

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292849 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.07

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

(22) Дата подачи заявки
2021.04.21

(54) КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

(31) 20382320.8

(32) 2020.04.21

(33) EP

(86) PCT/EP2021/060352

(87) WO 2021/214126 2021.10.28

(71) Заявитель:
ФАРМА МАР, С.А. (ES)

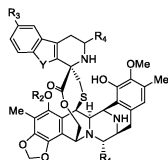
(72) Изобретатель:

Латорре Лозано Альфонсо, Мартинес
Барраса Валентин, Франсеш Сольосо
Андрес М., Куэвас Марчанте Мария
Дель Кармен (ES)

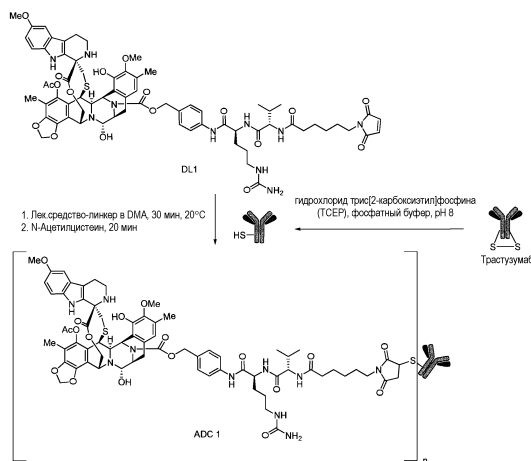
(74) Представитель:

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

(57) Конъюгаты лекарственного средства, имеющие формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n\text{-Ab}$, где D представляет собой группировку лекарственного средства следующей формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера, где D ковалентно присоединена через гидроксигруппу или аминогруппу к $(X)_b$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(T)_g$ в случае его присутствия, или (L) ; которые являются полезными в лечении рака.



(I)



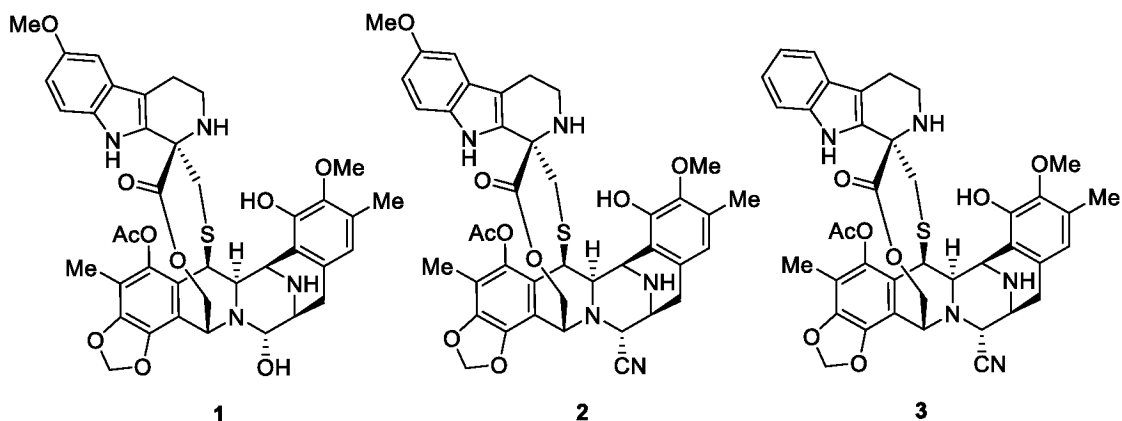
202292849

A1

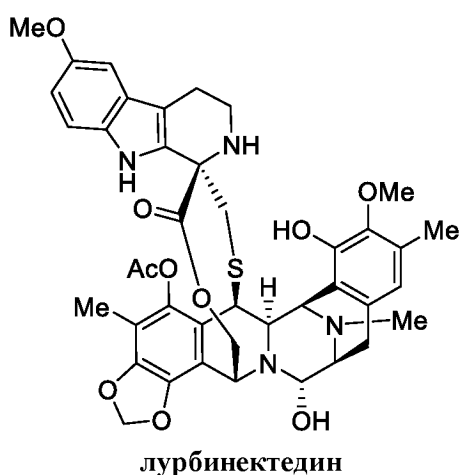
A1

202292849

В WO03066638 описаны некоторые синтетические аналоги ET-722 и их цитотоксическая активность против опухолевых клеток. В частности, в WO03066638 описаны соединения **1-3** с их цитотоксической активностью против панели клеточных линий рака.



Другое соединение, описанное в WO 03/014127, лурбинектедин, в настоящее время проходит клиническое испытание для лечения рака. Лурбинектедин имеет следующую химическую структуру



WO 2018197663 относится к новым производным эктеинасцидина, которые демонстрируют многообещающую противоопухолевую активность. Одно из соединений, раскрытых в такой патентной заявке, в настоящее время проходит фазу I клинических испытаний для профилактики и лечения солидных опухолей.

Лечение рака значительно продвинулось в последние годы благодаря разработке фармацевтических средств, которые более эффективно воздействуют на раковые клетки и уничтожают их. Исследователи воспользовались преимуществами рецепторов клеточной поверхности и антигенов, селективно экспрессируемых клетками-мишенями, такими как раковые клетки, для разработки фармацевтических средств на основе антител, которые связывают, например, опухоли, опухолеспецифические или опухолеассоциированные антигены. Для этого цитотоксические молекулы, такие как химиотерапевтические препараты, бактерии, растительные токсины и радионуклиды,

были химически связаны с моноклональными антителами, которые связывают опухолеспецифические или опухолеассоциированные антигены клеточной поверхности.

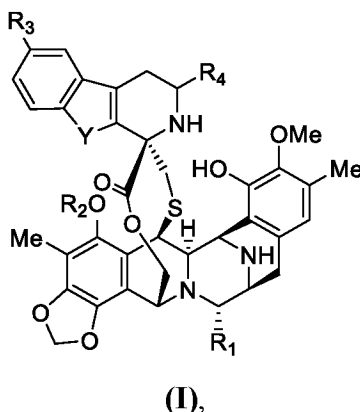
Таким образом, ADC представляют собой сложную область разработки, учитывая сложную структуру полезной нагрузки, линкера и антитела, но остается потребность в разработке дополнительных ADC.

Краткое изложение сущности изобретения

Существует потребность в новых активных конъюгатах лекарственных средств. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность. Кроме того, в нем предложены новые лекарственные средства и соединения лекарственное средство-линкер для применения в получении конъюгатов лекарственного средства по настоящему изобретению, способы получения новых конъюгатов лекарственного средства по настоящему изобретению, фармацевтические композиции, содержащие указанные конъюгаты лекарственного средства, и их применение в качестве противоопухолевых средств, а также набор, содержащий конъюгат лекарственного средства по настоящему изобретению, для применения в лечении рака.

В первом аспекте настоящего изобретения предложен конъюгат лекарственного средства, содержащий группировку лекарственного средства, ковалентно присоединенную к остальной части конъюгата лекарственного средства, имеющий формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n\text{-Ab}$, где:

D представляет собой группировку лекарственного средства следующей формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера,



где:

D ковалентно присоединена через гидроксигруппу или аминогруппу к $(X)_b$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(T)_g$ в случае его присутствия, или (L);

Y представляет собой -NH- или -O-;

R_1 представляет собой -OH или -CN;

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$;

R_4 выбран из водорода, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R_c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

R_a выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила;

R_b выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила;

R_c выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила; и

Prot^{NH} представляет собой защитную группу для амина;

X и T являются удлиняющими группами, которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый AA независимо является аминокислотной единицей;

L представляет собой линкерную группу;

w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

b равен целому числу 0 или 1;

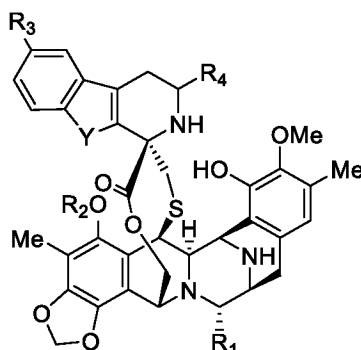
g равен целому числу 0 или 1;

Ab представляет собой группировку, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт; и

n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 1 до 20.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен конъюгат лекарственного средства, содержащий группировку лекарственного средства, ковалентно присоединенную к остальной части конъюгата лекарственного средства, имеющий формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n\text{-Ab}$, где:

D представляет собой группировку лекарственного средства следующей формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера,



(I),

где:

D ковалентно присоединена через гидрокси- или аминогруппу к (X)_b в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или к (T)_g в случае его присутствия, или к (L);

Y представляет собой -NH- или -O-;

R₁ представляет собой -OH или -CN;

R₂ представляет собой группу -C(=O)R_a;

R₃ представляет собой водород или группу -OR_b;

R₄ выбран из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R_a выбран из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила;

R_b выбран из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила;

R_c выбран из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила; и

Prot^{NH} представляет собой защитную группу для amino;

при условии что, когда R₄ представляет собой водород, тогда Y представляет собой -O-;

X и T являются удлиняющими группами, которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый AA независимо является аминокислотной единицей;

L представляет собой линкерную группу;

w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

b равен целому числу 0 или 1;

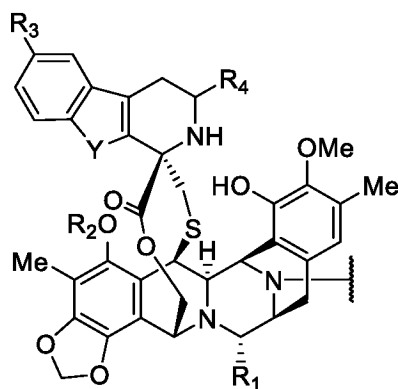
g равен целому числу 0 или 1;

Ab представляет собой группировку, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт; и

n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 1 до 20.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен конъюгат лекарственного средства, содержащий группировку лекарственного средства, ковалентно присоединенную к остальной части конъюгата лекарственного средства, имеющий формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n$ -Ab, где:

D представляет собой группировку лекарственного средства следующей формулы (II) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера,



(II),

где:

волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(X)_b$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к (L);

Y представляет собой -NH- или -O-;

R₁ представляет собой -OH или -CN;

R₂ представляет собой группу -C(=O)R_a;

R₃ представляет собой водород или группу -OR_b;

R₄ выбран из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH},

R_a выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила;

R_b выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила;

R_c выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила; и

$Prot^{NH}$ представляет собой защитную группу для amino;

X и T являются удлиняющими группами, которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый AA независимо является аминокислотной единицей;

L представляет собой линкерную группу;

w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

b равен целому числу 0 или 1;

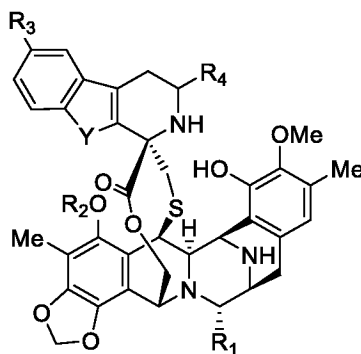
g равен целому числу 0 или 1;

Ab представляет собой группировку, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт; и

n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 1 до 20.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен конъюгат лекарственного средства, содержащий группировку лекарственного средства, ковалентно присоединенную к остальной части конъюгата лекарственного средства, где соединение имеет формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$, где:

D представляет собой группировку лекарственного средства следующей формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера,



(I),

где:

D ковалентно присоединена через гидрокси- или аминогруппу к (X)_b в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или к (T)_g в случае его присутствия, или (L);

Y выбран из -NH- и -O-;

R₁ представляет собой -OH или -CN;

R₂ представляет собой -C(=O)R_a;

R₃ представляет собой водород или группу -OR_b;

R₄ выбран из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R_a выбран из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x;

R_b выбран из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x;

R_c выбран из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x;

Prot^{NH} представляет собой защитную группу для amino;

заместители R_x выбраны из группы, состоящей из C₁-C₁₂алкильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y, C₂-C₁₂алкенильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y, C₂-C₁₂алкинильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y, атомов галогена, оксогрупп, тиогрупп, цианогрупп,

нитрогрупп, OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$, $CONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, $S(O)R_y$, SO_2R_y , $P(O)(R_y)OR_z$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , $NR_yC(=O)NR_yR_z$, $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, арильных групп, имеющих от 6 до 18 атомов углерода в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из группы, состоящей из R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z и $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, аралкильных групп, содержащих алкильную группу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода, замещенных возможно замещенной арильной группой, как определено выше, аралкилоксигрупп, содержащих алкоксигруппу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода, замещенных возможно замещенной арильной группой, как определено выше, и 5-14-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической группы, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная гетероциклическая группа возможно замещена одним или более заместителями R_y , и где имеется более одного возможного заместителя по любой данной группе, причем возможные заместители R_y могут быть одинаковыми или разными;

каждый R_y и R_z независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_{12} алкильных групп, C_1 - C_{12} алкильных групп, которые замещены по меньшей мере одним атомом галогена, аралкильных групп, содержащих C_1 - C_{12} алкильную группу, которая замещена арильной группой, имеющей от 6 до 18 атомов углерода в одном или более колец, и гетероциклоалкильных групп, содержащих C_1 - C_{12} алкильную группу, которая замещена 5-14-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах);

X и T являются удлиняющими группами, которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый AA независимо является аминокислотной единицей;

L представляет собой линкерную группу;

w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

b равен целому числу 0 или 1;

g равен целому числу 0 или 1;

где $b+g+w$ необязательно равен 0;

Ab представляет собой группировку, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт; и

R_a выбран из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x;

R_b выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x ;

R_c выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x ;

$Prot^{NH}$ представляет собой защитную группу для амина;

заместители R_x выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_{12} алкильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y , C_2 - C_{12} алкенильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y , C_2 - C_{12} алкинильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y , атомов галогена, оксогрупп, тиогрупп, цианогрупп, нитрогрупп, OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$, $CONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, $S(O)R_y$, SO_2R_y , $P(O)(R_y)OR_z$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , $NR_yC(=O)NR_yR_z$, $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, арильных групп, имеющих от 6 до 18 атомов углерода в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из группы, состоящей из R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z и $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, аралкильных групп, содержащих алкильную группу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода, замещенных возможно замещенной арильной группой, как определено выше, аралкилоксигрупп, содержащих алкоксигруппу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода, замещенных возможно замещенной арильной группой, как определено выше, и 5-14-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической группы, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная гетероциклическая группа возможно замещена одним или более заместителями R_y , и где имеется более одного возможного заместителя по любой данной группе, причем возможные заместители R_y могут быть одинаковыми или разными;

каждый R_y и R_z независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_{12} алкильных групп, C_1 - C_{12} алкильных групп, которые замещены по меньшей мере одним атомом галогена, аралкильных групп, содержащих C_1 - C_{12} алкильную группу, которая замещена арильной группой, имеющей от 6 до 18 атомов углерода в одном или более колец, и гетероциклоалкильных групп, содержащих C_1 - C_{12} алкильную группу, которая замещена 5-14-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической

группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах);

X и T являются удлиняющими группами, которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый AA независимо является аминокислотной единицей;

L представляет собой линкерную группу;

w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

b равен целому числу 0 или 1;

g равен целому числу 0 или 1;

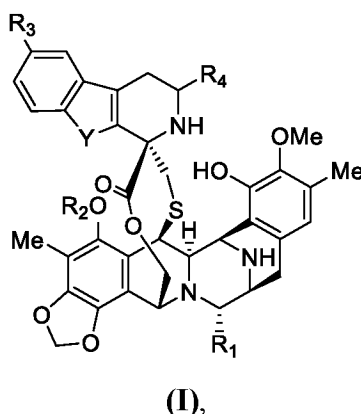
где $b+g+w$ необязательно равен 0;

Ab представляет собой группировку, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт; и

n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 1 до 20.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен конъюгат лекарственного средства, содержащий группировку лекарственного средства, ковалентно присоединенную к остальной части конъюгата лекарственного средства, имеющий формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$, где:

D представляет собой группировку лекарственного средства следующей формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера,



где:

D ковалентно присоединена через гидроксигруппу или аминогруппу к $(X)_b$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(T)_g$ в случае его присутствия, или (L);

Y представляет собой -NH- или -O-;

R_1 представляет собой -OH или -CN;

R_2 представляет собой $-C(=O)R_a$;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$;

R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$, $-CH_2NH_2$ и $-CH_2NHProt^{NH}$;

R_a выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила;

R_b выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила;

R_c выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила; и

$Prot^{NH}$ представляет собой защитную группу для амина;

X и T являются удлиняющими группами, которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый AA независимо является аминокислотной единицей;

L представляет собой линкерную группу;

w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

b равен 1;

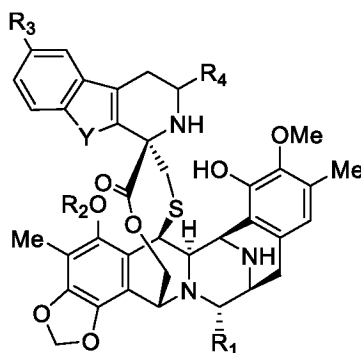
g равен целому числу 0 или 1;

Ab представляет собой группировку, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт; и

n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 1 до 20.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен конъюгат лекарственного средства, содержащий группировку лекарственного средства, ковалентно присоединенную к остальной части конъюгата лекарственного средства, имеющий формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n$ -Ab, где:

D представляет собой группировку лекарственного средства следующей формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера,



(I),

где:

D ковалентно присоединена через гидроксигруппу или аминогруппу к (X)_b в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или к (T)_g в случае его присутствия, или (L);

Y представляет собой -NH- или -O-;

R₁ представляет собой -OH или -CN;

R₂ представляет собой -C(=O)R_a;

R₃ представляет собой водород или группу -OR_b;

R₄ выбран из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R_a выбран из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила;

R_b выбран из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила;

R_c выбран из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила; и

Prot^{NH} представляет собой защитную группу для амина;

X и T являются удлиняющими группами, которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый AA независимо является аминокислотной единицей;

L представляет собой линкерную группу;

w равен 2;

b равен 1;

g равен целому числу 0 или 1;

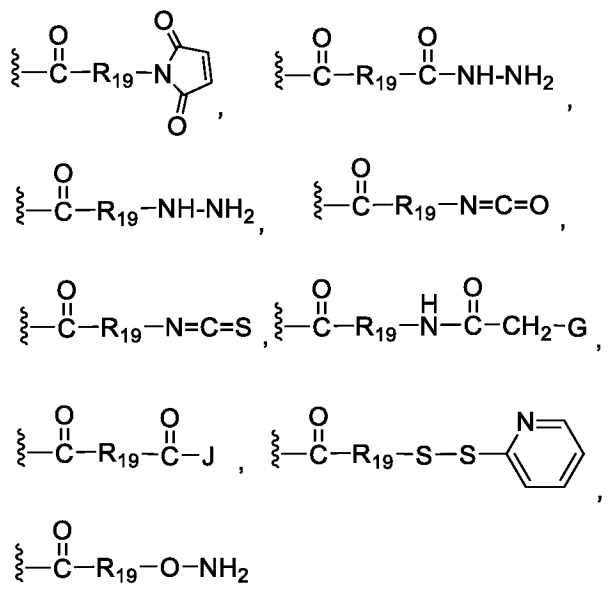
Ab представляет собой группировку, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт; и

n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 1 до 20.

