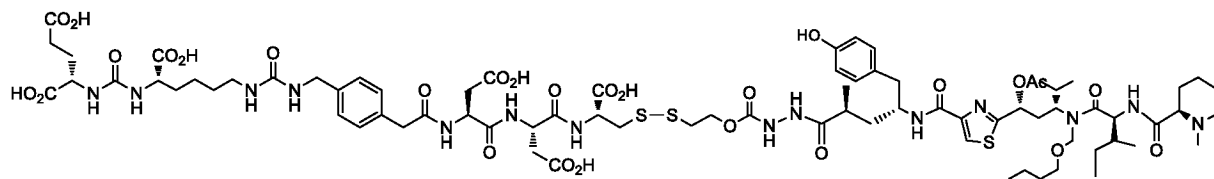
EC1550



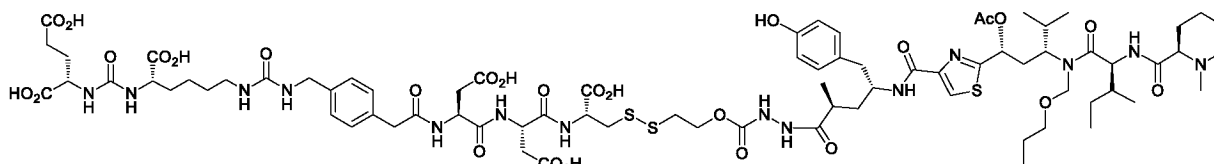
EC1551

EC1584 ($C_{78}H_{112}N_{14}O_{28}S_3$, точная масса: 1788,69, мол. масса: 1790,00)

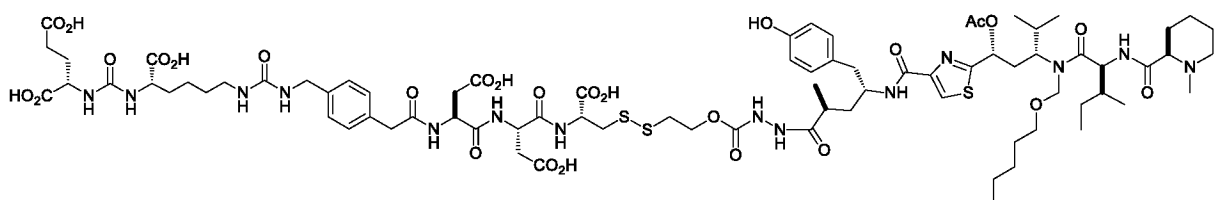
EC1588



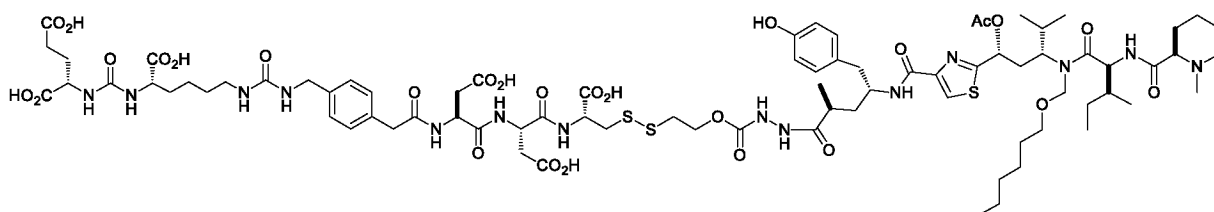
EC1677 (C78H114N14O27S3, точная масса: 1774,71, молекулярная масса: 1776,01)



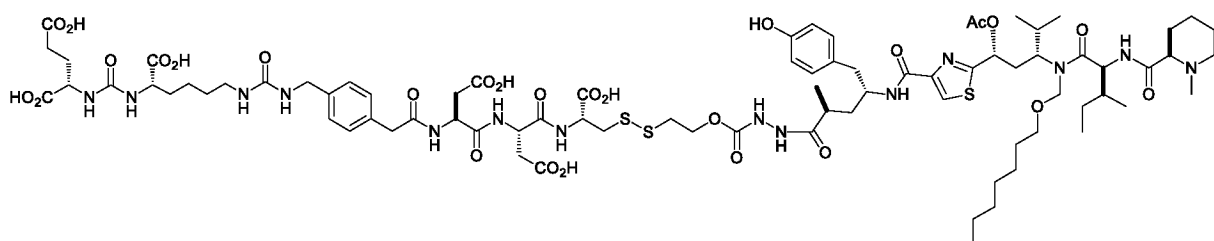
EC1718 (C77H112N14O27S3, точная масса: 1760,70, мол. масса: 1761,99)



EC1719 (C79H116N14O27S3, точная масса: 1788,73, мол. масса: 1790,04)



EC1720 (C80H118N14O27S3, точная масса: 1802,75, мол. масса: 1804,07)



EC1721 (C81H120N14O27S3, точная масса: 1816,76, молекулярная масса: 1818,09)

ПРИМЕР СПОСОБА. Анализ относительной аффинности к PSMA. Клетки LNCaP высаживают в 12-луночные планшеты Corning Cell-BIND и обеспечивают возможность формирования прикрепленных монослоев на протяжении ночи в RPMI/HIFCS. Используемую среду для инкубации замещают RPMI, дополненной 10% HIFCS и содержащей стандартный PSMA-связывающий лиганд, такой как 100 нМ ЗН-РМРА, или конкурирующее соединение, такое как EC0652, Re-EC652 или ^{99m}Tc -EC0652, в отсутствие или присутствии увеличивающихся концентраций тестируемого соединения, такого как немеченный РМРА, или соединения, описанного в настоящем документе, такого как EC1169 или EC1568, промежуточного соединения отрицательного контроля, в котором отсутствует PSMA-связывающий лиганд, которое применяют в качестве отрицательного контроля. Клетки инкубируют в течение 1 ч. при 37°C и затем промывают три раза с помощью 0,5 мл PBS. По пятьсот микролитров 1% додецилсульфата натрия в PBS добавляют в каждую лунку; через 5 мин. клеточные лизаты собирают, переносят в отдельные пробирки или в флаконы, содержащие 5 мл сцинтилляционного коктейля, а затем подсчитывают их радиоактивность. Клетки, на которые воздействуют только стандартным PSMA-связывающим лигандом, таким как ЗН-РМРА, или конкурирующим соединением, таким как ^{99m}Tc -EC0652, в FFRPMI (без конкурента) считают отрицательными контролями, тогда как клетки, на которые воздействуют стандартным PSMA-связывающим лигандом, таким как ЗН-РМРА, а также 1 мМ немеченного РМРА или конкурирующего соединения, такого как ^{99m}Tc -EC0652, а также Re-EC0652, служат в качестве положительных контролей. Число распадов в минуту (DPM), измеренное в последних образцах (представляет неспецифическое связывание метки), вычитают из значений DPM от всех образцов. Относительные аффинности определяют как обратное молярное соотношение соединения, требуемого для удаления 50% стандартного PSMA-связывающего лиганда, такого как ЗН-РМРА, или конкурирующего соединения, такого как ^{99m}Tc -EC0652, связанного с PSMA на клетках LNCaP, и относительную аффинность стандартного PSMA-связывающего лиганда, такого как РМРА, или конкурирующего соединения, такого как Re-EC0652, в отношении PSMA считают равной 1.

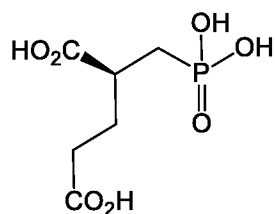
ПРИМЕР СПОСОБА. Анализ эффекта дозы в отношении клеток PSMA+ LNCaP. Клетки LNCaP высаживают в 24-луночные планшеты Corning Cell-BIND и обеспечивают возможность формирования практически конфлюэнтных монослоев на

протяжении ночи в RPMI/HIFCS. За тридцать минут перед добавлением тестируемого соединения, такого как соединение, описанное в настоящем документе, использованную среду отсасывают из всех лунок и замещают свежей RPMI. После одной промывки 1 мл свежей RPMI/HIFCS, в каждую лунку помещают 1 мл среды, содержащей увеличивающиеся концентрации тестируемого соединения (по четыре лунок на образец). Клетки, обработанные тестируемым соединением, подвергают импульсной обработке в течение 2 ч. при 37°C, четыре раза промывают 0,5 мл среды и затем очищают в 1 мл свежей среды до 70 ч. Использованную среду отсасывают из всех лунок и замещают свежей средой, содержащей 5 мкКи/мл 3H-тимидина. После дополнительных 4 ч. инкубации при 37°C клетки промывают три раза с помощью 0,5 мл PBS, а затем обрабатывают 0,5 мл очень холодной 5% трихлоруксусной кислоты на лунку. Через 15 мин. трихлоруксусную кислоту отсасывают и клетки солибилизируют добавлением 0,5 мл 0,25 н. гидроксида натрия на 15 мин. Четыреста пятьдесят микролитров каждого солибализированного образца переносят в сцинтилляционные флаконы, содержащие 3 мл сцинтилляционные коктейля Ecolume, а затем подсчитывают на жидкостном сцинтилляционном счетчике. Конечные результаты, представленные в виде таблицы, выражают в качестве процентной доли включения 3H-тимидина в сравнении с необработанными контролями.

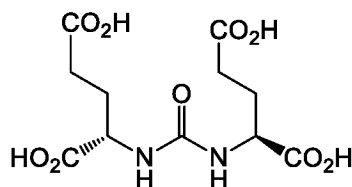
ПРИМЕР СПОСОБА. Активность *in vivo* против PSMA+ экспрессирующей опухоли, имплантированной в мышей. Самцов *pu/pu* мышей возрастом четыре - семь недель (Harlan Sprague Dawley, Inc., Индианаполис, Индиана) содержат при стандартном цикле 12 ч. света-темноты и кормят *ad libitum* кормом для грызунов № 2918 (Harlan Teklad, Мэдисон, Висконсин) на протяжении эксперимента. Клетки LNCaP выращивают в RPMI в 10% HIFCS при 37°C в увлажненной атмосфере из 5% CO₂/95% воздуха, собирают и ресуспендируют на льду в растворе Matrigel (50% RPMI + 50% Matrigel с высокой концентрацией, BD#354248) до конечной концентрации 1 x 10⁶ клеток/50 мкл. Раствор клеток и иглы для инъекции (28 калибр) выдерживают на льду перед инъекцией и 50 мкл раствора клеток инъецируют в подкожный слой спинной центральной области. Мышей разделяют на группы по пять, семь или девять, и свежеприготовленные растворы тестируемых соединений инъецируют в латеральную хвостовую вену в стерильных условиях в фосфатно-солевом буфере (PBS) с объемом 200 мкл. Внутривенные (*i.v.*) обработки, как правило, начинают, когда опухоли LNCaP достигают объема приблизительно 100-150 мм³.

Мыши в контрольных группах не получают никакой обработки. Рост каждой п.к. опухоли отслеживают путем измерения опухоли трижды в неделю во время обработки и дважды в неделю в дальнейшем, до достижения объема 1500 мм³. Опухоли измеряют в двух перпендикулярных направлениях с применением штангенциркуля с нониусом, и их объемы рассчитывают как $0,5 \times L \times W^2$, где L = размер самой длинной оси в мм, а W = размер оси, перпендикулярной L , в мм. В качестве общей количественной меры общей токсичности определяют изменения в весе тела по такому же графику, что и измерения объема опухоли. Для каждой мыши определяют максимальный % потери веса вследствие обработки в любой заданный день. Выживание животных отслеживают ежедневно. Животных, находящихся в агонии (или не способных добраться до пищи или воды), усыпляют с помощью удушья CO₂.

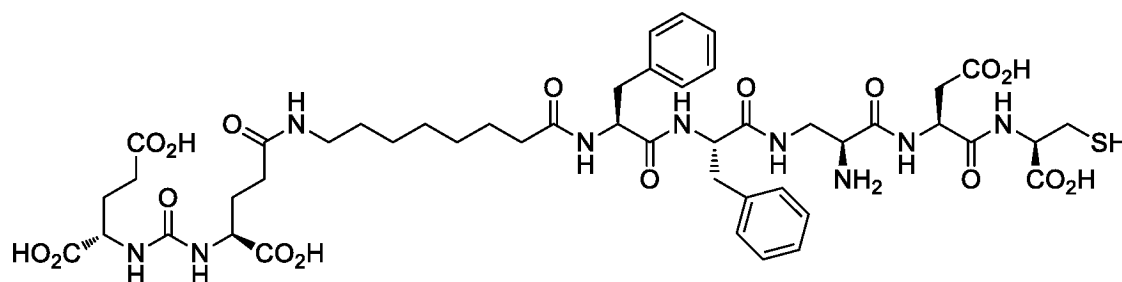
ПРИМЕР. Относительная аффинность соединений, описанных в настоящем документе, по сравнению с ингибиторами PSMA, DUPA и RMPA. Согласно имеющимся сведениям RMPA является одним из лигандов с самой высокой аффинностью или лигандом с самой высокой аффинностью в отношении PSMA. Данные на фиг. 1 и фиг. 2 показывают, что соединения, описанные в настоящем документе, проявляют более высокую аффинность в отношении PSMA, чем даже RMPA.



RMPA



DUPA



EC0652

Было неожиданно обнаружено, что лиганды, описанные в настоящем документе, обладают более высокой аффинностью в отношении PSMA, чем лиганд с самой высокой активностью согласно имеющимся сведениям - RMPA. Кроме того, было

неожиданно обнаружено в настоящем документе, что конъюгаты лигандов, описанных в настоящем документе, обладают даже более высокой аффинностью в отношении PSMA.

Данные связывания для дополнительных иллюстративных соединений, описанных в настоящем документе, показаны в следующей таблице.

Пример	Относительная аффинность связывания PSMA (кратное повышение по сравнению с РМРА=1,0)
ЕС1080	6
ЕС1067	30
ЕС1100	20
ЕС1167	11
ЕС1168	17
ЕС1170	7
ЕС1069	22
ЕС1183	9
ЕС1241	1,1
ЕС1303	7
ЕС1307	28
ЕС1308	20
ЕС1310	10
ЕС1584	6
ЕС1568 (отрицательный контроль)	0

ПРИМЕР. Эффект дозы соединений, описанных в настоящем документе, в отношении клеток PSMA+ LNCaP. С применением стандартного анализа включения ³H-тимидина как количественной меры цитотоксичности, данные на фиг. 3 показывают, что ЕС1169 проявляет дозозависимую цитотоксичность в отношении клеток *in vitro* с IC₅₀, составляющей 13 нМ. Соответствующая дозозависимая цитотоксичность и значения IC₅₀ для (▼) ЕС1718, IC₅₀ 17,9 нМ; (◆) ЕС1677, IC₅₀ 20,9 нМ; (▲) ЕС1719, IC₅₀ 37,5 нМ; (●) ЕС1720, IC₅₀ 54,2 нМ; (■) ЕС1721, IC₅₀ 65,6 нМ показаны на фиг. 4.