Как будет более подробно объяснено и показано на примерах ниже, конъюгаты лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ по настоящему изобретению представляют прорыв в решении проблем, описанных выше, относящихся к потребности в дополнительных конъюгатах лекарственного средства в дополнение к тем, которые основаны на трех основных семействах цитотоксических лекарственных средств, которые применяют в качестве полезных нагрузок в настоящее время, которые показывают превосходную противоопухолевую активность.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L₁ или формулы D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H, где:

L_1 представляет собой линкер, выбранный из группы формул, состоящей из:



каждая из волнистых линий означает точку ковалентного присоединения к (Т)_g в случае его присутствия, или (АА)_w в случае его присутствия, или к (Х)_b в случае его присутствия, или к D;

G выбран из галогена, групп *-O*-мезил и *-O*-тозил;

J выбран из галогена, гидроксигрупп, групп *N*-сукцинимидокси, *O*-(4-нитрофенил), *O*-пентафторфенил, *O*-тетрафторфенил и $-O-C(O)-OR_{20}$;

R_{19} выбран из групп $-C_1-C_{12}$ алкилен-, $-C_3-C_8$ карбоцикло-, $-O-(C_1-C_{12}$ алкилен), $-C_6-C_{18}$ арилен в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , $-C_1-C_{12}$ алкилен- $-C_6-C_{18}$ арилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , $-C_6-C_{18}$ арилен- $-C_1-C_{12}$ алкилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , $-C_1-C_{12}$ алкилен- $-(C_3-C_8$ карбоцикло)-, $-(C_3-C_8$ карбоцикло)- $-C_1-C_{12}$ алкилен-, $-C_5-C_{14}$ гетероцикло-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-C_1-C_{12}$ алкилен- $-(C_5-C_{14}$ гетероцикло)-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-(C_5-C_{14}$ гетероцикло)- $-C_1-C_{12}$ алкилен-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-(OCH_2CH_2)_g$ - и $-CH_2-(OCH_2CH_2)_g$ -, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ;

R_{20} представляет собой C_1-C_{12} алкильную или арильную группу, имеющую от 6 до 18 атомов углерода в одном или более ароматических колец, где указанные арильные группы возможно замещены одним или более заместителями R_x ;

г равен целому числу в диапазоне от 1-10;

g равен целому числу 0 или 1;

b равен целому числу 0 или 1;

w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12; и

каждый из D, R_x , X, T и AA является таим, как определено в первом аспекте изобретения.

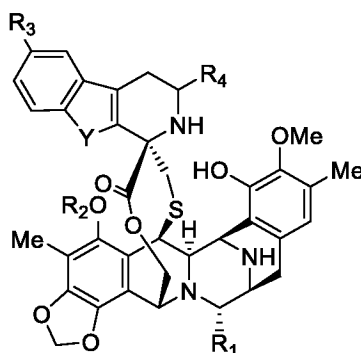
В предпочтительных воплощениях настоящего изобретения $b+g+w$ не равно 0. В дополнительных воплощениях, $b+w$ не равно 0. В других дополнительных воплощениях, когда w не равен 0, тогда b равен 1. В дополнительном воплощении, когда w равен 0, тогда b равен 1.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ или формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$ или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир, сольват, таутомер или стереоизомер; где каждый из D , X , AA , T , L_1 , b , g и w является таким, как определено здесь; но дополнительно где, если соединение представляет собой соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, то $b+w+g \neq 0$.

В предпочтительном воплощении согласно аспектам настоящего изобретения, n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 1 до 20. В дополнительных воплощениях n находится в диапазоне от 1-12, 1-8, 3-8, 3-6, 3-5 или равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 3, 4 или 5, или 4.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложена группировка лекарственного средства D для применения в конъюгате антитело-лекарственное средство. В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложена группировка лекарственного средства D для применения в качестве полезной нагрузки в конъюгате антитело-лекарственное средство. В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение группировки лекарственного средства D , как описано здесь, в изготовлении конъюгата антитело-лекарственное средство.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложены лекарственные средства формулы (IA)



(IA),

где:

Y представляет собой -NH- или -O-;

R₁ представляет собой -OH или -CN;

R₂ представляет собой группу -C(=O)R_a;

R₃ представляет собой водород или группу OR_b;

R₄ выбран из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R_a выбран из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила;

R_b выбран из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила;

R_c выбран из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила; и

Prot^{NH} представляет собой защитную группу для amino;

при условии что, когда R₄ представляет собой водород, тогда Y представляет собой -O-.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен конъюгат лекарственного средства по настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат лекарственного средства по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен конъюгат лекарственного средства по настоящему изобретению для применения в лечении рака.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ профилактики или лечения рака, включающий введение эффективного количества конъюгата лекарственного средства по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение конъюгата лекарственного средства по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен набор, содержащий терапевтически эффективное количество конъюгата лекарственного средства по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В перечисленных выше аспектах настоящего изобретения рак может быть выбран из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких (NSCLC), рака желудка, колоректального рака, рака груди, карциномы поджелудочной железы, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака матки, рака протоков слюнной железы, рака яичников, рака почек, лейкоза, множественной миеломы и лимфомы. В предпочтительном воплощении рак представляет собой HER2 положительный рак. Предпочтительные HER2 положительные виды рака включают HER2 положительный рак легких, включая HER2 положительный NSCLC, HER2 положительный рак желудка, HER2 положительный колоректальный рак, HER2 положительный рак груди, HER2 положительную карциному поджелудочной железы, HER2 положительный рак эндометрия, HER2 положительный рак мочевого пузыря, HER2 положительный рак шейки матки, HER2 положительный рак пищевода, HER2 положительный рак желчного пузыря, HER2 положительный рак матки, HER2 положительный рак протоков слюнной железы и HER2 положительный рак яичников. Более предпочтительными видами рака являются *аgе* HER2 положительный рак груди, HER2 положительный рак яичников и HER2 положительный рак желудка. Наиболее предпочтительный рак представляет собой HER2 положительный рак груди.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения конъюгата лекарственного средства по настоящему изобретению, включающий конъюгирование группировки Ab, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и лекарственного средства D, где Ab и D являются такими, как определено здесь.

Подробное описание предпочтительных воплощений

Следующее применимо ко всем аспектам настоящего изобретения:

В соединениях по настоящему изобретению алкильные группы могут быть разветвленными или неразветвленными и предпочтительно имеют от 1 до примерно 12 атомов углерода. Еще один предпочтительный класс алкильных групп имеет от 1 до примерно 6 атомов углерода. Еще более предпочтительными являются алкильные группы, имеющие 1, 2, 3 или 4 атома углерода. Метил, этил, *n*-пропил, изопропил и бутил, включая *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил, являются особенно предпочтительными алкильными группами в соединениях по настоящему изобретению.

В соединениях по настоящему изобретению алкенильные группы могут быть разветвленными или неразветвленными, имеют одну или несколько двойных связей и от

2 до примерно 12 атомов углерода. Еще один предпочтительный класс алкенильных групп имеет от 2 до примерно 6 атомов углерода. Еще более предпочтительны алкенильные группы, имеющие 2, 3 или 4 атома углерода. Этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метилэтенил, 1-бутенил, 2-бутенил и 3-бутенил являются особенно предпочтительными алкенильными группами в соединениях по настоящему изобретению.

В соединениях по настоящему изобретению алкинильные группы могут быть разветвленными или неразветвленными, имеют одну или несколько тройных связей и от 2 до примерно 12 атомов углерода. Еще один предпочтительный класс алкинильных групп имеет от 2 до примерно 6 атомов углерода. Еще более предпочтительны алкинильные группы, имеющие 2, 3 или 4 атома углерода.

Подходящие арильные группы соединений по настоящему изобретению включают соединения с одним и несколькими кольцами, включая соединения с несколькими кольцами, которые содержат отдельные и/или конденсированные арильные группы. Типичные арильные группы имеют от 1 до 3 отдельных и/или конденсированных колец и от 6 до примерно 18 атомов углерода. Предпочтительно, арильные группы содержат от 6 до примерно 10 кольцевых атомов углерода. Особенно предпочтительные арильные группы включают замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный бифенил, замещенный или незамещенный фенантрин и замещенный или незамещенный антрин.

Подходящие гетероциклические группы включают гетероароматические и гетероалициклические группы, содержащие от 1 до 3 отдельных и/или конденсированных колец и от 5 до примерно 18 кольцевых атомов. Предпочтительно, гетероароматические и гетероалициклические группы содержат от 5 до примерно 10 кольцевых атомов, наиболее предпочтительно 5, 6 или 7 кольцевых атомов. Подходящие гетероароматические группы в соединениях по настоящему изобретению содержат один, два или три гетероатома, выбранных из атомов N, O или S, и включают, например, кумаринил, включая 8-кумаринил, хинолил, включая 8-хинолил, изохинолил, пиридил, пиазинил, пиазолил, пиримидинил, фурил, пирролил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, имидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, индолизинил, фталазинил, птеридил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, пиридазинил, триазинил, циннолинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил,

хиноксалинил, нафтиридирил и фуropyридил. Подходящие гетероалициклические группы в соединениях по настоящему изобретению содержат один, два или три гетероатома, выбранных из N, O или S, и включают, например, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидротиопиранил, пиперидил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексил, 3-азабицикло[4.1.0]гептил, 3Н-индолил и хинолизинил.

Вышеупомянутые группы могут быть замещены в одном или нескольких доступных положениях одной или несколькими подходящими группами, такими как OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, галоген, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', защищенная OH, защищенная амино, защищенная SH, замещенный или незамещенный C₁-C₁₂алкил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₂алкенил, замещенный или незамещенный C₂-C₁₂алкинил, замещенный или незамещенный арил и замещенная или незамещенная гетероциклическая группа, где каждая из R' групп независимо выбрана из группы, состоящей из водорода, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, галогена, CONH, COалкила, CO₂H, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила, замещенного или незамещенного арила и замещенной или незамещенной гетероциклической группы. Если такие группы сами замещены, заместители могут быть выбраны из приведенного выше списка. Кроме того, если на заместителе имеется более одной группы R', каждый R' может быть одинаковым или разным.

В соединениях для настоящего изобретения, галогеновые заместители включают F, Cl, Br и I.

Более конкретно, в соединениях настоящего изобретения алкильные группы в определениях R₂₀, R_a, R_b, R_c, R_x, R_y и R_z могут быть прямыми или разветвленными алкильными группами, имеющими от 1 до 12 атомов углерода, и они предпочтительно являются алкильной группой, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, более предпочтительно метильной группой, этильной группой или изопропильной группой, и

наиболее предпочтительно метильной группой. В определениях М и Q они могут быть прямыми или разветвленными алкильными группами, имеющими от 1 до 6 атомов углерода. Метил, этил, *n*-пропил, изопропил и бутил, включая *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил, являются особенно предпочтительными алкильными группами в соединениях по настоящему изобретению.

В соединениях по настоящему изобретению алкенильные группы в определениях R_a, R_b, R_c и R_x являются разветвленными или неразветвленными и могут иметь одну или несколько двойных связей и от 2 до 12 атомов углерода. Предпочтительно они имеют от 2 до 6 атомов углерода, более предпочтительно они являются разветвленными или неразветвленными алкенильными группами, содержащими 2, 3 или 4 атомов углерода. Этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метилэтенил, 1-бутенил, 2-бутенил и 3-бутенил являются особенно предпочтительными алкенильными группами в соединениях по настоящему изобретению.

В соединениях по настоящему изобретению алкинильные группы в определениях R_a, R_b, R_c и R_x являются разветвленными или неразветвленными и могут иметь одну или несколько тройных связей и от 2 до 12 атомов углерода. Предпочтительно они имеют от 2 до 6 атомов углерода, более предпочтительно они являются разветвленными или неразветвленными алкинильными группами, содержащими 2, 3 или 4 атома углерода.

В соединениях по настоящему изобретению галогеновые заместители в определениях R_x, R_y и R_z включают F, Cl, Br и I, предпочтительно Cl.

В соединениях по настоящему изобретению 5-14-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической группой в определениях R_x является гетероциклическая группа, имеющая одно или несколько колец, содержащих по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах). Гетероциклической группой является группа, которая может быть гетероароматической группой или гетероалициклической группой, последняя из которых может быть частично ненасыщенной, где и ароматическая, и алициклическая гетероциклическая группа содержат от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец. Предпочтительно гетероароматическая и гетероалициклическая группа содержат от 5 до 10 кольцевых атомов. Подходящие гетероароматические группы в соединениях по настоящему изобретению содержат один, два или три гетероатома, выбранных из атомов N, O и S, и включают, например, хинолил, включая 8-хинолил, изохинолил, кумаринил, включая 8-кумаринил, пиридил, пирозинил, пирозолил, пиримидинил, фурил, пирролил, тиенил,

тиазолил, изотиазолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, имидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, индолизинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, пиридазинил, триазинил, циннолинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридил. Подходящие гетероалициклические группы в соединениях по настоящему изобретению содержат один, два или три гетероатома, выбранных из атомов N, O и S, и включают, например, пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидротиопиранил, пиперидил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, diaзепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2H-пиранил, 4H-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексил, 3-азабицикло[4.1.0]гептил, 3H-индолил и хинолизинил.

В соединениях по настоящему изобретению арильная группа в определении R_x и R_{20} является соединением с одним или несколькими кольцами, которое содержит отдельные и/или конденсированные арильные группы и имеет от 6 до 18 кольцевых атомов и необязательно является замещенным. Типичные арильные группы содержат от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец. Предпочтительно арильные группы содержат от 6 до 12 кольцевых атомов углерода. Особенно предпочтительные арильные группы включают замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный бифенил, замещенный или незамещенный фенантрин и замещенный или незамещенный антрин, и наиболее предпочтительно, замещенный или незамещенный фенил, где заместители являются такими, как указано выше.

В соединениях по настоящему изобретению алкильные группы в определениях R_x , R_y и R_z содержат алкильную группу, как определено и проиллюстрировано выше, которая замещена одной или несколькими арильными группами, как определено и проиллюстрировано выше. Предпочтительные примеры включают возможно замещенный бензил, возможно замещенный фенилэтил и возможно замещенный нафтилметил.

В соединениях по настоящему изобретению аралкилоксигруппы в определениях R_x содержат алкоксигруппу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода, которая замещена одной или несколькими арильными группами, как определено и проиллюстрировано выше. Предпочтительно, алкоксигруппа имеет от 1 до 6 атомов углерода, и арильная группа содержит от 6 до примерно 12 кольцевых атомов углерода, и наиболее предпочтительно, аралкилоксигруппой является возможно замещенная бензилокси, возможно замещенная фенилэтокси и возможно замещенная нафтилметокси.