ПРИМЕР. Эффект дополнительных соединений, описанных в настоящем документе, в отношении клеток LNCaP (2 ч. – 72 ч.), как определено при помощи включения ³H-тимидина в клетки *in vitro*, показан в следующей таблице.

Пример	% включения ³ H-тимидина
ЕС1069	13 нМ
ЕС1268	59,1
ЕС1385	184

EC1386	57
EC1387	24
EC1388	12
EC1437	30
EC1550	22
EC1551	20
EC1452	22
EC1584	33
EC1588	42

ПРИМЕР. Активность соединений, описанных в настоящем документе, в отношении PSMA+ опухолей *in vivo*. Как показано на фиг. 5 обработка "голых" мышей, несущих PSMA-положительные ксенотрансплантаты человека LNCaP, с помощью EC1169 (c), EC1550 (●) и EC1551 (■), каждое из расчета 2 мкмоль/кг, TIW, 2 недели, приводило к полным ответам у всех тестируемых животных. Каждое соединение сравнивали с контролями, обработанными средой (◆). Полный ответ наблюдают, если опухоль не проявляет какого-либо чистого прироста во время периода обработки, составляющего 14 дней (вертикальная точечная пунктирная линия обозначает последний день обработки). Как описано в настоящем документе, следует понимать, что имплантаты содержат раковые клетки в матриксе (общий объем 100-150 мм³). Поскольку матрикс остается во время всего периода наблюдений, уменьшение размера опухоли не всегда можно определить при помощи внешнего измерения. Также неожиданно было обнаружено, что обработка соединениями, описанными в настоящем документе, приводила к излечению. Например, EC1169 привело к излечению у 2/7 тестируемых животных. Излечение наблюдают, если опухоль не проявляет роста в течение всего периода наблюдения, составляющего 85 дней. Данные, показанные на фиг. 5, представляют собой средние значения измерений для каждой когорты. Следовательно, следует понимать, что увеличение объема опухоли, начиная приблизительно с дня 40-45, представляет собой повторный рост у оставшихся тестируемых животных.

ПРИМЕР. Общая токсичность соединений, описанных в настоящем документе. Как показано на фиг. 6, наблюдаемая эффективность EC1169 (c), EC1550 (●) и EC1551 (■), проявлялась в отсутствие потери веса или дегенерации тканей основных органов.

ПРИМЕР. Активность соединений, описанных в настоящем документе, в отношении PSMA+ опухолей *in vivo*. Аналогично, как показано на фиг. 7, обработка

"голых" мышей, несущих PSMA-положительные ксенотрансплантаты человека LNCaP, с помощью EC1584 (▼) и EC1588 (▲), каждое из расчета 2 мкмоль/кг, TIW, 2 недели, приводило к полным ответам у всех тестируемых животных. Каждое соединение сравнивали с контролями, обработанными средой (●). Также неожиданно было обнаружено, что обработка с помощью EC1588 приводила к излечению у 3/7 тестируемых животных.

ПРИМЕР. Общая токсичность соединений, описанных в настоящем документе. Как показано на фиг. 8, наблюдаемая эффективность EC1584 (▼) и EC1588 (▲) проявлялась в отсутствие потери веса или дегенерации тканей основных органов.

ПРИМЕР. Активность соединений, описанных в настоящем документе, в отношении PSMA+ опухолей в сравнении с традиционными химиотерапевтическими средствами. Как показано на фиг. 9, было обнаружено, что обработка мышей, несущих опухоль LNCaP, с помощью доцетаксела (наиболее активного химиотерапевтического средства, одобренного для лечения рака предстательной железы), из расчета 10 мг/кг, BIW, 2 недели, MTD (▼), обеспечивала только ограниченную противораковую активность и показала только 1/4 излечений, даже при введении при его MTD. В дополнение, как показано на фиг. 10, наблюдаемая ограниченная эффективность доцетаксела сопровождалась высокой общей токсичностью, как свидетельствует сильная потеря веса (18%). EC1169, вводимое из расчета 2 мкмоль/кг, TIW, 2 недели (●), было более активным и менее токсичным, чем доцетаксел, в отношении PSMA+ опухолей LNCaP. На фиг. 9 показано, что обработка с помощью EC1169 приводила к полному ответу у всех тестируемых животных и привела к 2/5 излечений. На фиг. 10 также показано, что более высокая эффективность, проявляемая EC1169, не сопровождалась значительно более низкой токсичностью, чем у доцетаксела, что обеспечивает значительно более широкое терапевтическое окно. Эффективность каждого соединения сравнивали с контролем, обработанным средой (■).

ПРИМЕР. Эффективность *in vivo* (■) EC1718; (▲) EC1720; (▼) EC1721; (◆) EC1719 и (○) EC1677 в сравнении с (●) необработанными контролями показана на фиг. 11. Все соединения вводили из расчета 2 мкмоль/кг, TIW в течение 2 недель, начиная со дня 21 после имплантации опухоли (PTI). Точечная пунктирная линия показывает последний день обработки. Данные указывают на то, что соединения, описанные в настоящем документе, были эффективными в снижении роста опухоли *in*

in vivo в сравнении с необработанными животными. В дополнение, (■) ЕС1718 приводило к 1/7 излечению; (▼) ЕС1721 приводило к 1/7 излечению; (◆) ЕС1719 приводило к 2/7 излечениям, и (○) ЕС1677 приводило к 4/7 излечениям, где повторный рост опухоли у этих животных не наблюдали во время периода наблюдения. В дополнение, соединения, описанные в настоящем документе, не показывали общей токсичности в отношении тестируемых животных, как показано на фиг. 12. Не ограничиваясь конкретной теорией, в настоящем документе полагают, что изменение веса, наблюдаемое на фиг. 12, в случае ЕС1718 приблизительно в день 81 связано с эффектами размера опухоли.

ПРИМЕР. Специфичность соединений, описанных в настоящем документе. PSMA-отрицательные опухоли KB существенно образом не реагировали на терапию с применением ЕС1169, что поддерживает утверждение, что соединения, описанные в настоящем документе, проявляют целевую специфичность в отношении клеток, экспрессирующих PSMA.

ПРИМЕР. Гематологическая токсичность. Конъюгаты, описанные в настоящем документе, демонстрируют значительно улучшенную гематологическую токсичность. ЕС1169, ЕС1584 и ЕС1588 вводили крысам *i.v.* из расчета 0,33 и 0,51 мкмоль/кг, дважды в неделю (BIW) в течение 2 недель. Гематологическая токсичность у эритроцитов и лейкоцитов была значительно ниже, чем у необработанных контролей.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

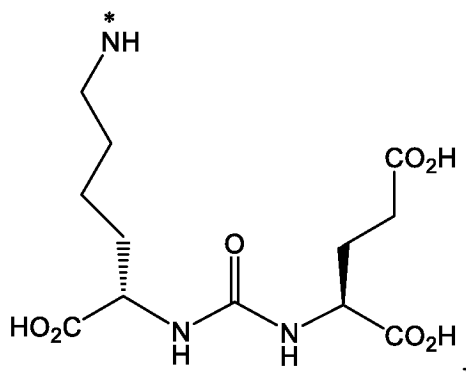
к ответу на уведомление о запросе дополнительных материалов от 05.10.2022

1. Конъюгат формулы

B-L-D

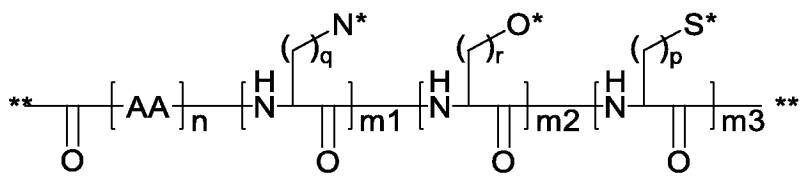
или его фармацевтически приемлемая соль, где

B представляет собой радикал PSMA-связывающего лиганда, имеющий формулу



где * обозначает точку присоединения к L;

L представляет собой поливалентный линкер, содержащий часть, имеющую формулу



где AA представляет собой аминокислоту, по меньшей мере одна AA представляет собой аминокислоту в D-конфигурации; n равняется 3 или больше; каждое из m1, m2, m3, p, q и r равняется 0, и каждое ** обозначает точку присоединения к остальным частям указанного конъюгата; и

D представляет собой терапевтическое средство или радиоактивный изотоп металла, координированный в хелатную группу

2. Конъюгат по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере две аминокислоты находятся в D-конфигурации.

3. Конъюгат по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере три аминокислоты находятся в D-конфигурации.

4. Конъюгат по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере одна аминокислота представляет собой D-фенилаланин, D-тирозин или D-лизин, каждый из которых независимо необязательно замещен группой, выбранной из

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

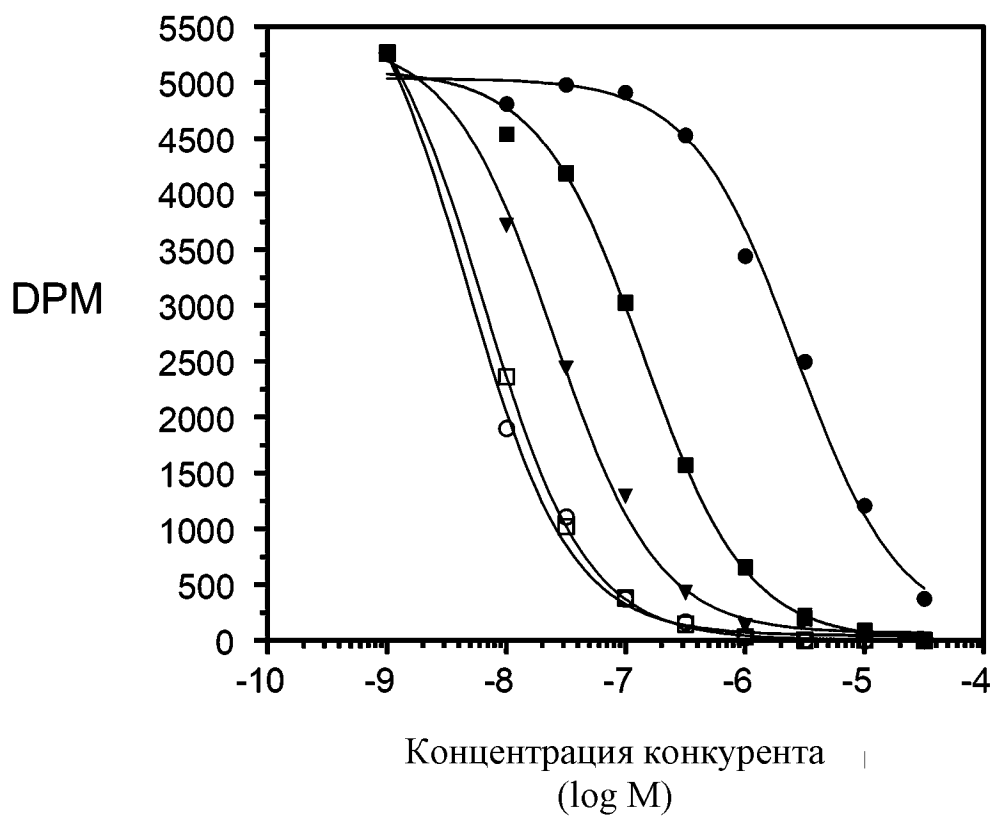
амино, гидроксигруппы, галоген, тио, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, арилгетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилгетероалкил, нитро и группы сульфоновой кислоты.

5. Конъюгат по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая из указанных по меньшей мере двух аминокислот независимо представляет собой D-фенилаланин, D-тирозин или D-лизин, каждый из которых независимо необязательно замещен группой, выбранной из амино, гидроксигруппы, галоген, тио, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, арилгетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилгетероалкил, нитро и группы сульфоновой кислоты.

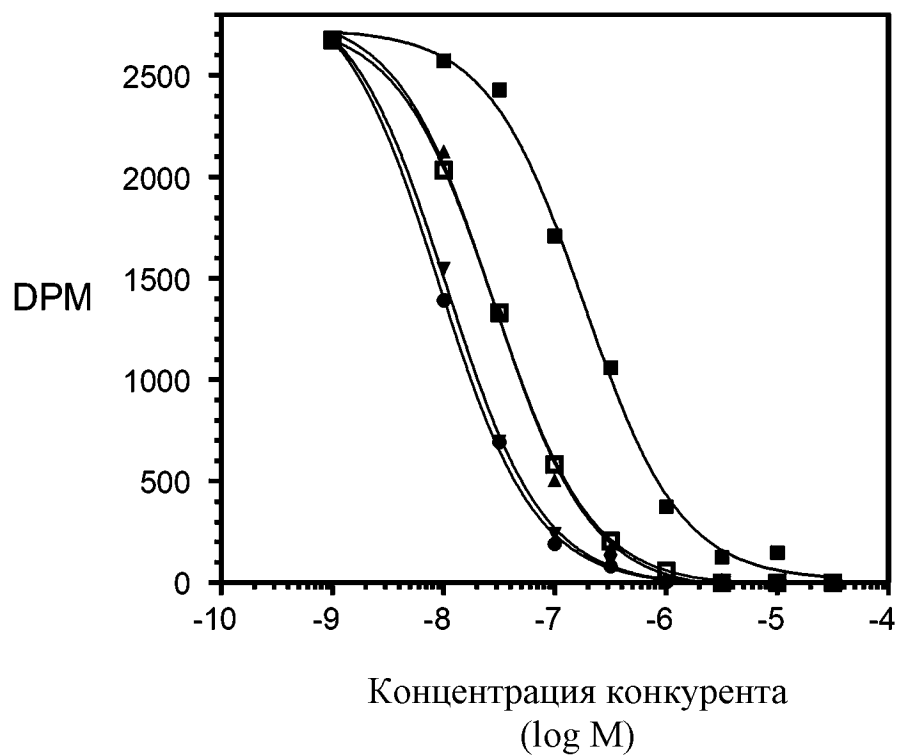
6. Конъюгат по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая из указанных по меньшей мере трех аминокислот независимо представляет собой D-фенилаланин, D-тирозин или D-лизин, каждый из которых независимо необязательно замещен группой, выбранной из амино, гидроксигруппы, галоген, тио, алкил, галогеналкил, гетероалкил, арил, арилалкил, арилгетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилгетероалкил, нитро и группы сульфоновой кислоты.

7. Конъюгат по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере одна аминокислота представляет собой D-тирозин, где каждый атом водорода в боковой цепи аминокислоты независимо необязательно замещен амино, гидроксигруппы, галогеном, тио, алкилом, галогеналкилом, гетероалкилом, арилом, арилалкилом, арилгетероалкилом, гетероарилом, гетероарилалкилом, гетероарилгетероалкилом, нитро или группой сульфоновой кислоты.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат по любому из пп. 1-7 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или их комбинацию.