В соединениях по настоящему изобретению гетероциклоалкильные группы в определениях R_y и R_z содержат алкильную группу, как определено и проиллюстрировано выше, которая замещена одной или несколькими гетероциклическими группами, как определено и проиллюстрировано выше. Предпочтительно гетероциклоалкильные группы содержат алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, которая замещена гетероциклической группой, имеющей от 5 до 10 кольцевых атомов в 1 или 2 кольцевых атомах, и может быть ароматической, частично насыщенной или полностью насыщенной. Более предпочтительно гетероциклоалкильные группы включают метильную или этильную группу, которая замещена гетероциклической группой, выбранной из группы, состоящей из пирролидинила, имидазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, тетрагидрофуранила, оксанила, тианила, 8-хинолила, изохинолила, пиридила, пиразинила, пиразолила, пиримидинила, фурила, пирролила, тиенила, тиазолила, изотиазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, оксазолила и бензимидазола.

В соединениях по настоящему изобретению алкиленовые группы в определении R_{19} являются прямыми или разветвленными алкиленовыми группами, имеющими от 1 до 12 атомов углерода, и алкиленовые группы в определениях M , X , T и R_{30} являются прямыми или разветвленными алкиленовыми группами, имеющими от 1 до 6 атомов углерода. Предпочтительно, алкиленовые группы в определении R_{19} являются прямыми или разветвленными алкиленовыми группами, имеющими от 1 до 8 атомов углерода, более предпочтительно, прямыми или разветвленными алкиленовыми группами, имеющими от 1 до 6 атомов углерода. Для M , предпочтительными являются прямые или разветвленные алкиленовые группы, имеющие от 1 до 3 атомов углерода. В определении X , алкиленовыми группами в определении X являются, предпочтительно, прямые или разветвленные алкиленовые группы, имеющие от 2 до 4 атомов углерода. Для T , предпочтительными являются прямые или разветвленные алкиленовые группы,

имеющие от 2 до 4 атомов углерода. В определении R₃₀, предпочтительными являются прямые или разветвленные алкиленовые группы, имеющие от 2 до 4 атомов углерода, наиболее предпочтительно, прямая алкиленовая группа, имеющая 3 атома углерода. Чтобы избежать сомнений, термин «алкилен» применяют для обозначения алкандиильных групп.

В соединениях по настоящему изобретению карбоциклогруппы в определениях R₁₉ и M являются циклоалкильными группами, имеющими от 3 до 8 атомов углерода, которые имеют две ковалентные связи в любом положении циклоалкильного кольца, соединяющие указанную циклоалкильную группу с остальной частью конъюгата лекарственного средства. Предпочтительно, карбоциклогруппы в определениях R₁₉ и M являются циклоалкильными группами, имеющими от 3 до 7 атомов углерода, и более предпочтительно, карбоциклогруппы, имеющие от 5 до 7 атомов углерода.

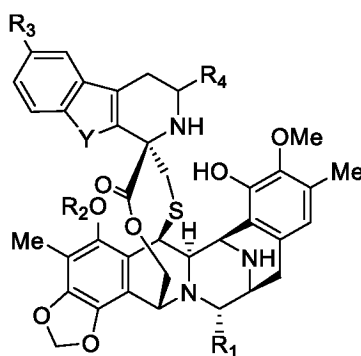
В соединениях по настоящему изобретению ариленовые группы в определении R₁₉ являются арильными группами, имеющими от 6 до 18 атомов углерода в одном или нескольких кольцах, которые имеют две ковалентные связи в любом положении на ароматической кольцевой системе, соединяющие указанные ариленовые группы с остальной частью конъюгата лекарственного средства. Предпочтительно, ариленовые группы в определении R₁₉ являются арильными группами, имеющими от 6 до 12 атомов углерода в одном или нескольких кольцах, которые имеют две ковалентные связи в любом положении на ароматической кольцевой системе, и наиболее предпочтительно, они являются фениленовыми группами.

В соединениях по настоящему изобретению гетероциклогруппы в определении R₁₉ являются гетероциклильными группами, содержащими от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец, имеющих от 5 до 14 кольцевых атомов и содержащих по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанных кольцах, где имеются две ковалентные связи в любом положении кольцевой системы указанных гетероциклических групп. Гетероциклическими группами являются группы, которые могут быть гетероароматическими группами или гетероалициклическими группами (последние могут быть частично ненасыщены). Предпочтительно, гетероциклогруппами в определении R₁₉ являются гетероциклильные группы, содержащие от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец, имеющих от 5 до 12 кольцевых атомов и содержащих по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанных кольцах, где имеются

две ковалентные связи в любом положении на кольцевой системе указанных гетероциклических групп.

Если имеется более одного возможных заместителей R_x , R_y или R_z на заместителе, каждый заместитель R_x может быть одинаковым или разным, каждый заместитель R_y может быть одинаковым или разным, и каждый R_z может быть одинаковым или разным.

В одном воплощении D может представлять собой группировку лекарственного средства формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сложного эфира:



(I),

где:

D ковалентно присоединена через гидроксигруппу или аминогруппу к $(X)_b$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(T)_g$ в случае его присутствия, или (L);

Y представляет собой -NH- или -O-;

R_1 представляет собой -OH или -CN;

R_2 представляет собой группу -C(=O) R_a ;

R_3 представляет собой водород или группу -OR_b;

R_4 выбран из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O) R_c , -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R_a выбран из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила;

R_b выбран из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила;

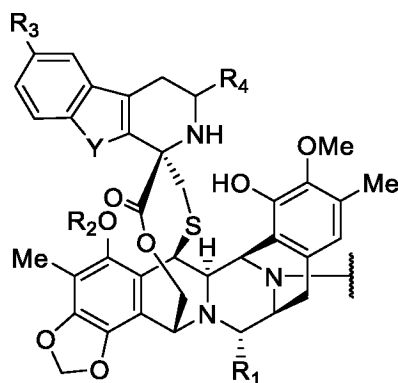
R_c выбран из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила; и

Prot^{NH} представляет собой защитную группу для амина.

В воплощениях согласно всем аспектам настоящего изобретения, в случае замещения, замещаемые группы замещены одним или более заместителями R_x , которые независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_{12} алкильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y , C_2 - C_{12} алкенильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y , C_2 - C_{12} алкинильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y , атомов галогена, оксогрупп, тиогрупп, цианогрупп, нитрогрупп, OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$, $CONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, $S(O)R_y$, SO_2R_y , $P(O)(R_y)OR_z$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , $NR_yC(=O)NR_yR_z$, $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, арильных групп, имеющих от 6 до 18 атомов углерода в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из группы, состоящей из R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z и $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, аралкильных групп, содержащих алкильную группу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода, замещенных возможно замещенной арильной группой, как определено выше, аралкилоксигрупп, содержащих алкоксигруппу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода, замещенных возможно замещенной арильной группой, как определено выше, и 5-14-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической группы, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная гетероциклическая группа возможно замещена одним или более заместителями R_y , и где имеется более одного возможного заместителя по любой данной группе, причем возможные заместители R_y могут быть одинаковыми или разными;

каждый R_y и R_z независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_{12} алкильных групп, C_1 - C_{12} алкильных групп, которые замещены по меньшей мере одним атомом галогена, аралкильных групп, содержащих C_1 - C_{12} алкильную группу, которая замещена арильной группой, имеющей от 6 до 18 атомов углерода в одном или более колец, и гетероциклоалкильных групп, содержащих C_1 - C_{12} алкильную группу, которая замещена 5-14-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах).

В другом воплощении D может представлять собой группировку лекарственного средства формулы (II) или его фармацевтически приемлемых соли или сложного эфира:



(III),

где волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к (X)_b в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или к (T)_g в случае его присутствия, или к (L);

Y выбран из -NH- и -O-;

R₁ представляет собой -OH или -CN;

R₂ представляет собой группу -C(=O)R_a;

R₃ представляет собой водород или группу -OR_b;

R₄ выбран из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R_a выбран из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x;

R_b выбран из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x;

R_c выбран из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x;

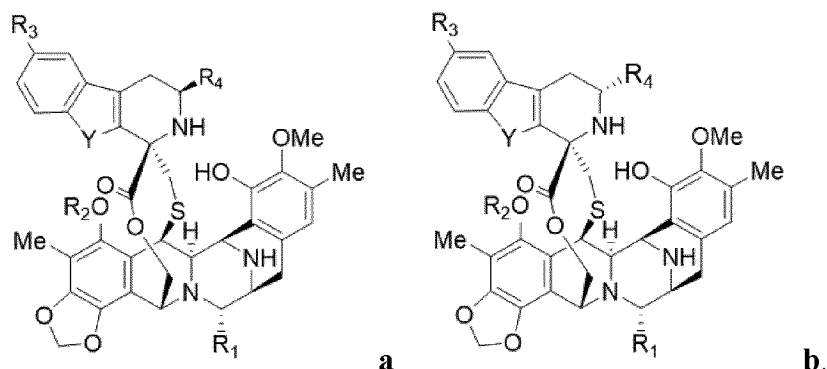
Prot^{NH} представляет собой защитную группу для амино;

где замещаемые группы замещены одним или более заместителями R_x, которые независимо выбраны из группы, состоящей из C₁-C₁₂алкильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y, C₂-C₁₂алкенильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y, C₂-C₁₂алкинильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y, атомов галогена, оксогрупп, тиогрупп, цианогрупп, нитрогрупп, OR_y,

OCOR_y, OCOOR_y, COR_y, COOR_y, OCONR_yR_z, CONR_yR_z, S(O)R_y, SO₂R_y, P(O)(R_y)OR_z, NR_yR_z, NR_yCOR_z, NR_yC(=O)NR_yR_z, NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, арильных групп, имеющих от 6 до 18 атомов углерода в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из группы, состоящей из R_y, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, NR_yR_z, NR_yCOR_z и NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, аралкильных групп, содержащих алкильную группу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода, замещенных возможно замещенной арильной группой, как определено выше, аралкилоксигрупп, содержащих алкоксигруппу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода, замещенных возможно замещенной арильной группой, как определено выше, и 5-14-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической группы, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная гетероциклическая группа возможно замещена одним или более заместителями R_y, и где имеется более одного возможного заместителя по любой данной группе, причем возможные заместители R_y могут быть одинаковыми или разными;

каждый R_y и R_z независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₁₂алкильных групп, C₁-C₁₂алкильных групп, которые замещены по меньшей мере одним атомом галогена, аралкильных групп, содержащих C₁-C₁₂алкильную группу, которая замещена арильной группой, имеющей от 6 до 18 атомов углерода в одном или более колец, и гетероциклоалкильных групп, содержащих C₁-C₁₂алкильную группу, которая замещена 5-14-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах).

Предпочтительные соединения из соединений общей формулы **(I)** или **(II)** и лекарственные средства общей формулы **(IA)** представляют те, которые имеют общую формулу **a** или **b**, или их фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир, сольват, таутомер или стереоизомер:



Следует отметить, что когда соединения имеют общую формулу а или b, R₄ может не представлять собой водород.

Предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы **(I)** или **(II)** и лекарственные средства общей формулы **(IA)**, где:

Y представляет собой -NH-;

и R₁; R₂; R₃; R₄; R_a; R_b; R_c; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы **(I)** или **(II)** и лекарственные средства общей формулы **(IA)**, где:

Y представляет собой -O-;

и R₁; R₂; R₃; R₄; R_a; R_b; R_c; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы **(I)** или **(II)** и лекарственные средства общей формулы **(IA)**, где:

R₁ представляет собой -OH;

и Y; R₂; R₃; R₄; R_a; R_b; R_c; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы **(I)** или **(II)** и лекарственные средства общей формулы **(IA)**, где:

R₁ представляет собой -CN;

и Y; R₂; R₃; R₄; R_a; R_b; R_c; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы **(I)** или **(II)** и лекарственные средства общей формулы **(IA)**, где:

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил;

и Y ; R_1 ; R_3 ; R_4 ; R_b ; R_c ; и $Prot^{NH}$ являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительный R_3 представляет собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R_3 ;

и Y ; R_1 ; R_2 ; R_4 ; R_a ; R_c ; и $Prot^{NH}$ являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$ и $-CH_2NH_2$; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$ и -

CH_2NH_2 . Более предпочтительно, R_4 может представлять собой водород или $-\text{CH}_2\text{OH}$.
Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой водород;

и Y ; R_1 ; R_2 ; R_3 ; R_a ; и R_b являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы **(I)** или **(II)** и лекарственные средства общей формулы **(IA)**, где:

Y представляет собой $-\text{NH}-$;

R_1 представляет собой $-\text{OH}$;

и R_2 ; R_3 ; R_4 ; R_a ; R_b ; R_c ; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы **(I)** или **(II)** и лекарственные средства общей формулы **(IA)**, где:

Y представляет собой $-\text{NH}-$;

R_2 представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$; где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил;

и R_1 ; R_3 ; R_4 ; R_b ; R_c ; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы **(I)** или **(II)** и лекарственные средства общей формулы **(IA)**, где:

Y представляет собой $-\text{NH}-$;

R_3 представляет собой водород или группу $-\text{OR}_b$; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительный R_3

представляет собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R₃;

и R₁; R₂; R₄; R_a; R_c; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств включают группировки общей формулы (I) или (II), где:

Y представляет собой -NH-;

R₄ выбран из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c и -CH₂NH₂; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила, или замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R₄ выбран из водорода, -CH₂OH и -CH₂NH₂. Более предпочтительно, R₄ может представлять собой водород или -CH₂OH. Наиболее предпочтительный R₄ представляет собой водород;

и R₁; R₂; R₃; R_a; и R_b являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой -NH-;

R₄ выбран из -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c и -CH₂NH₂; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила или замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R₄ представляет собой -CH₂OH или -CH₂NH₂. Наиболее предпочтительный R₄ представляет собой -CH₂OH;

и R₁; R₂; R₃; R_a; и R_b являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой -NH-;

R₁ представляет собой -OH;

R₂ представляет собой группу -C(=O)R_a, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R₂ представляет собой ацетил;

и R₃; R₄; R_b; R_c; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой -NH-;

R₁ представляет собой -OH;

R₃ представляет собой водород или группу -OR_b; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительный R₃ представляет собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R₃;

и R₂; R₄; R_a; R_c; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств включают группировки общей формулы (I) или (II), где:

Y представляет собой -NH-;

R₁ представляет собой -OH;

R₄ выбран из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c и -CH₂NH₂; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного

изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$. Более предпочтительно, R_4 может представлять собой водород или $-CH_2OH$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой водород;

и R_2 ; R_3 ; R_a ; и R_b являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой $-NH-$;

R_1 представляет собой $-OH$;

R_4 выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$ и $-CH_2NH_2$; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой $-CH_2OH$;

и R_2 ; R_3 ; R_a ; и R_b являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой $-NH-$;

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$, где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительный R_3 представляет собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R_3 ;

и R_1 ; R_4 ; R_c ; и $Prot^{NH}$ являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств включают группировки общей формулы (I) или (II), где:

Y представляет собой $-NH-$;

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил;

R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$ и $-CH_2NH_2$; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$. Более предпочтительно, R_4 может представлять собой водород или $-CH_2OH$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой водород;

и R_1 ; R_3 ; и R_b являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные лекарственные средства включают лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой -NH-;

R₂ представляет собой группу -C(=O)R_a, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R₂ представляет собой ацетил;

R₄ выбран из -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c и -CH₂NH₂; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R₄ выбран из -CH₂OH и -CH₂NH₂. Наиболее предпочтительный R₄ представляет собой -CH₂OH;

и R₁; R₃; и R_b являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств включают группировки общей формулы (I) или (II), где:

Y представляет собой -NH-;

R₃ представляет собой водород или группу -OR_b; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительный R₃ представляет собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R₃;

R₄ выбран из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c и -CH₂NH₂; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного

этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$. Более предпочтительно, R_4 может представлять собой водород или $-CH_2OH$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой водород;

и R_1 ; R_2 ; и R_a ; являются такими, как определено выше.

Дополнительные лекарственные средства включают лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой $-NH-$;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительный R_3 представляет собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R_3 ;

R_4 выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$ и $-CH_2NH_2$; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой $-CH_2OH$;

и R_1 ; R_2 ; и R_a ; являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой -NH-;

R₁ представляет собой -OH;

R₂ представляет собой группу -C(=O)R_a, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R₂ представляет собой ацетил;

R₃ представляет собой водород или группу -OR_b; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительный R₃ представляет собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R₃;

и R₄; R_c; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств включают группировки общей формулы (I) или (II), где:

Y представляет собой -NH-;

R₁ представляет собой -OH;

R₂ представляет собой группу -C(=O)R_a, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R₂ представляет собой ацетил;

R₄ выбран из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c и -CH₂NH₂; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного

этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из водорода, $-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. Более предпочтительно, R_4 может представлять собой водород или $-\text{CH}_2\text{OH}$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой водород;

и R_3 ; и R_b являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные лекарственные средства включают лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой $-\text{NH}-$;

R_1 представляет собой $-\text{OH}$;

R_2 представляет собой группу $-\text{C}(=\text{O})R_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил;

R_4 выбран из $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R_c$ и $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из $-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$;

и R_3 ; и R_b являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств включают группировки общей формулы (I) или (II), где:

Y представляет собой $-\text{NH}-$;

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительный R_3 представляет собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R_3 ;

R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$ и $-CH_2NH_2$; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$. Более предпочтительно, R_4 может представлять собой водород или $-CH_2OH$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой водород;

и R_1 является таким, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные лекарственные средства включают лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой $-NH-$;

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или

незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительные R_3 представляют собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R_3 ;

R_4 выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$ и $-CH_2NH_2$; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой $-CH_2OH$;

и R_1 является таким, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств включают группировки общей формулы (I) или (II), где:

Y представляет собой $-NH-$;

R_1 представляет собой $-OH$;

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного

или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительные R_3 представляют собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R_3 ;

R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$ и $-CH_2NH_2$; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$. Более предпочтительно, R_4 может представлять собой водород, $-CH_2OH$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой водород.

Дополнительные предпочтительные лекарственные средства включают лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой $-NH-$;

R_1 представляет собой $-OH$;

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$, где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительные R_3 представляют собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R_3 ;

R_4 выбран из $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$ и $-CH_2NH_2$; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой $-CH_2OH$.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой $-O-$;

R_1 представляет собой $-OH$;

и R_2 ; R_3 ; R_4 ; R_a ; R_b ; R_c ; и $Prot^{NH}$ являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой $-O-$;

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного

или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил;

и R_1 ; R_3 ; R_4 ; R_b ; R_c ; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой -O-;

R_3 представляет собой водород или группу -OR_b; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительные R_3 представляют собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R_3 ;

и R_1 ; R_2 ; R_4 ; R_a ; R_c ; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой -O-;

R_4 выбран из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O) R_c и -CH₂NH₂; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из водорода, -CH₂OH и -CH₂NH₂. Более предпочтительно, R_4 может представлять собой водород или -CH₂OH. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой водород;

и R_1 ; R_2 ; R_3 ; R_a ; и R_b являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы **(I)** или **(II)** и лекарственные средства общей формулы **(IA)**, где:

Y представляет собой -O-;

R₁ представляет собой -OH;

R₂ представляет собой группу -C(=O)R_a, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R₂ представляет собой ацетил;

и R₃; R₄; R_b; R_c; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы **(I)** или **(II)** и лекарственные средства формулы **(IA)**, где:

Y представляет собой -O-;

R₁ представляет собой -OH;

R₃ представляет собой водород или группу -OR_b; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительные R₃ представляют собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R₃;

и R₂; R₄; R_a; R_c; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы **(I)** или **(II)** и лекарственные средства общей формулы **(IA)**, где:

Y представляет собой -O-;

R₁ представляет собой -OH;

R_4 выбран из водорода, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R_c$ и $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из водорода, $-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. Более предпочтительно, R_4 может представлять собой водород или $-\text{CH}_2\text{OH}$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой водород;

и R_2 ; R_3 ; R_a ; и R_b являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой $-\text{O}-$;

R_2 представляет собой группу $-\text{C}(=\text{O})R_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил;

R_3 представляет собой водород или группу $-\text{OR}_b$; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительные R_3 представляют собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R_3 ;

и R_1 ; R_4 ; R_c ; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой -O-;

R₂ представляет собой группу -C(=O)R_a, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R₂ представляет собой ацетил;

R₄ выбран из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c и -CH₂NH₂; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R₄ выбран из водорода, -CH₂OH и -CH₂NH₂. Более предпочтительно, R₄ может представлять собой водород или -CH₂OH. Наиболее предпочтительный R₄ представляет собой водород;

и R₁; R₃; и R_b являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой -O-;

R₃ представляет собой водород или группу -OR_b; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительные R₃

представляют собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R_3 ;

R_4 выбран из водорода, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}_c$ и $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из водорода, $-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. Более предпочтительно, R_4 может представлять собой водород или $-\text{CH}_2\text{OH}$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой водород;

и R_1 ; R_2 ; и R_a являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы **(I)** или **(II)** и лекарственные средства общей формулы **(IA)**, где:

Y представляет собой $-\text{O}-$;

R_1 представляет собой $-\text{OH}$;

R_2 представляет собой группу $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил;

R_3 представляет собой водород или группу $-\text{OR}_b$; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительные R_3

представляют собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R_3 ;

и R_4 ; R_c ; и Prot^{NH} являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой -O-;

R_1 представляет собой -OH;

R_2 представляет собой группу $-\text{C}(=\text{O})R_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил;

R_4 выбран из водорода, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R_c$ и $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из водорода, $-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. Более предпочтительно, R_4 может представлять собой водород или $-\text{CH}_2\text{OH}$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой водород;

и R_3 ; и R_b являются такими, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой -O-;

R_2 представляет собой группу $-\text{C}(=\text{O})R_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или

незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительные R_3 представляют собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R_3 ;

R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$ и $-CH_2NH_2$; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$. Более предпочтительно, R_4 может представлять собой водород или $-CH_2OH$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой водород;

и R_1 является таким, как определено выше.

Дополнительные предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства включают группировки общей формулы (I) или (II) и лекарственные средства общей формулы (IA), где:

Y представляет собой $-O-$;

R_1 представляет собой $-OH$;

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного

или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$; где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительные R_3 представляют собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R_3 ;

R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$ и $-CH_2NH_2$; где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$. Более предпочтительно, R_4 может представлять собой водород или $-CH_2OH$. Наиболее предпочтительный R_4 представляет собой водород.

Следующие предпочтительные заместители (когда это допустимо возможными группами-заместителями) применимы к группировкам лекарственных средств формулы (I) или (II) и к лекарственным средствам формулы (IA):

Особенно предпочтительный R_1 представляет собой $-OH$.

Особенно предпочтительный R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-

бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_2 представляет собой ацетил.

Особенно предпочтительный R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$, где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *н*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *н*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Более предпочтительные R_3 представляют собой водород и метокси, причем метокси является наиболее предпочтительной группой R_3 .

Особенно предпочтительный R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$ и $-CH_2NH_2$, где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил. Особенно предпочтительный R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *н*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *н*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила. Наиболее предпочтительный R_c представляет собой метил. Более предпочтительный R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$. Еще более предпочтительный R_4 представляет собой водород или $-CH_2OH$, и наиболее предпочтительный R_4 представляет собой водород.

Особенно предпочтительные группировки лекарственных средств и лекарственные средства согласно настоящему изобретению включают:

- Группировки лекарственных средств формулы (I) или (II), где
 Y представляет собой $-NH-$; и
 R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$.
- Лекарственные средства формулы (IA), где
 Y представляет собой $-NH-$; и
 R_4 выбран из $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$.
- Группировки лекарственных средств формулы (I) или (II) или лекарственные средства формулы (IA), где
 Y представляет собой $-O-$;
 R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$.

- Группировки лекарственных средств формулы **(I)** или **(II)** или лекарственные средства формулы **(IA)**, где

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$;

R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$;

R_a выбран из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила; и

R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

Более предпочтительные группировки лекарственного средства согласно настоящему изобретению включают

- Группировки лекарственных средств формулы **(I)** или **(II)**, где

Y представляет собой $-NH-$;

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$;

R_4 представляет собой водород или $-CH_2OH$;

R_a выбран из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила; и

R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

- Лекарственные средства формулы **(IA)**, где

Y представляет собой $-NH-$;

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$;

R_4 представляет собой $-CH_2OH$;

R_a выбран из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила; и

R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

- Группировки формулы **(I)** или **(II)** или лекарственные средства формулы **(IA)**, где

Y представляет собой $-O-$;

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$;

R_4 представляет собой водород или $-CH_2OH$;

R_a выбран из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила; и

R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

- Группировки формулы **(I)** или **(II)** или лекарственные средства формулы **(IA)**, где

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$;

R_4 представляет собой водород или $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил; и

R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

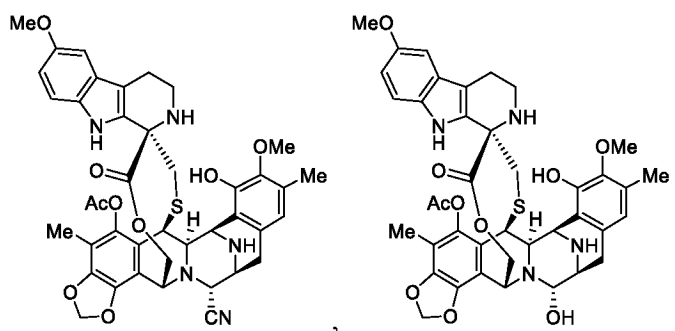
Особенно предпочтительные группировки лекарственных средств согласно настоящему изобретению включают:

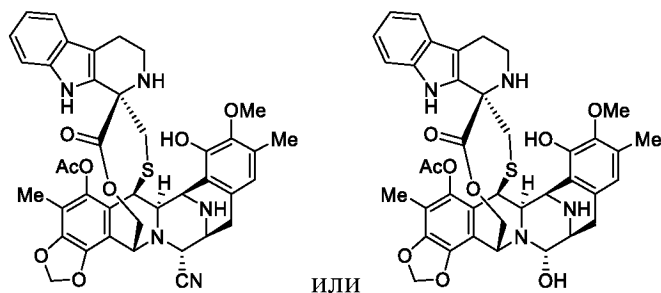
- Группировки формулы **(I)** или **(II)**, где
 - Y представляет собой $-\text{NH}-$;
 - R_2 представляет собой группу $-\text{C}(=\text{O})R_a$;
 - R_3 представляет собой водород или метокси;
 - R_4 представляет собой водород или $-\text{CH}_2\text{OH}$; и
 - R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.
- Лекарственные средства формулы **(IA)**, где
 - Y представляет собой $-\text{NH}-$;
 - R_2 представляет собой группу $-\text{C}(=\text{O})R_a$;
 - R_3 представляет собой водород или метокси;
 - R_4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$; и
 - R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.
- Группировки формулы **(I)** или **(II)** или лекарственные средства формулы **(IA)**, где
 - Y представляет собой $-\text{O}-$;
 - R_2 представляет собой группу $-\text{C}(=\text{O})R_a$;
 - R_3 представляет собой водород или метокси;
 - R_4 представляет собой водород или $-\text{CH}_2\text{OH}$; и
 - R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.
- Группировки формулы **(I)** или **(II)** или лекарственные средства формулы **(IA)**, где
 - R_2 представляет собой группу $-\text{C}(=\text{O})R_a$;
 - R_3 представляет собой водород или метокси;
 - R_4 представляет собой водород или $-\text{CH}_2\text{OH}$; и
 - R_a выбран из метила, этила, *n*-пропила, изопропила и бутила, включая *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил и *трет*-бутил.

Еще более предпочтительные группировки лекарственных средств согласно настоящему изобретению включают:

- Группировки формулы **(I)** или **(II)**, где
 - Y представляет собой $-\text{NH}-$;

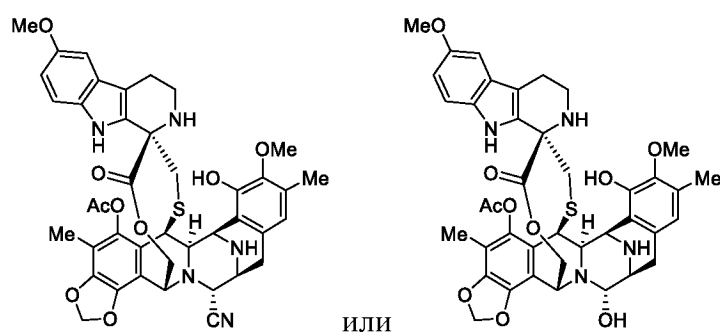
- R_2 представляет собой ацетил;
 R_3 представляет собой метокси; и
 R_4 представляет собой водород.
- Лекарственные средства формулы (IA), где
 Y представляет собой $-NH-$;
 R_2 представляет собой ацетил;
 R_3 представляет собой метокси; и
 R_4 представляет собой $-CH_2OH$.
 - Группировки формулы (I) или (II) или лекарственные средства формулы (IA), где
 Y представляет собой $-O-$;
 R_2 представляет собой ацетил;
 R_3 представляет собой метокси; и
 R_4 представляет собой водород.
 - Группировки формулы (I) или (II) или лекарственные средства формулы (IA), где
 R_2 представляет собой ацетил;
 R_3 представляет собой метокси; и
 R_4 представляет собой водород.
 - Группировки формулы (I) или (II) или лекарственные средства формулы (IA), где
 R_1 представляет собой $-OH$;
 R_2 представляет собой ацетил;
 R_3 представляет собой метокси; и
 R_4 представляет собой водород.
 - Группировку согласно настоящему изобретению формулы:





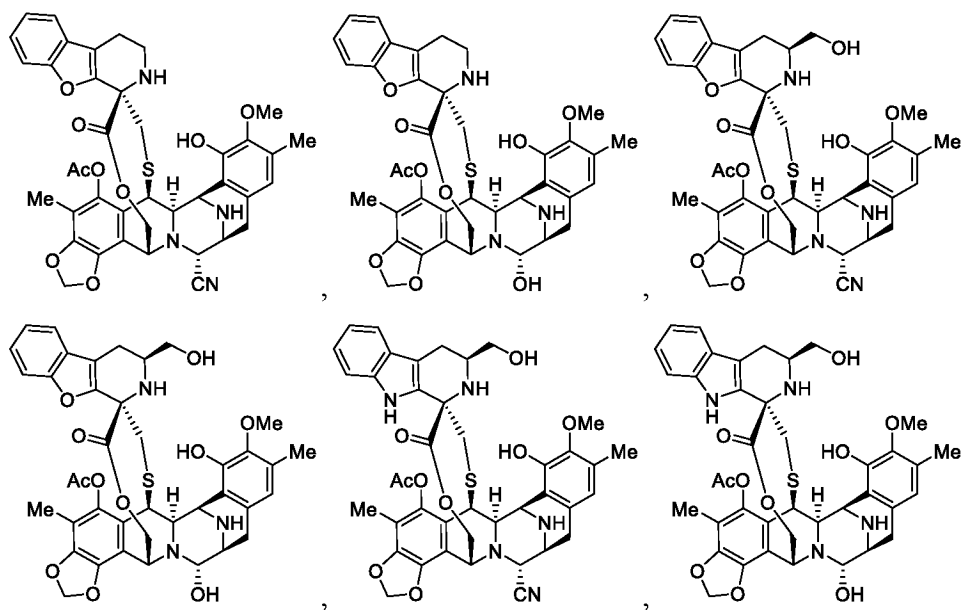
или их фармацевтически приемлемые соль или сложный эфир; где D ковалентно присоединена через гидроксигруппу к (X)_b в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или к (T)_g в случае его присутствия, или (L).

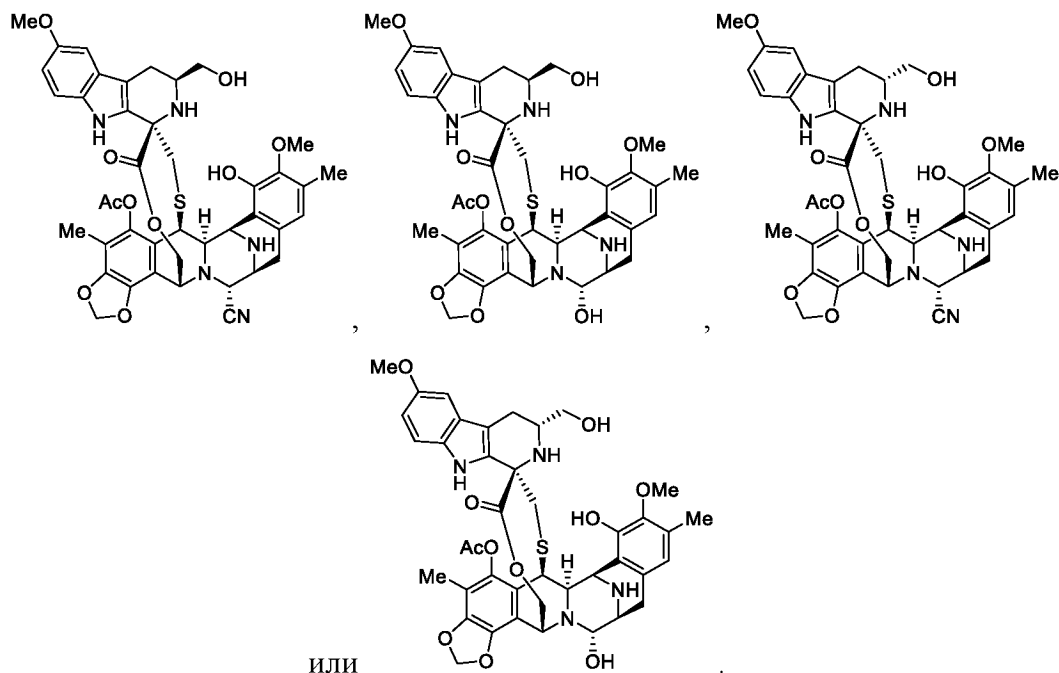
Особенно предпочтительны группировки формулы:



или их фармацевтически приемлемые соль или сложный эфир; где D ковалентно присоединена через гидроксигруппу к (X)_b в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или к (T)_g в случае его присутствия, или (L).