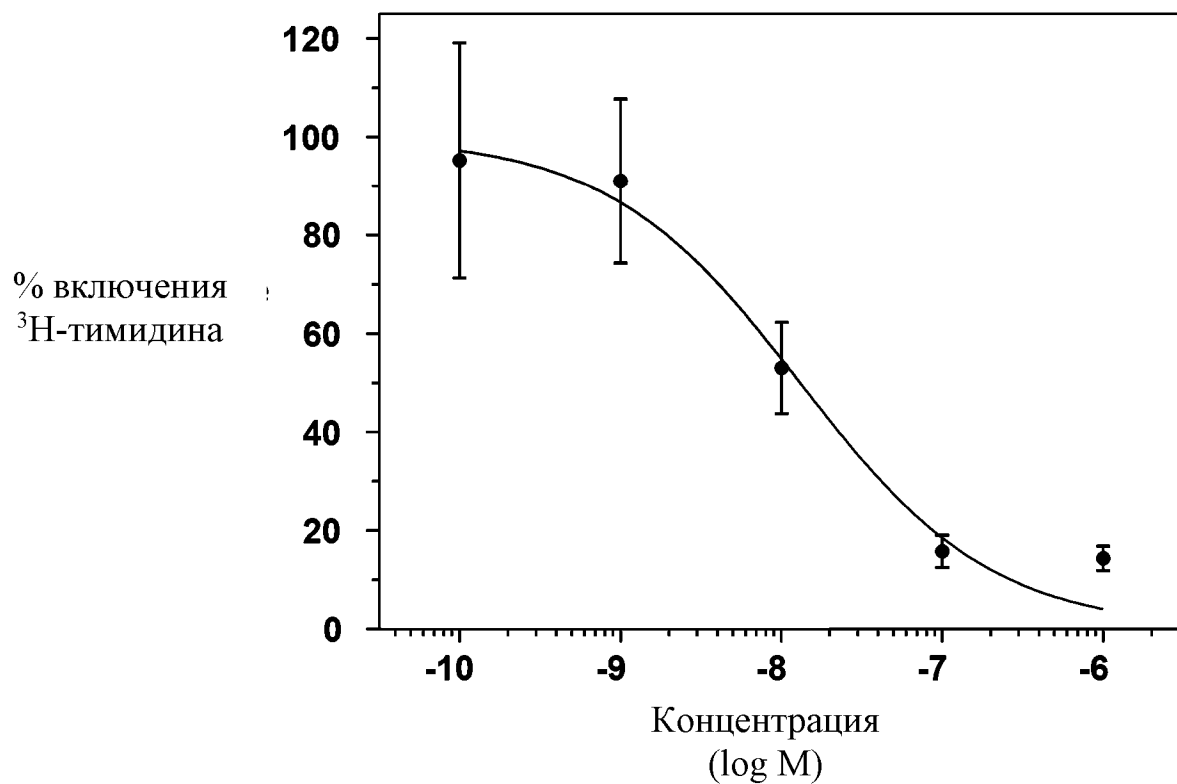


ФИГ. 1

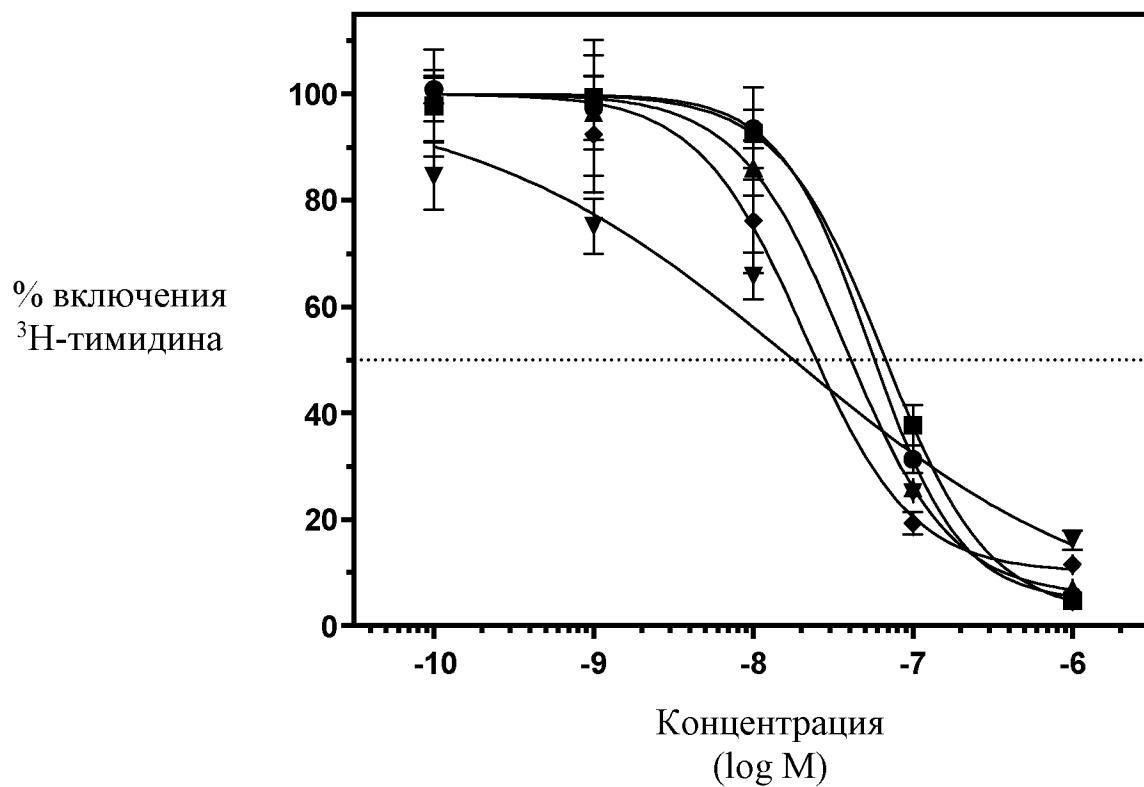


ФИГ. 2

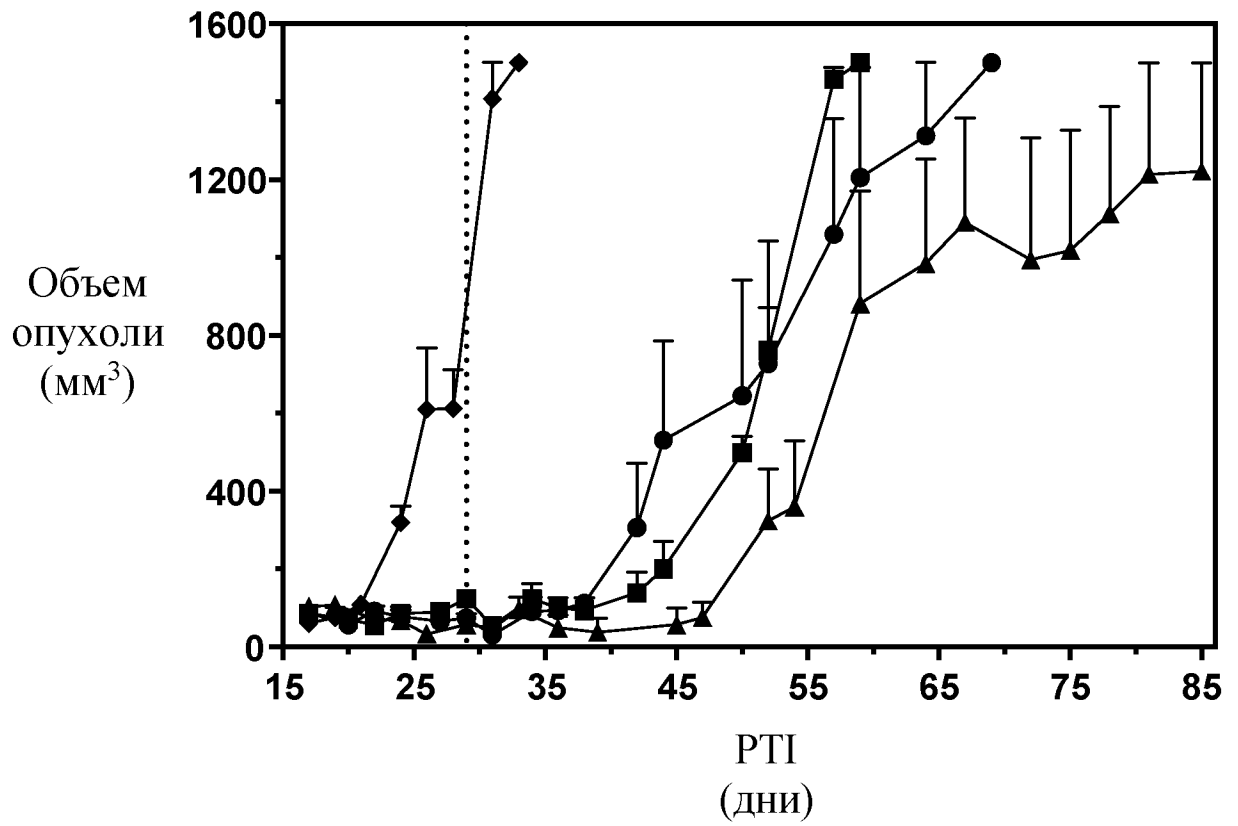
2/6



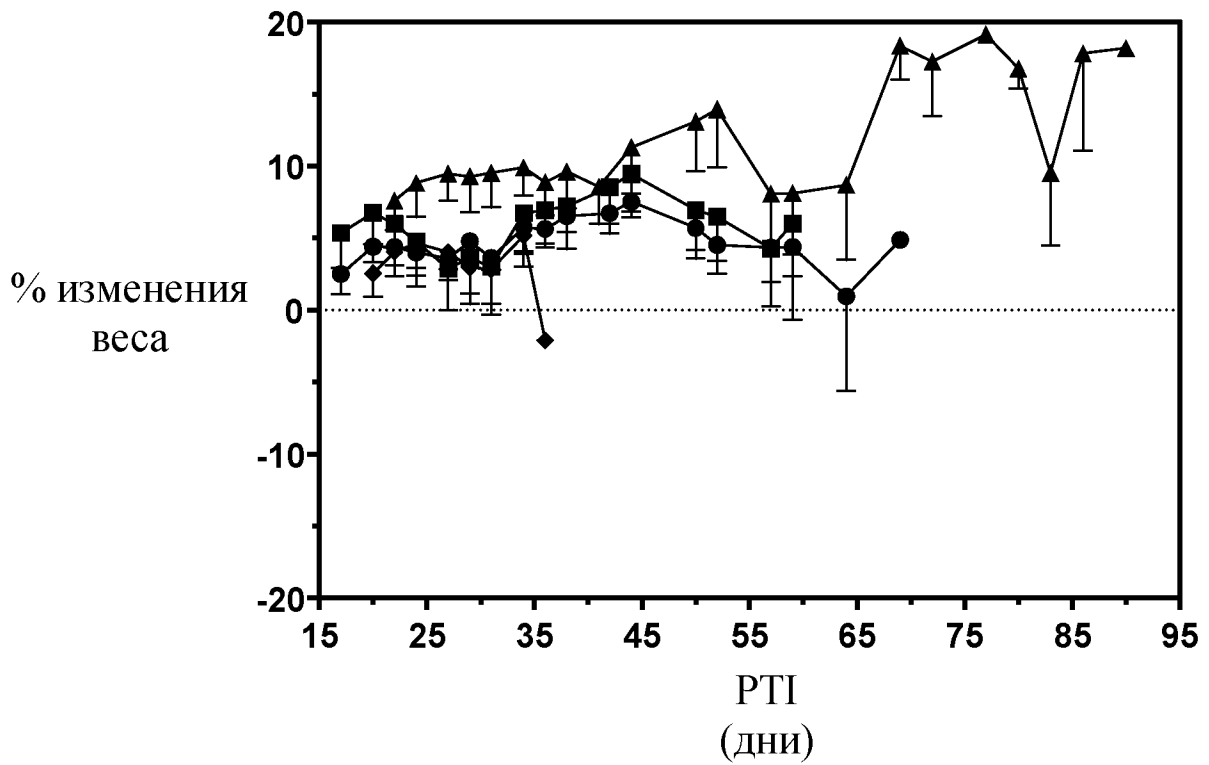
ФИГ. 3



ФИГ. 4

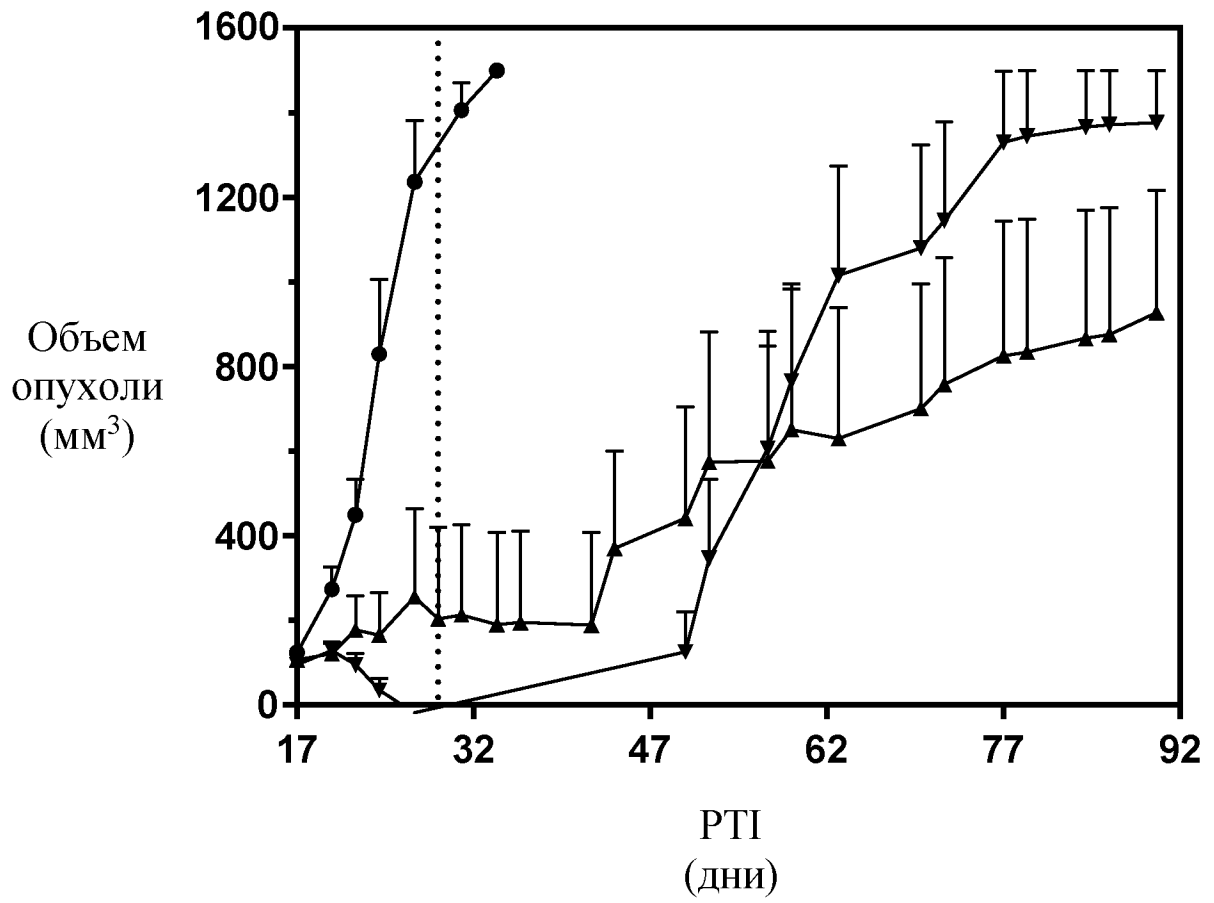


ФИГ. 5