- Лекарственное средство формулы:



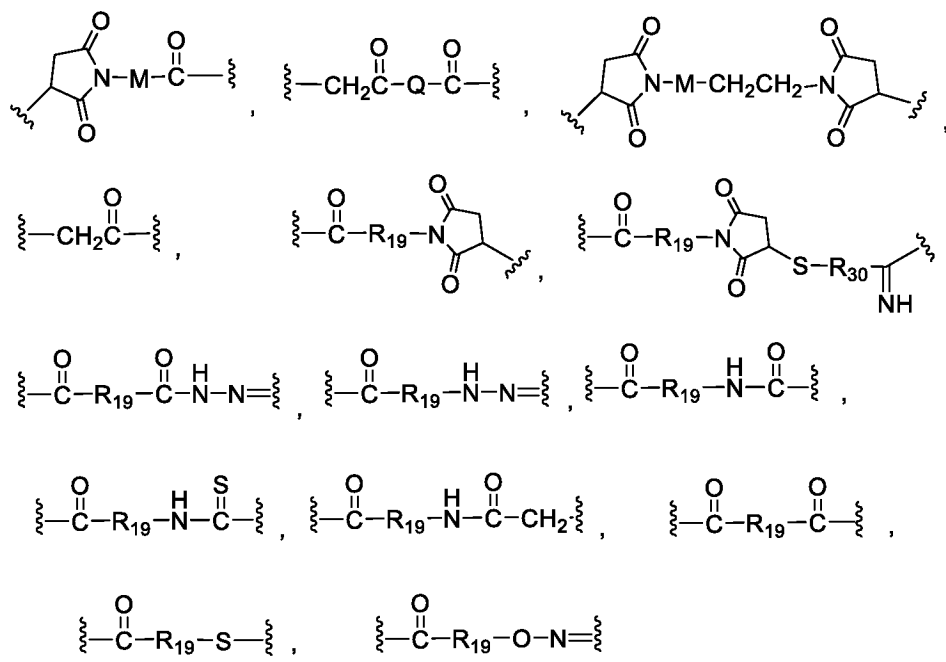


В дополнительных предпочтительных воплощениях описанные выше предпочтения для разных заместителей объединены. Настоящее изобретение также относится к таким комбинациям предпочтительных замещений (если это допустимо для возможных групп заместителей) в группировках лекарственных средств формулы **(I)** или **(II)** и в лекарственных средствах формулы **(IA)** согласно настоящему изобретению.

Во избежание сомнений, описанные выше соединения могут представлять собой группировку лекарственного средства **D** и ковалентно присоединены через гидроксигруппу или аминогруппу к $(X)_b$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(T)_g$ в случае его присутствия, или **(L)**. Таким образом, при конъюгировании ковалентная связь замещает протон в гидроксигруппе или аминогруппе соединения.

Предпочтительные конъюгаты лекарственных средств согласно настоящему изобретению представлены ниже. Предпочтительные определения $(X)_b$, $(AA)_w$, $(T)_g$ и **(L)**, как изложено ниже, применимы ко всем из соединений с группировкой лекарственного средства **D**, описанным выше. Предпочтительные конъюгаты лекарственных средств согласно настоящему изобретению включают:

- конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n\text{-Ab}$ согласно настоящему изобретению, где **L** представляет собой линкерную группу, выбранную из группы, состоящей из:



где

волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к Ab (волнистая линия справа) и к (T)_g в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или к (X)_b в случае его присутствия, или к D (волнистая линия слева);

R₁₉ выбран из групп -C₁-C₁₂алкилен-, -C₃-C₈карбоцикло-, -O-(C₁-C₁₂алкилен), -C₆-C₁₈арилен в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x, -C₁-C₁₂алкилен-C₆-C₁₈арилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x, -C₆-C₁₈арилен-C₁-C₁₂алкилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x, -C₁-C₁₂алкилен-(C₃-C₈карбоцикло)-, -(C₃-C₈карбоцикло)-C₁-C₁₂алкилен-, -C₅-C₁₄гетероцикло-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x, -C₁-C₁₂алкилен-(C₅-C₁₄гетероцикло)-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x, -(C₅-C₁₄гетероцикло)-C₁-C₁₂алкилен-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей

по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-(OCH_2CH_2)_r$ и $-CH_2-(OCH_2CH_2)_r$, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ;

R_{30} представляет собой группу $-C_1-C_6$ алкилен-;

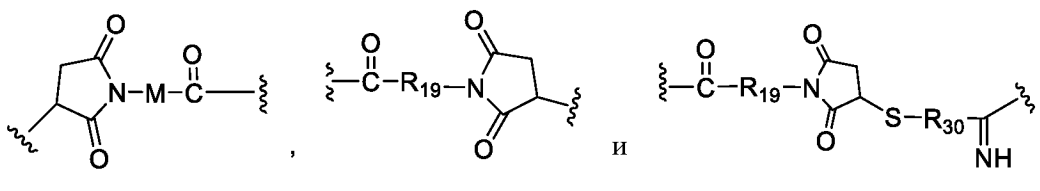
M выбран из группы, состоящей из групп $-C_1-C_6$ алкилен-, $-C_1-C_6$ алкилен- $(C_3-C_8$ карбоцикло)-, $-(CH_2CH_2O)_s$ -, $-C_1-C_6$ алкилен- $(C_3-C_8$ карбоцикло)-CON(H или C_1-C_6 алкил)- C_1-C_6 алкилен-, фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x , фенилен- C_1-C_6 алкилен-, где группировка фенилен может быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , и $-C_1-C_6$ алкилен-CON(H или C_1-C_6 алкил)- C_1-C_6 алкилен-;

Q выбран из группы, состоящей из групп $-N(H$ или C_1-C_6 алкил)фенилен- и $-N(H$ или C_1-C_6 алкил)- $(CH_2)_s$;

r равен целому числу в диапазоне от 1 до 10; и

s равен целому числу в диапазоне от 1 до 10.

- конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению, где L выбран из группы, состоящей из:



где:

волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к Ab (волнистая линия справа) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к D (волнистая линия слева);

R_{19} выбран из групп $-C_1-C_{12}$ алкилен-, $-O-(C_1-C_{12}$ алкилен), $-C_6-C_{12}$ арилен в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , $-C_1-C_{12}$ алкилен- C_6-C_{12} арилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , $-C_6-C_{12}$ арилен- C_1-C_{12} алкилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , $-C_5-C_{12}$ гетероцикло-, где указанная группа гетероцикло может быть

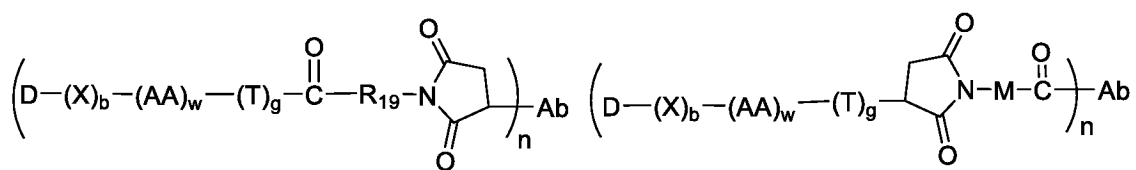
насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-C_1-C_{12}$ алкилен- $-(C_5-C_{12}$ гетероцикло)-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-(C_5-C_{12}$ гетероцикло)- C_1-C_{12} алкилен-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-(OCH_2CH_2)_r$ - и $-CH_2-(OCH_2CH_2)_r$ -, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ;

R_{30} представляет собой группу $-C_1-C_6$ алкилен-;

M выбран из группы, состоящей из групп $-C_1-C_6$ алкилен-, $-C_1-C_6$ алкилен- $-(C_3-C_8$ карбоцикло)- и фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ; и

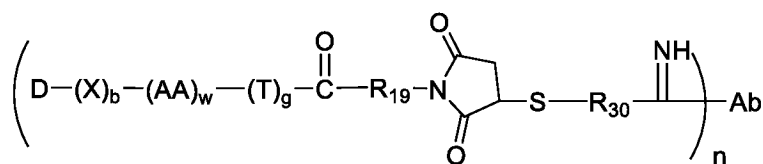
r равен целому числу в диапазоне от 1-6.

- конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению, выбранный из формул (IV), (V) и (VI):



(IV)

(V)



(VI)

где:

X и T являются удлиняющими группами как определено здесь;

каждый AA независимо является аминокислотной единицей как определено здесь;

w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

b равен целому числу 0 или 1;

g равен целому числу 0 или 1;

где $b+g+w$ необязательно равен 0;

D представляет собой группировку лекарственного средства;

Ab представляет собой группировку, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт;

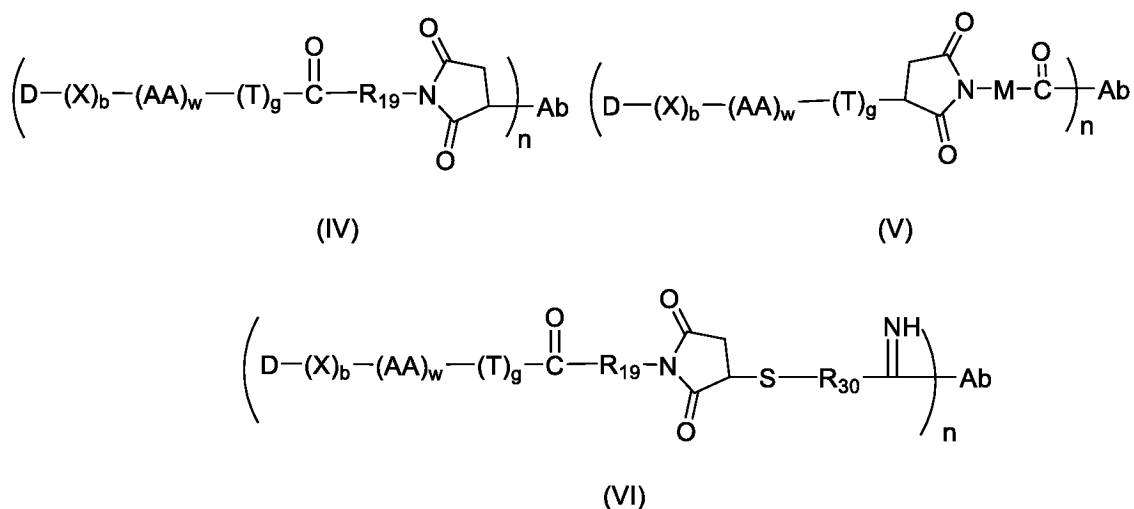
n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, где L определен в формуле (IV), (V) или (VI), к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 1 до 20;

R_{19} выбран из групп $-C_1-C_8$ алкилен-, $-O-(C_1-C_8$ алкилен), $-C_1-C_8$ алкилен- C_6-C_{12} арилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , и $-C_6-C_{12}$ арилен- C_1-C_8 алкилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ;

R_{30} представляет собой группу $-C_2-C_4$ алкилен-; и

M выбран из группы, состоящей из групп $-C_1-C_3$ алкилен- и $-C_1-C_3$ алкилен- $(C_5-C_7$ карбоцикло)-.

- конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению, выбранный из формул (IV), (V) и (VI):



где:

X и T являются удлиняющими группами, которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый AA независимо является аминокислотной единицей;

w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

b равен целому числу 0 или 1;

g равен целому числу 0 или 1;

где b+g+w необязательно равен 0;

D представляет собой группировку лекарственного средства;

Ab представляет собой группировку, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт;

n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, где L определен в формулах (IV), (V) или (VI), к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 1 до 20;

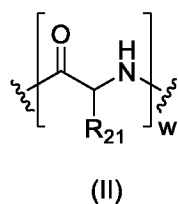
R_{19} выбран из групп -C₁-C₆алкилен-, фенилен-C₁-C₆алкилен-, где группа фенилен может быть возможно замещена одним или более заместителями R_x, выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке в углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x, выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, арильных групп, имеющих от 6 до 12 атомов углерода, атомов

галогена, нитрогрупп и цианогрупп, и предпочтительно R_{19} представляет собой группу - C_1 - C_6 алкилен;

R_{30} представляет собой группу - C_2 - C_4 алкилен-; и

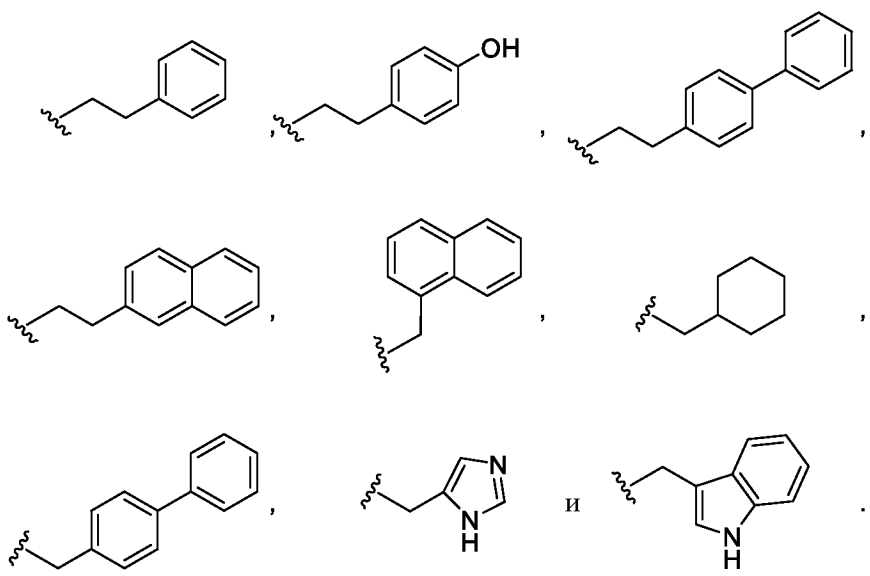
M представляет собой - C_1 - C_3 алкилен-(C_5 - C_7 карбоцикло)-.

- Предпочтительно, когда в определении конъюгата лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ L является таим, как определено в предпочтительных определениях для указанной группы выше, и $(AA)_w$ представлен формулой (II):



где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа); и

R_{21} в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, изобутила, *втор*-бутила, бензила, *пара*-гидроксипензила, групп - CH_2OH , - $CH(OH)CH_3$, - $CH_2CH_2SCH_3$, - CH_2CONH_2 , - CH_2COOH , - $CH_2CH_2CONH_2$, - CH_2CH_2COOH , -(CH_2) $_3$ NHC(=NH)NH $_2$, -(CH_2) $_3$ NH $_2$, -(CH_2) $_3$ NHCOCH $_3$, -(CH_2) $_3$ NHCHO, -(CH_2) $_4$ NHC(=NH)NH $_2$, -(CH_2) $_4$ NH $_2$, -(CH_2) $_4$ NHCOCH $_3$, -(CH_2) $_4$ NHCHO, -(CH_2) $_3$ NHCONH $_2$, -(CH_2) $_4$ NHCONH $_2$, - $CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-пиридилметил-, 3-пиридилметил-, 4-пиридилметил-, фенила, циклогексила,



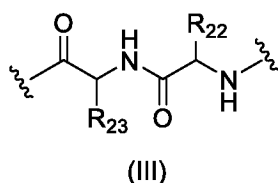
и w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12.

- конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ согласно первому аспекту настоящего изобретения, где L является таким, как определено в предпочтительных определениях для указанной группы выше, и $(AA)_w$ представлен формулой (II), где:

R_{21} в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, *втор*-бутила, бензила, индолилметила, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ и $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$; и

w равен целому числу в диапазоне от 0 до 6.

- конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ согласно первому аспекту настоящего изобретения, где L является таким, как определено в предпочтительных определениях для указанной группы выше, где w равен 0 или 2 и, когда w равен 2, тогда $(AA)_w$ представлен формулой (III), где:



волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа);

R_{22} выбран из метила, бензила, изопропила, *втор*-бутила и индолилметила; и

R_{23} выбран из метила, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$ и $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$.