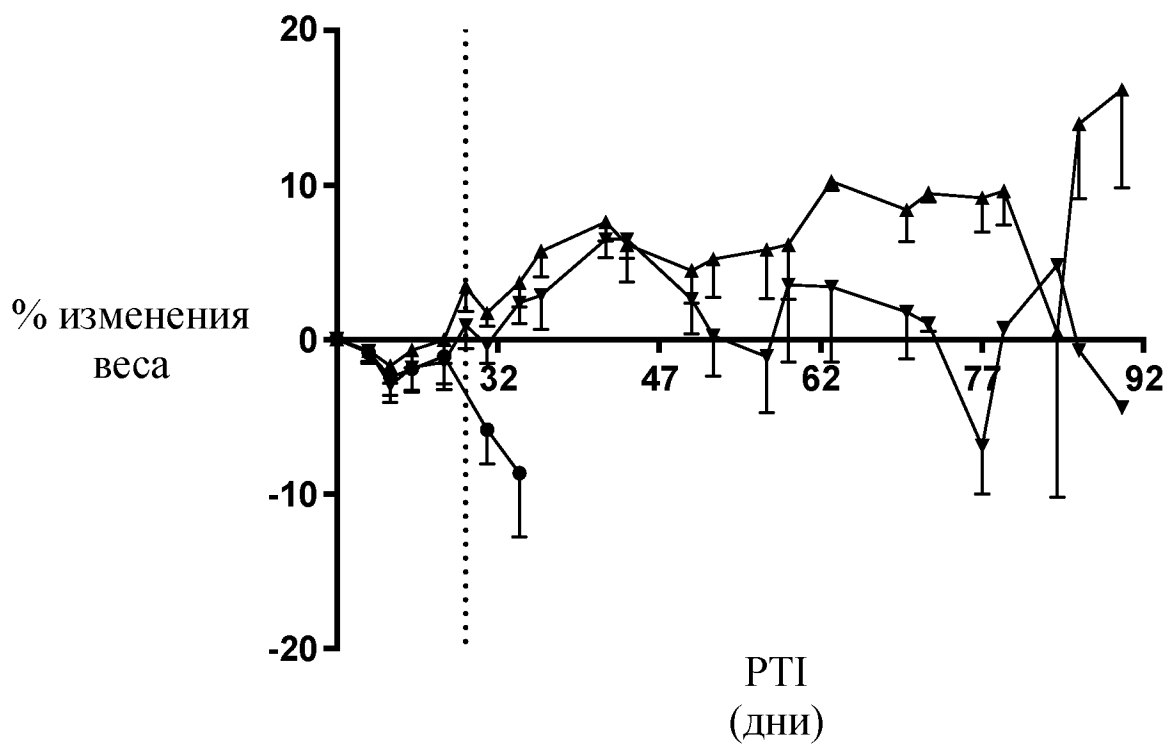


ФИГ. 6

4/6

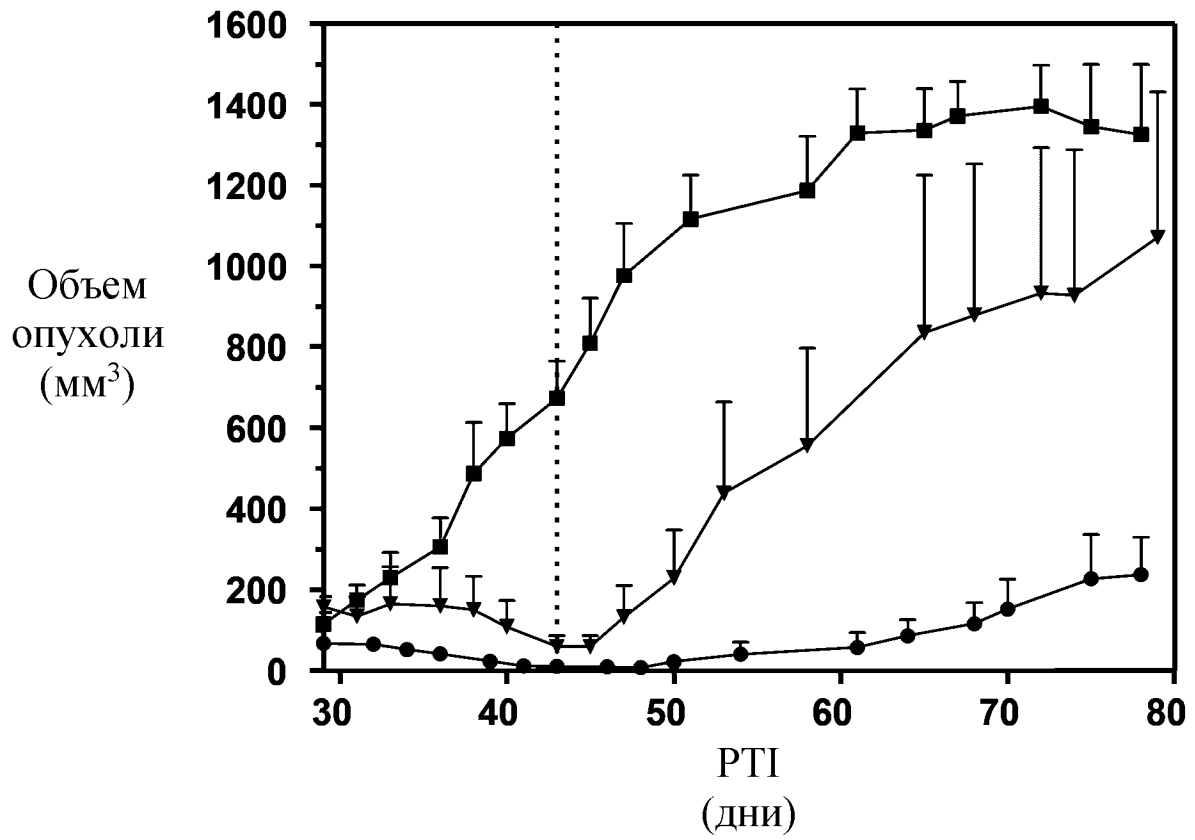


ФИГ. 7

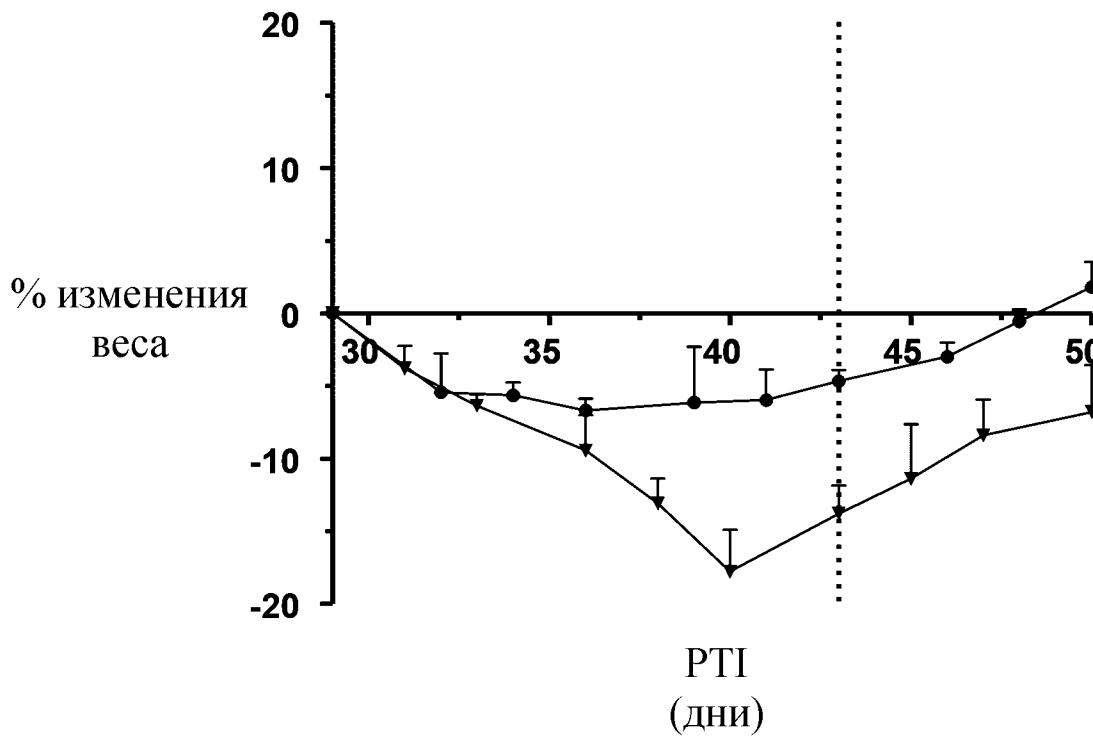


ФИГ. 8

5/6

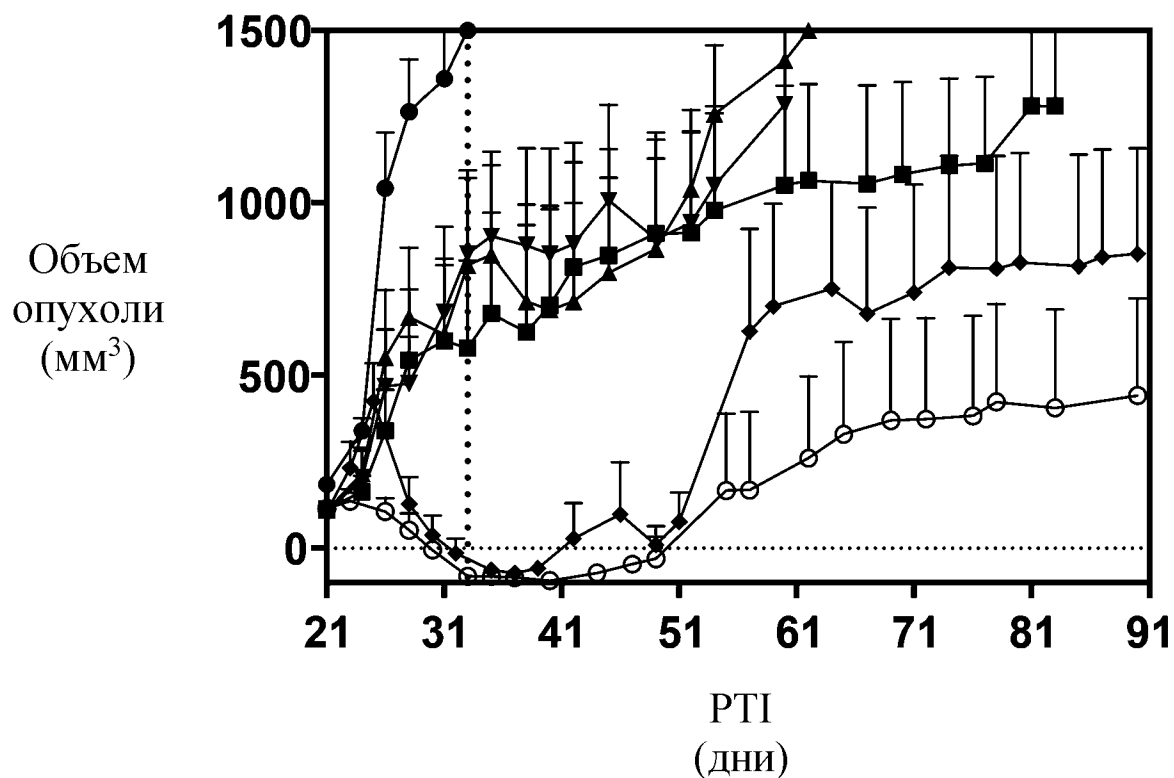


ФИГ. 9

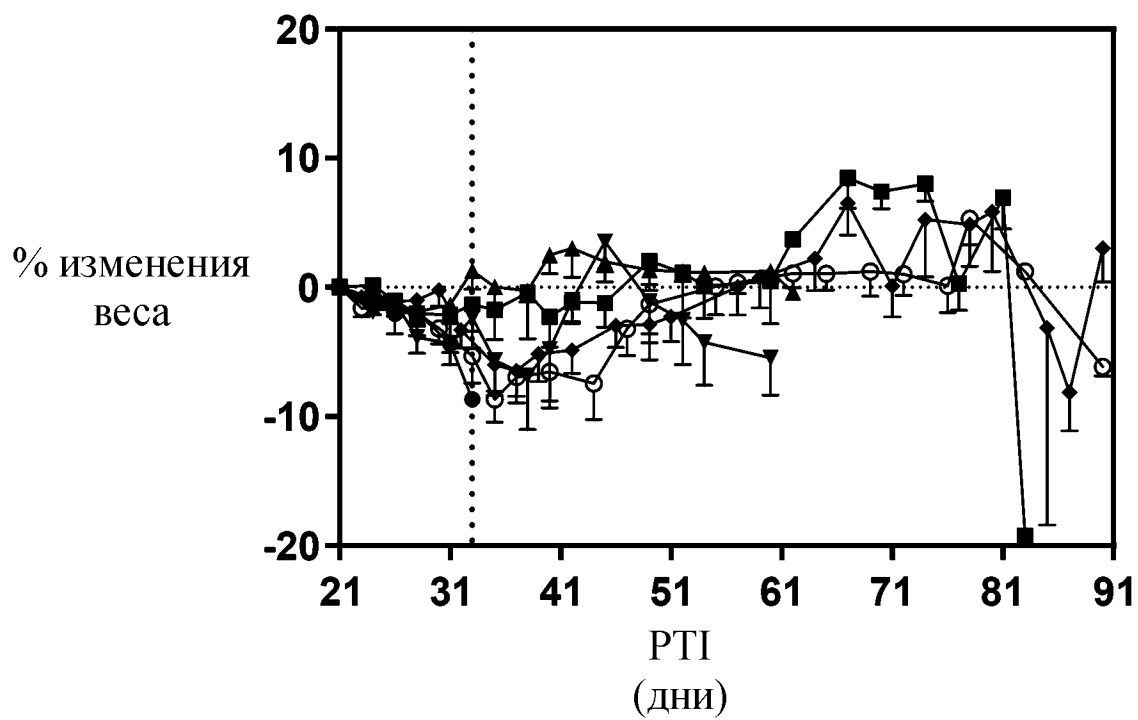


ФИГ. 10

6/6



ФИГ. 11



ФИГ. 12