- В воплощениях настоящего изобретения $b+g+w$ не равно 0. В дополнительных воплощениях, $b+w$ не равно 0. В других дополнительных воплощениях, когда w не равен 0, тогда b равен 1. Кроме того, предпочтительно когда в определении конъюгата лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$, L и $(AA)_w$ являются такими, как определено в предпочтительных определениях для указанных групп выше, и X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из:

когда D конъюгирована через аминокислотную группу:

$-COO-(C_1-C_6\text{алкилен})NH-$;

$-COO-CH_2-$ (фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x)- $NH-$;

-COO-(C₁-C₆алкилен)NH-COO-CH₂-(фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x)-NH-;

-COCH₂NH-COCH₂-NH-;

-COCH₂NH-;

-COO-(C₁-C₆алкилен)S-;

-COO-(C₁-C₆алкилен)NHCO(C₁-C₆алкилен)S-; или

когда D конъюгирована через гидроксигруппу:

-CONH-(C₁-C₆алкилен)NH-;

-COO-CH₂-(фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x)-NH-;

-CONH-(C₁-C₆алкилен)NH-COO-CH₂-(фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x)-NH-;

-COCH₂NH-COCH₂-NH-;

-COCH₂NH-;

-CONH-(C₁-C₆алкилен)S-;

-CONH-(C₁-C₆алкилен)NHCO(C₁-C₆алкилен)S-; и

b равен 0 или 1, предпочтительно 1.

- конъюгат лекарственного средства формулы [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab согласно настоящему изобретению, где L и (AA)_w являются такими, как определено в предпочтительных определениях для указанных групп выше, и X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из: когда D конъюгирована через аминогруппу:

-COO-(C₂-C₄алкилен)NH-;

-COO-CH₂-фенилен-NH-, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x, выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп;

-COO-(C₂-C₄алкилен)NH-COO-CH₂-(фенилен, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями R_x, выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп)-NH-;

-COCH₂NH-COCH₂-NH-;

-COO-(C₂-C₄алкилен)S-;

-COO-(C₂-C₄алкилен)NHCO(C₁-C₃алкилен)S-; или

когда D конъюгирована через гидроксигруппу:

-CONH-(C₂-C₄алкилен)NH-;

-COO-CH₂-фенилен-NH-, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x, выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп;

-CONH-(C₂-C₄алкилен)NH-COO-CH₂-(фенилен, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями R_x, выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп)-NH-;

-COCH₂NH-COCH₂-NH-;

-CONH-(C₂-C₄алкилен)S-;

-CONH-(C₂-C₄алкилен)NHCO(C₁-C₃алкилен)S-; и

b равен 0 или 1, предпочтительно 1.

- конъюгат лекарственного средства формулы [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab согласно настоящему изобретению, где L и (AA)_w являются такими, как определено в предпочтительных определениях для указанных групп выше, и X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из:

когда D конъюгирована через аминогруппу:

-COO-CH₂-фенилен-NH-;

-COO(CH₂)₃NHCOOCH₂-фенилен-NH-;

-COO(CH₂)₃NH-;

-COO(CH₂)₃-S-;

-COO(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-; или

когда D конъюгирована через гидроксигруппу:

-COO-CH₂-фенилен-NH-

-CONH(CH₂)₃NHCOOCH₂-фенилен-NH-;

-CONH(CH₂)₃NH-;

-CONH(CH₂)₃-S-;

-CONH(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-; и

b равен 0 или 1, предпочтительно 1.

- конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению, где L, $(AA)_w$ и $(X)_b$ являются такими, как определено в предпочтительных определениях для указанных групп выше, и T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из:

-CO-(C₁-C₆алкилен)-NH-;

-CO-(C₁-C₆алкилен)-[O-(C₂-C₆алкилен)]_j-NH-;

-COO-(C₁-C₆алкилен)-[O-(C₂-C₆алкилен)]_j-NH-;

где j равен целому числу от 1 до 25, и

g равен 0 или 1.
- конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению, где L, $(AA)_w$ и $(X)_b$ являются такими, как определено в предпочтительных определениях для указанных групп выше, и T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из:

-CO-(C₁-C₄алкилен)NH-;

-CO-(C₁-C₄алкилен)-[O-(C₂-C₄алкилен)]_j-NH-;

-COO-(C₁-C₄алкилен)-[O-(C₂-C₄алкилен)]_j-NH-;

где j равен целому числу от 1 до 10; и

g равен 0 или 1.
- конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению, где L, $(AA)_w$ и $(X)_b$ являются такими, как определено в предпочтительных определениях для указанных групп выше, и T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из:

-CO-(C₁-C₄алкилен)NH-;

-CO-(C₁-C₄алкилен)-[O-(C₂-C₄алкилен)]_j-NH-;

-COO-(C₁-C₄алкилен)-[O-(C₂-C₄алкилен)]_j-NH-;

где j равен целому числу от 1 до 5; и

g равен 0 или 1.
- Предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L, $(AA)_w$, $(X)_b$ и $(T)_g$ являются такими, как определено выше, и где D представляет собой соединение формулы **(I)** или **(II)** или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир, сольват, таутомер или стереоизомер, где R₁ представляет собой CN или OH, и более предпочтительно R₁ представляет собой CN.

- Другой предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L , $(AA)_w$, $(X)_b$ и $(T)_g$ являются такими, как определено выше, и где D представляет собой соединение формулы **(I)** или **(II)** или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир, сольват, таутомер или стереоизомер, где R_2 представляет собой $C(=O)R_a$, где R_a выбран из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x , и более предпочтительно R_2 представляет собой ацетил.
- Другой предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L , $(AA)_w$, $(X)_b$ и $(T)_g$ являются такими, как определено выше, и где D представляет собой соединение формулы **(I)** или **(II)** или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир, сольват, таутомер или стереоизомер, где R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$, где R_b представляет собой замещенную или незамещенную C_1 - C_6 алкильную группу, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x , и более предпочтительно R_3 представляет собой водород или метокси. Наиболее предпочтительно R_3 представляет собой метокси.
- Другой предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L , $(AA)_w$, $(X)_b$ и $(T)_g$ являются такими, как определено выше, и где D представляет собой соединение формулы **(I)** или **(II)** или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир, сольват, таутомер или стереоизомер, где R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$, и более предпочтительно R_4 представляет собой водород или $-CH_2OH$. Наиболее предпочтительно R_4 представляет собой водород.
- Другой предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L , $(AA)_w$, $(X)_b$ и $(T)_g$ являются такими, как определено выше, и где D представляет собой соединение формулы **(I)** или **(II)** или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир, сольват, таутомер или стереоизомер, где Y представляет собой $-NH-$ или $-O-$.

- Дополнительный предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L, $(AA)_w$, $(X)_b$ и $(T)_g$ являются такими, как определено выше, и где D представляет собой соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R_1 представляет собой -CN или -OH;

R_2 представляет собой $-C(=O)R_a$, где R_a выбран из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x ;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$, где R_b представляет собой замещенную или незамещенную C_1 - C_6 алкильную группу, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x ;

R_4 представляет собой водород, $-CH_2OH$ или $-CH_2NH_2$; и

Y представляет собой -NH- или -O-.

- Дополнительный предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L, $(AA)_w$, $(X)_b$ и $(T)_g$ являются такими, как определено выше, и где D представляет собой соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R_1 представляет собой -CN или -OH;

R_2 представляет собой ацетил;

R_3 представляет собой водород или метокси, более предпочтительно метокси;

R_4 представляет собой водород или $-CH_2OH$; и

Y представляет собой -NH- или -O-.

- Дополнительный предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L, $(AA)_w$, $(X)_b$ и $(T)_g$ являются такими, как определено выше, и где D представляет собой соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R_1 представляет собой -CN;

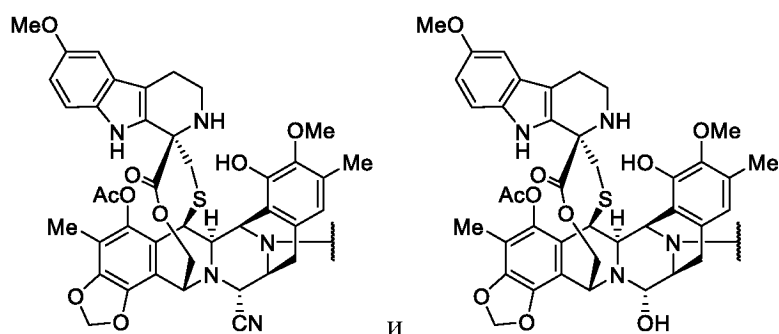
R₂ представляет собой ацетил;

R₃ представляет собой метокси;

R₄ представляет собой водород; и

Y представляет собой -NH- или -O-.

- Дополнительный предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L, (AA)_w, (X)_b и (T)_g являются такими, как определено выше, и где D выбрана из:



или их фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера; где волнистые линии означают точку ковалентного присоединения к (X)_b в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или к (T)_g в случае его присутствия или к (L).

- Дополнительный предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L, (AA)_w, (X)_b, (T)_g и D являются такими, как определено выше, и где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антигенсвязывающий пептид.
- Дополнительный предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L, (AA)_w, (X)_b, (T)_g и D являются такими, как определено выше, и группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антитело, однодоменное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
- Дополнительный предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L, (AA)_w, (X)_b, (T)_g и D являются такими, как определено выше, и группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт,

представляет собой моноклональное антитело, поликлональное антитело или биспецифическое антитело, и где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет происхождение из любых видов, предпочтительно человека, мыши или кролика.

- Дополнительный предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L, $(AA)_w$, $(X)_b$, $(T)_g$ и D являются такими, как определено выше и группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, выбранные из группы, состоящей из антитела человека, антигенсвязывающего фрагмента антитела человека, гуманизированного антитела, антигенсвязывающего фрагмента гуманизированного антитела, химерного антитела, антигенсвязывающего фрагмента химерного антитела, гликозилированного антитела и гликозилированного антигенсвязывающего фрагмента.
- Дополнительный предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L, $(AA)_w$, $(X)_b$, $(T)_g$ и D являются такими, как определено выше, и группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, где антителом или его антигенсвязывающим фрагментом является антигенсвязывающий фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Fab фрагмента, Fab' фрагмента, F(ab')₂ фрагмента и Fv фрагмента.
- Дополнительный предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L, $(AA)_w$, $(X)_b$, $(T)_g$ и D являются такими, как определено выше, и группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, где антителом или его антигенсвязывающим фрагментом является моноклональное антитело, которое иммуноспецифически связывается с антигенами раковой клетки, вирусными антигенами, антигенами клеток, которые продуцируют аутоиммунные антитела, ассоциированные с аутоиммунным заболеванием, микробными антигенами и, предпочтительно, моноклональное антитело, которое иммуноспецифически связывается с антигенами раковой клетки.

- Дополнительный предпочтительный конъюгат лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению представляет собой такой, где L, $(AA)_w$, $(X)_b$, $(T)_g$ и D являются такими, как определено здесь, и группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из Алемтузумаба, Анетумаба, Атезолизумаба, Авелумаба, Бевацизумаба, Блинатомумаба, Brentuxsимаба, Катумаксомаба, Цетуксимаба, Кольтуксимаба, Даратумумаба, Денинтузумаба, Деносумаба, Депатуксизумаба, Динутуксимаба, Дурвалумаба, Элотузумаба, Энфортумаба, Глембатумумаба, Гемтузумаба, Ибритумомаба, Индатуксимаба, Индусатумаба, Инотузумаба, Ипилимумаба, Лабетузумаба, Ладиратузумаба, Лапритуксимаба, Лифастузумаба, Лорвотузумаба, Милатузумаба, Мирветуксимаба, Наратуксимаба, Нецитумумаба, Нимотузумаба, Ниволумаба, Обинутузумаба, Офатумумаба, Оларатумаба, Панитумумаба, Пембролизумаба, Пертузумаба, Пинатузумаба, Полатузумаба, Рамуцирумаба, Ровалпитузумаба, Саситузумаба, Силтуксимаба, Сиртратумаба, Софитузумаба, Вадастуксимаба, Ворсетузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, где предпочтительно антитело выбрано из Алемтузумаба, Анетумаба, Атезолизумаба, Авелумаба, Бевацизумаба, Блинатомумаба, Brentuxsимаба, Катумаксомаба, Цетуксимаба, Даратумумаба, Денинтузумаба, Деносумаба, Депатуксизумаба, Динутуксимаба, Дурвалумаба, Элотузумаба, Энфортумаба, Глембатумумаба, Гемтузумаба, Ибритумомаба, Индатуксимаба, Индусатумаба, Инотузумаба, Ипилимумаба, Лабетузумаба, Ладиратузумаба, Лапритуксимаба, Мирветуксимаба, Наратуксимаба, Нецитумумаба, Нимотузумаба, Ниволумаба, Обинутузумаба, Офатумумаба, Оларатумаба, Панитумумаба, Пембролизумаба, Пертузумаба, Полатузумаба, Рамуцирумаба, Ровалпитузумаба, Саситузумаба, Силтуксимаба, Сиртратумаба, Вадастуксимаба, Ворсетузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, и еще более предпочтительно Алемтузумаба, Атезолизумаба, Авелумаба, Бевацизумаба, Блинатомумаба, Brentuxsимаба, Катумаксомаба, Цетуксимаба,

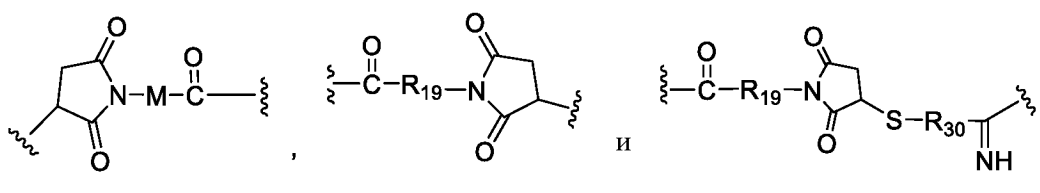
Даратумумаба, Деносумаба, Динутуксимаба, Дурвалумаба, Элотузумаба, Гемтузумаба, Ибритумомаба, Инотузумаба, Ипилимумаба, Лабетузумаба, Нецитумумаба, Нимотузумаба, Ниволумаба, Обинутузумаба, Офатумумаба, Оларатумаба, Панитумумаба, Пембролизумаба, Пертузумаба, Рамуцирумаба, Ровалпитузумаба, Силтуксимаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части. Из них, особенно предпочтительны Брентуксимаб, Гемтузумаб, Инотузумаб, Ровалпитузумаб, анти-HER2 антитело, такое как Трастузумаб, анти-CD4 антитело, анти-CD5 антитело, анти-CD13 антитело и анти-CD30 антитело или их антигенсвязывающий фрагмент или иммунологически активная часть; или антитело выбрано из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, особенно Трастузумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части.

- Особенно предпочтительные конъюгаты лекарственных средств формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ согласно настоящему изобретению включают следующие:

(а) конъюгат лекарственного средства согласно настоящему изобретению,

где:

L выбран из группы, состоящей из:



где:

волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к Ab (волнистая линия справа) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к (D) (волнистая линия слева);

R_{19} выбран из групп $-C_1-C_{12}$ алкилен-, $-O-(C_1-C_{12}$ алкилен), $-C_6-C_{12}$ арилен в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , $-C_1-C_{12}$ алкилен- C_6-C_{12} арилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более

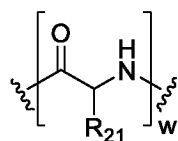
заместителями R_x , $-C_6-C_{12}$ арилен- C_1-C_{12} алкилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , $-C_5-C_{12}$ гетероцикло-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-C_1-C_{12}$ алкилен-(C_5-C_{12} гетероцикло)-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-(C_5-C_{12}$ гетероцикло)- C_1-C_{12} алкилен-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-(OCH_2CH_2)_r$ и $-CH_2-(OCH_2CH_2)_r$, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ;

R_{30} представляет собой группу $-C_1-C_6$ алкилен-;

M выбран из группы, состоящей из групп $-C_1-C_6$ алкилен-, $-C_1-C_6$ алкилен-(C_3-C_8 карбоцикло)- и фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ;

r равен целому числу в диапазоне от 1-6;

$(AA)_w$ представлен формулой (II):

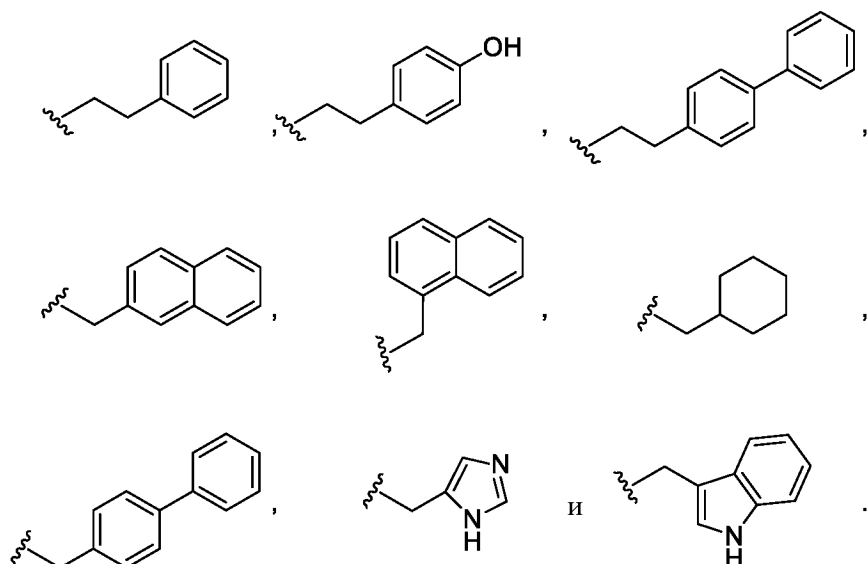


(II)

где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа);

R_{21} в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, изобутила, *втор*-бутила, бензила, *пара*-гидроксibenзила, групп $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2COOH$,

$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCHO}$,
 $(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCHO}$,
 $(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$, 2-пиридилметил-, 3-пиридилметил-, 4-пиридилметил-, фенила, циклогексила,



w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

где X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп:

когда D конъюгирована через аминогруппу: $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{NH}-$, $-\text{COO}-\text{CH}_2-(\text{фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R}_x)-\text{NH}-$, $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{NH}-\text{COO}-\text{CH}_2-(\text{фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R}_x)-\text{NH}-$, $-\text{COCH}_2\text{NH}-\text{COCH}_2\text{NH}-$, $-\text{COCH}_2\text{NH}-$, $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{S}-$, $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{S}-$; или

когда D конъюгирована через гидроксигруппу: $-\text{CONH}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{NH}-$, $-\text{COO}-\text{CH}_2-(\text{фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R}_x)-\text{NH}-$, $-\text{CONH}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{NH}-\text{COO}-\text{CH}_2-(\text{фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R}_x)-\text{NH}-$, $-\text{COCH}_2\text{NH}-\text{COCH}_2\text{NH}-$, $-\text{COCH}_2\text{NH}-$, $-\text{CONH}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{S}-$ и $-\text{CONH}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{S}-$;

b равен 0 или 1, предпочтительно 1;

где T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{NH}-$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{NH}-[\text{O}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкилен})]_j\text{NH}-$ и $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{NH}-[\text{O}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкилен})]_j\text{NH}-$, где j равен целому числу от 1 до 25;

g равен 0 или 1;

D представляет собой группировку лекарственного средства формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера, где:

R₂ представляет собой C(=O)R_a, где R_a выбран из водорода и замещенного или незамещенного C₁-C₆алкила, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x;

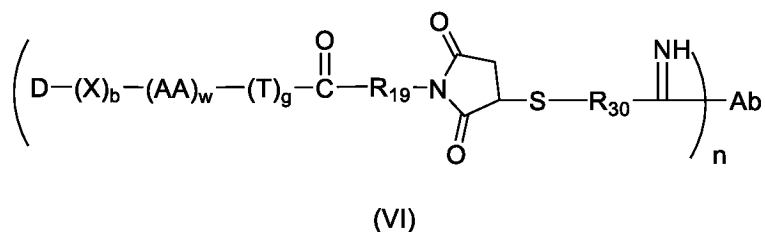
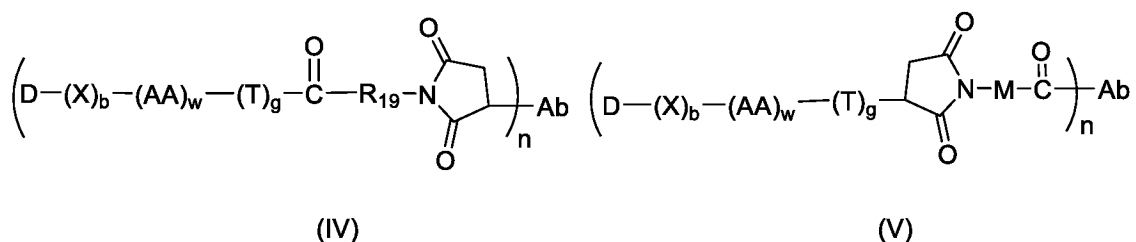
R₃ представляет собой водород или группу -OR_b, где R_b представляет собой замещенную или незамещенную C₁-C₆алкильную группу, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x;

R₄ выбран из водорода, -CH₂OH и -CH₂NH₂;

группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и выбрана из группы, состоящей из антитела человека, антигенсвязывающего фрагмента антитела человека, гуманизированного антитела, антигенсвязывающего фрагмента гуманизированного антитела, химерного антитела, антигенсвязывающего фрагмента химерного антитела, гликозилированного антитела и гликозилированного антигенсвязывающего фрагмента; и

n представляет собой отношение группы [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-] к группировке Ab, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 1 до 12.

(b) конъюгат лекарственного средства согласно настоящему изобретению, выбранный из формул (IV), (V) и (VI):



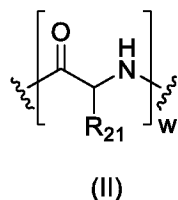
где:

R_{19} выбран из групп $-C_1-C_8$ алкилен-, $-O-(C_1-C_8$ алкилен), $-C_1-C_8$ алкилен- C_6-C_{12} арилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , и $-C_6-C_{12}$ арилен- C_1-C_8 алкилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ;

R_{30} представляет собой группу $-C_2-C_4$ алкилен-;

M выбран из группы, состоящей из групп $-C_1-C_3$ алкилен- и $-C_1-C_3$ алкилен- $(C_5-C_7$ карбоцикло)-;

$(AA)_w$ представлен формулой (II)



где:

волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа);

R_{21} в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, *втор*-бутила, бензила, индолилметила, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ и $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$;

w равен целому числу от 0 до 6;

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из:

когда D конъюгирована через аминогруппу: $-COO-(C_2-C_4$ алкилен) $NH-$, $-COO-CH_2$ -фенилен- $NH-$, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, $-COO-(C_2-C_4$ алкилен) $NH-COO-CH_2$ -(фенилен, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп)- $NH-$, -

$\text{COCH}_2\text{NH-COCH}_2\text{-NH-}$, $-\text{COO}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{S-}$ и $-\text{COO}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкилен})\text{S-}$; или

когда D конъюгирована через гидроксигруппу: $-\text{CONH}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{NH-}$, $-\text{COO-CH}_2\text{-фенилен-NH-}$, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, $-\text{CONH}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{NH-COO-CH}_2\text{-(фенилен, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями } \text{R}_x, \text{ выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп)-NH-}$, $-\text{COCH}_2\text{NH-COCH}_2\text{-NH-}$, $-\text{CONH}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{S-}$ и $-\text{CONH}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкилен})\text{S-}$;

b равен 0 или 1, предпочтительно 1;

где T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{-NH-}$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{-[O}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{]}_j\text{-NH-}$ и $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{-[O}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{]}_j\text{-NH-}$, где j равен целому числу от 1 до 10;

g равен 0 или 1;

D представляет собой группировку лекарственного средства формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера, где:

R_2 представляет собой ацетил;

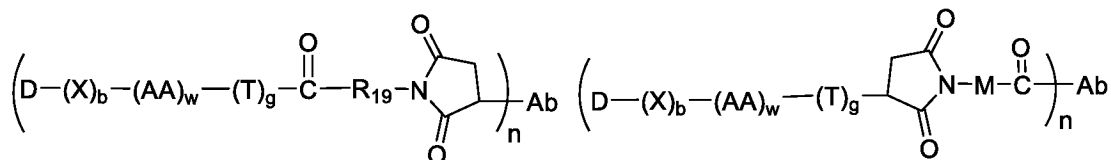
R_3 представляет собой водород или метокси, предпочтительно R_3 представляет собой метокси;

R_4 представляет собой водород или $-\text{CH}_2\text{OH}$, предпочтительно R_4 представляет собой водород;

группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, где антителом или его антигенсвязывающим фрагментом является моноклональное антитело, которое иммуноспецифически связывается с антигенами раковой клетки, вирусными антигенами, антигенами клеток, которые продуцируют аутоиммунные антитела, ассоциированные с аутоиммунным заболеванием, микробными антигенами, и предпочтительно, моноклональное антитело, которое иммуноспецифически связывается с антигенами раковой клетки; и

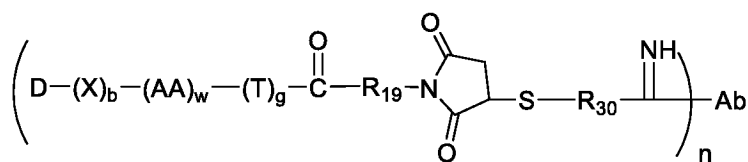
n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, где L является таким, как определено в формулах (IV), (V) или (VI), к группировке Ab, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 3 до 8.

(с) конъюгат лекарственного средства согласно настоящему изобретению, выбранный из формул (IV), (V) и (VI):



(IV)

(V)



(VI)

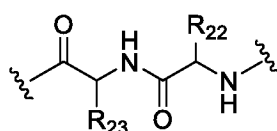
где:

R_{19} выбран из групп - C_1 - C_6 алкилен-, -фенилен- C_1 - C_6 алкилен-, где группа фенилен может быть возможно замещена одним или более заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке в углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, арильных групп, имеющих от 6 до 12 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, и предпочтительно R_{19} представляет собой C_1 - C_6 алкиленовую группу;

R_{30} представляет собой группу - C_2 - C_4 алкилен-;

M представляет собой - C_1 - C_3 алкилен-(C_5 - C_7 карбоцикло)-;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда $(AA)_w$ представлен формулой (III):



(III)

где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа);

R_{22} выбран из метила, бензила, изопропила, *втор*-бутила и индолилметила;

R_{23} выбран из метила, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$ и $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$;

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из групп $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})NH-$, $-COO-CH_2\text{-фенилен-NH-}$, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})NH-COO-CH_2\text{-(фенилен, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями } R_x, \text{ выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп или цианогрупп)-NH-}$, $-COCH_2NH-COCH_2NH-$, $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})S-$ и $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})NHCO(C_1-C_3\text{алкилен})S-$;

b равен 0 или 1, предпочтительно 1;

где T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-NH-$, $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_j-NH-$ и $-COO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_j-NH-$, где j равен целому числу от 1 до 5;

g равен 0 или 1;

D представляет собой группировку лекарственного средства формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера, где:

R_1 представляет собой CN;

R_2 представляет собой ацетил;

R_3 представляет собой метокси;

R_4 представляет собой водород;

Y представляет собой $-NH-$ или $-O-$;

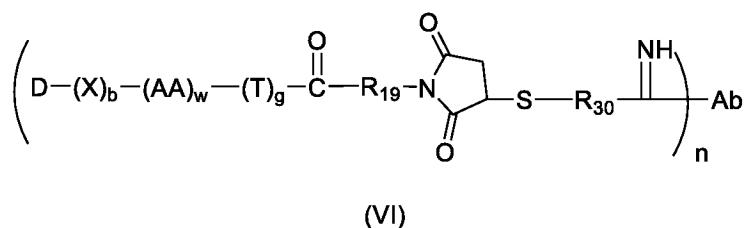
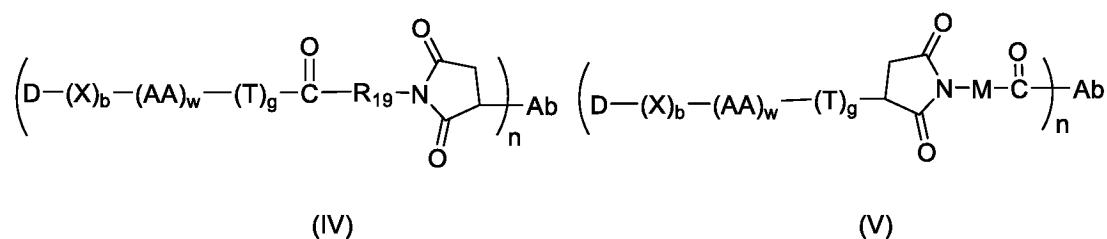
группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой моноклональное антитело, выбранное из группы, состоящей из Алемтузумаба, Анетумаба, Атезолизумаба, Авелумаба, Бевацизумаба, Блинатомумаба, Брентуксимаба, Катумаксумаба, Цетуксимаба, Кольтуксимаба, Даратумумаба, Денинтузумаба, Деносумаба, Депатуксизумаба, Динутуксимаба, Дурвалумаба,

Элотузумаба, Энфортумаба, Глембатумумаба, Гемтузумаба, Ибритумомаба, Индатуксимаба, Индусатумаба, Инотузумаба, Ипилимумаба, Лабетузумаба, Ладиратузумаба, Лапритуксимаба, Лифастузумаба, Лорвотузумаба, Милатузумаба, Мирветуксимаба, Наратуксимаба, Нецитумумаба, Нимотузумаба, Ниволумаба, Обинутузумаба, Офатумумаба, Оларатумаба, Панитумумаба, Пембролизумаба, Пертузумаба, Пинатузумаба, Полатузумаба, Рамуцирумаба, Ровалпитузумаба, Саситузумаба, Силтуксимаба, Сиртратумаба, Софитузумаба, Вадастуксимаба, Ворсетузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, где предпочтительно антитело выбрано из Алемтузумаба, Анетумаба, Атезолизумаба, Авелумаба, Бевацизумаба, Блинатомумаба, Брентуксимаба, Катумаксомаба, Цетуксимаба, Даратумумаба, Денинтузумаба, Деносумаба, Депатуксизумаба, Динутуксимаба, Дурвалумаба, Элотузумаба, Энфортумаба, Глембатумумаба, Гемтузумаба, Ибритумомаба, Индатуксимаба, Индусатумаба, Инотузумаба, Ипилимумаба, Лабетузумаба, Ладиратузумаба, Лапритуксимаба, Мирветуксимаба, Наратуксимаба, Нецитумумаба, Нимотузумаба, Ниволумаба, Обинутузумаба, Офатумумаба, Оларатумаба, Панитумумаба, Пембролизумаба, Пертузумаба, Полатузумаба, Рамуцирумаба, Ровалпитузумаба, Саситузумаба, Силтуксимаба, Сиртратумаба, Вадастуксимаба, Ворсетузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, и еще более предпочтительно Алемтузумаба, Атезолизумаба, Авелумаба, Бевацизумаба, Блинатомумаба, Брентуксимаба, Катумаксомаба, Цетуксимаба, Даратумумаба, Деносумаба, Динутуксимаба, Дурвалумаба, Элотузумаба, Гемтузумаба, Ибритумомаба, Инотузумаба, Ипилимумаба, Лабетузумаба, Нецитумумаба, Нимотузумаба, Ниволумаба, Обинутузумаба, Офатумумаба, Оларатумаба, Панитумумаба, Пембролизумаба, Пертузумаба, Рамуцирумаба, Ровалпитузумаба, Силтуксимаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части. Из них, особенно предпочтительны Брентуксимаб, Гемтузумаб, Инотузумаб, Ровалпитузумаб, анти-HER2 антитело, такое как Трастузумаб, анти-CD4 антитело, анти-CD5 антитело, анти-CD13 антитело и анти-CD30 антитело или их

антигенсвязывающий фрагмент или иммунологически активная часть; или антитело выбрано из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, особенно Трастузумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части; и

n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, где L является таким, как определено в формулах (IV), (V) или (VI), к группировке Ab, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 3 до 5.

(d) Конъюгат лекарственного средства согласно настоящему изобретению, выбранный из формул (IV), (V) и (VI):



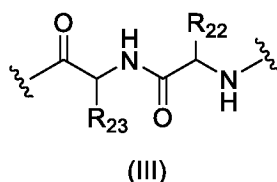
где:

R₁₉ представляет собой -C₂-C₆алкилен-;

R₃₀ представляет собой -C₂-C₄алкилен-;

M представляет собой -C₁-C₃алкилен-(C₅-C₇карбоцикло)-;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда (AA)_w представлен формулой (III):



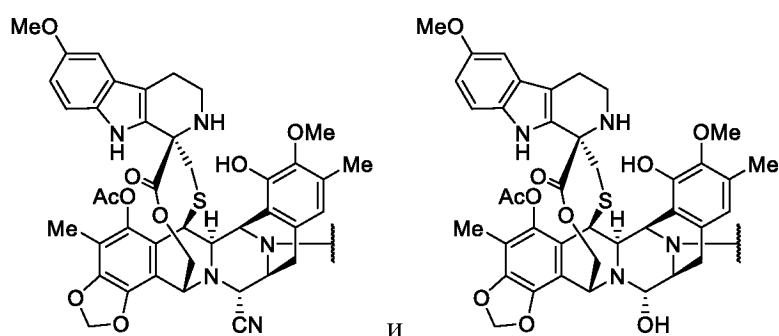
где R₂₂ представляет собой изопропил, R₂₃ выбран из метила и -(CH₂)₃NHCONH₂, где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к (X)_b в случае его присутствия, или к группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к (T)_g в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа);

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из групп $-\text{COO}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{NH}-$, $-\text{COO}-\text{CH}_2\text{-фенилен}-\text{NH}-$, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, $-\text{COO}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{NH}-\text{COO}-\text{CH}_2\text{-(фенилен, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями } \text{R}_x, \text{ выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп)-NH-}$, $-\text{COCH}_2\text{NH}-\text{COCH}_2\text{-NH-}$, $-\text{COO}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{S-}$ и $-\text{COO}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкилен})\text{S-}$;

b равен 0 или 1, предпочтительно 1; где T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{-NH-}$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{-[O}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{]}_j\text{-NH-}$ и $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{-[O}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{]}_j\text{-NH-}$, где j равен целому числу от 1 до 5;

g равен 0 или 1;

D представляет собой группировку лекарственного средства, выбранную из:



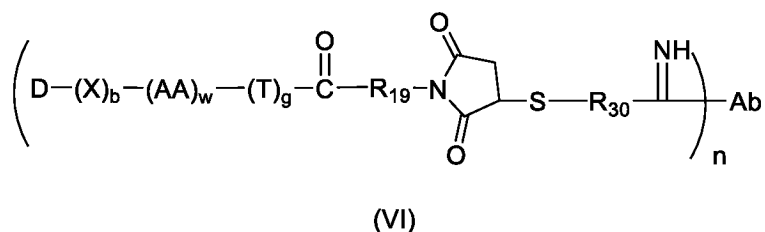
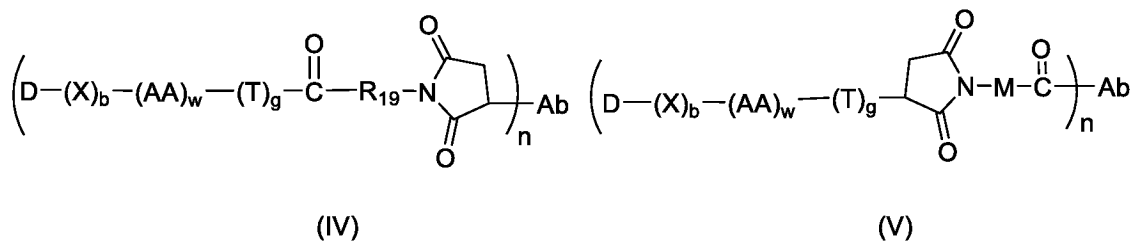
или их фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера; где волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(X)_b$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к (L);

группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, выбрана из Брентуксимаба, Гемтузумаба, Инотузумаба, Ровалпитузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, и более предпочтительно она выбрана из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего

фрагмента или иммунологически активной части, особенно Трастузумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части; и

n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, где L является таким, как определено в формулах (IV), (V) или (VI), к группировке Ab, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 3 до 5.

(e) Конъюгат лекарственного средства согласно настоящему изобретению, выбранный из формул (IV), (V) и (VI):



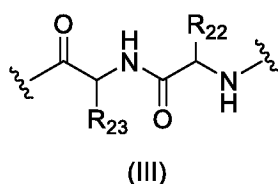
где:

R₁₉ представляет собой -C₂-C₆алкилен-;

R₃₀ представляет собой -C₂-C₄алкилен-;

M представляет собой -C₁-C₃алкилен-(C₅-C₇карбоцикло)-;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда (AA)_w представлен формулой (III):



где R₂₂ представляет собой изопропил, R₂₃ выбран из метила и -(CH₂)₃NHCONH₂, и волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к (X)_b в случае его присутствия, или к группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к (T)_g в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа);

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из групп -COO-(C₂-C₄алкилен)NH-, -COO-CH₂-фенилен-NH-, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x, выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп,

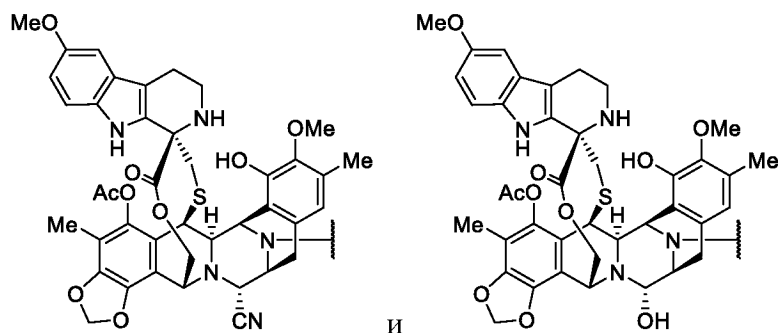
имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, $-\text{COO}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{NH-COO-CH}_2\text{-(фенилен)}$, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп)- NH- , $-\text{COCH}_2\text{NH-COCH}_2\text{-NH-}$, $-\text{COO}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{S-}$ и $-\text{COO}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкилен})\text{S-}$;

b равен 0 или 1, предпочтительно 1;

где T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{-NH-}$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{-[O}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{]}_j\text{-NH-}$ и $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{-[O}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{]}_j\text{-NH-}$, где j равен целому числу от 1 до 5;

g равен 0 или 1;

D представляет собой группировку лекарственного средства, выбранную из:

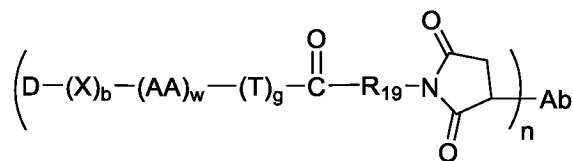


или их фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера; где волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(X)_b$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к (L) ;

группировка Ab , содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, выбрана из Брентуксимаба, Гемтузумаба, Инотузумаба, Ровалпитузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, и более предпочтительно она выбрана из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, особенно Трастузумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части; и

n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, где L является таким, как определено в формулах (IV), (V) или (VI), к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 3 до 5.

(f) Конъюгат лекарственного средства согласно настоящему изобретению формулы (IV):

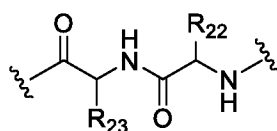


(IV)

где:

R_{19} представляет собой C_2 - C_5 алкилен-;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда $(AA)_w$ представлен формулой (III):



(III)

где R_{22} представляет собой изопропил, R_{23} выбран из метила и $-(CH_2)_3NHCONH_2$, и волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа); и

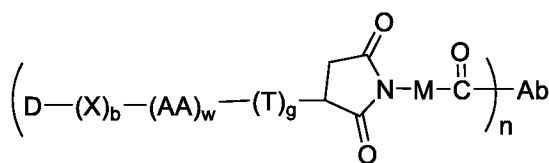
X представляет собой группу $-COOCH_2$ -фенилен- NH ;

b равен 1;

T представляет собой удлиняющую группу формулы $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_4-NH$;

g равен 0 или 1;

или формулы (V)



(V)

где M представляет собой -метил-циклогексил-;

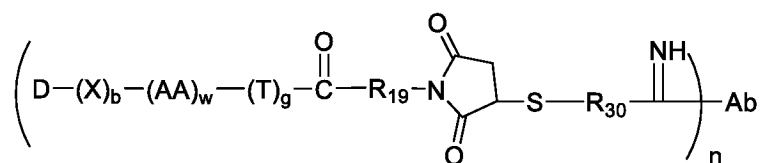
b равен 1;

w равен 0;

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из $-(CH_2)_3S$ - и $-(CH_2)_3NHCO(CH_2)_2S$;

g равен 0;

или формулы (VI)

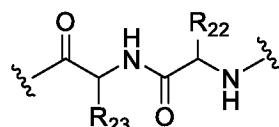


(VI)

где R_{19} представляет собой $-C_2-C_5$ алкилен-;

R_{30} представляет собой $-C_3$ алкилен-;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда $(AA)_w$ представлен формулой (III):



(III)

где R_{22} представляет собой изопропил, R_{23} выбран из метила и $-(CH_2)_3NHCONH_2$, и волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа); и

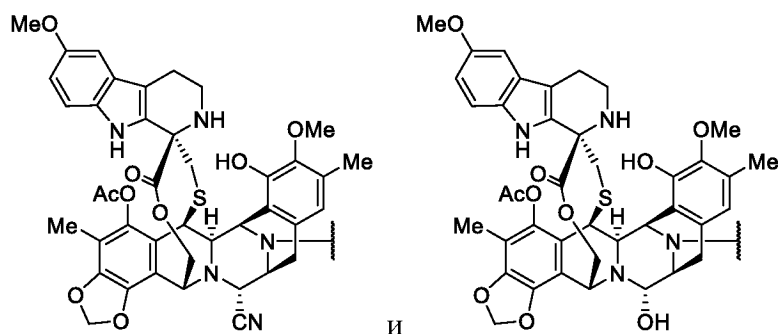
X представляет собой группу $-COOCH_2$ -фенилен- NH ;

b равен 1;

T представляет собой удлиняющую группу формулы $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_4-NH-$;

g равен 0 или 1;

D представляет собой группировку лекарственного средства, выбранную из:



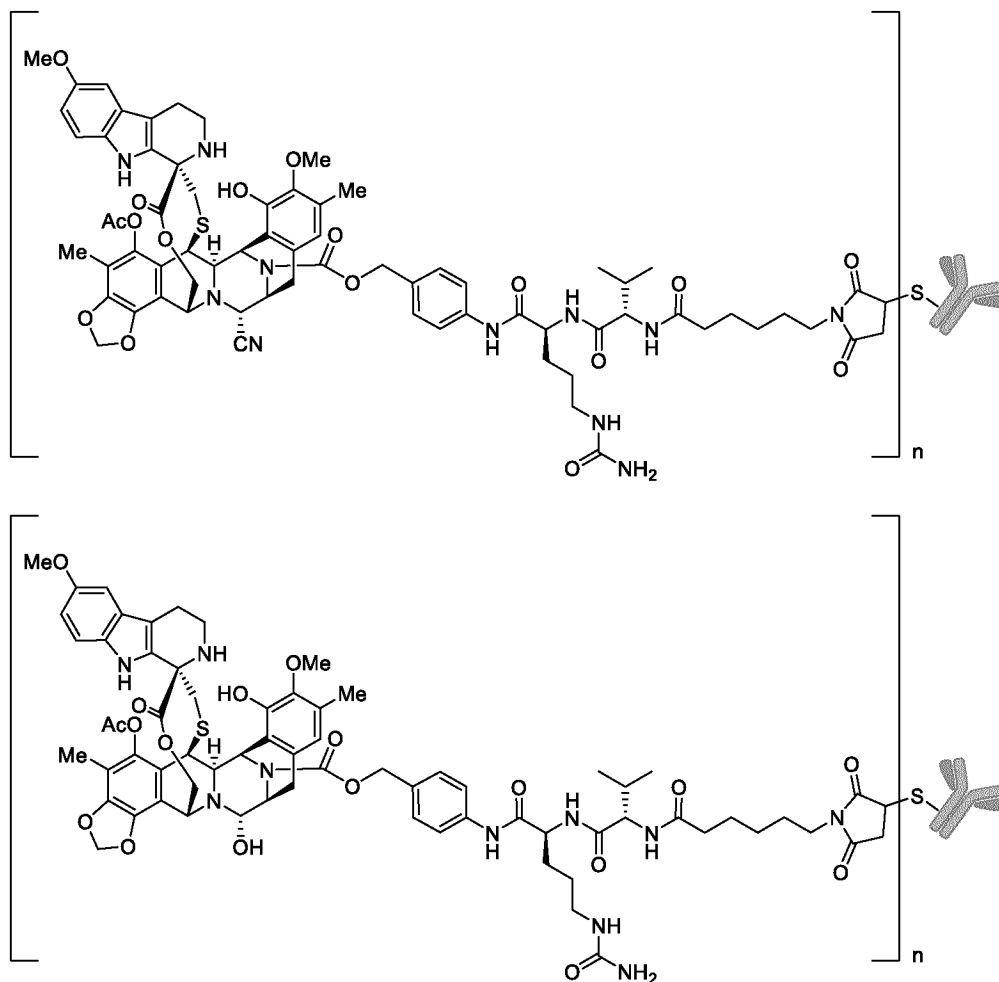
или их фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера; где волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(X)_b$;

группировка Ab , содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой Брентуксимаб, Гемтузумаб, Инотузумаб, Ровалпитузумаб, анти-

HER2 антитело, такое как Трастузумаб, анти-CD4 антитело, анти-CD5 антитело, анти-CD13 антитело и анти-CD30 антитело или их антигенсвязывающий фрагмент или иммунологически активную часть, и более предпочтительно она выбрана из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антител или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, особенно Трастузумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части; и

n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, где L является таким, как определено в формуле (IV), к группировке Ab, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 3 до 5, и предпочтительно равен 4.

g) конъюгат антитело-лекарственное средство согласно настоящему изобретению, выбранный из группы, состоящей из:

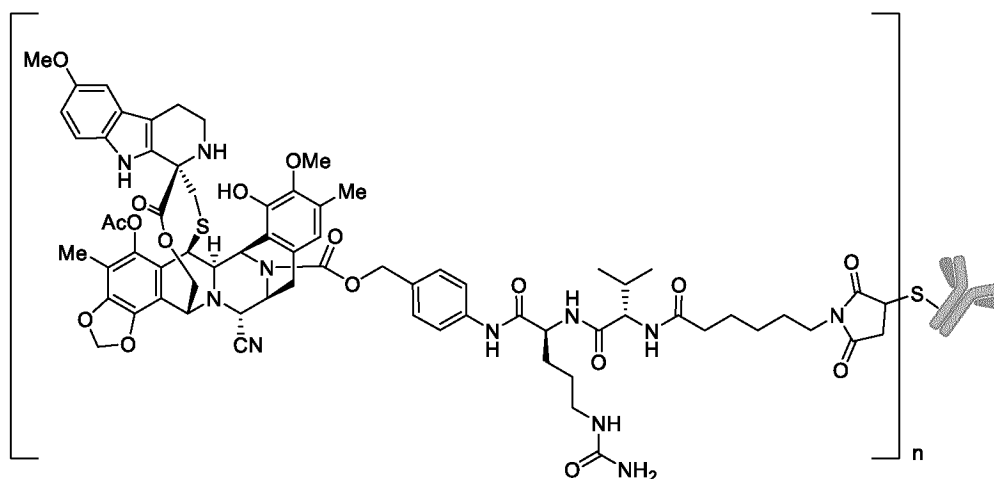


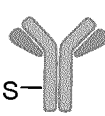
COC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C3C(=C2)C(=C4C(=C3)C(=C5C(=C4)C(=C6C(=C5)C(=C7C(=C6)C(=C8C(=C7)C(=C9C(=C8)C(=C10C(=C9)C(=C11C(=C10)C(=C12C(=C11)C(=C13C(=C12)C(=C14C(=C13)C(=C15C(=C14)C(=C16C(=C15)C(=C17C(=C16)C(=C18C(=C17)C(=C19C(=C18)C(=C20C(=C19)C(=C21C(=C20)C(=C22C(=C21)C(=C23C(=C22)C(=C24C(=C23)C(=C25C(=C24)C(=C26C(=C25)C(=C27C(=C26)C(=C28C(=C27)C(=C29C(=C28)C(=C30C(=C29)C(=C31C(=C30)C(=C32C(=C31)C(=C33C(=C32)C(=C34C(=C33)C(=C35C(=C34)C(=C36C(=C35)C(=C37C(=C36)C(=C38C(=C37)C(=C39C(=C38)C(=C40C(=C39)C(=C41C(=C40)C(=C42C(=C41)C(=C43C(=C42)C(=C44C(=C43)C(=C45C(=C44)C(=C46C(=C45)C(=C47C(=C46)C(=C48C(=C47)C(=C49C(=C48)C(=C50C(=C49)C(=C51C(=C50)C(=C52C(=C51)C(=C53C(=C52)C(=C54C(=C53)C(=C55C(=C54)C(=C56C(=C55)C(=C57C(=C56)C(=C58C(=C57)C(=C59C(=C58)C(=C60C(=C59)C(=C61C(=C60)C(=C62C(=C61)C(=C63C(=C62)C(=C64C(=C63)C(=C65C(=C64)C(=C66C(=C65)C(=C67C(=C66)C(=C68C(=C67)C(=C69C(=C68)C(=C70C(=C69)C(=C71C(=C70)C(=C72C(=C71)C(=C73C(=C72)C(=C74C(=C73)C(=C75C(=C74)C(=C76C(=C75)C(=C77C(=C76)C(=C78C(=C77)C(=C79C(=C78)C(=C80C(=C79)C(=C81C(=C80)C(=C82C(=C81)C(=C83C(=C82)C(=C84C(=C83)C(=C85C(=C84)C(=C86C(=C85)C(=C87C(=C86)C(=C88C(=C87)C(=C89C(=C88)C(=C90C(=C89)C(=C91C(=C90)C(=C92C(=C91)C(=C93C(=C92)C(=C94C(=C93)C(=C95C(=C94)C(=C96C(=C95)C(=C97C(=C96)C(=C98C(=C97)C(=C99C(=C98)C(=C100C(=C99)C(=C101C(=C100)C(=C102C(=C101)C(=C103C(=C102)C(=C104C(=C103)C(=C105C(=C104)C(=C106C(=C105)C(=C107C(=C106)C(=C108C(=C107)C(=C109C(=C108)C(=C110C(=C109)C(=C111C(=C110)C(=C112C(=C111)C(=C113C(=C112)C(=C114C(=C113)C(=C115C(=C114)C(=C116C(=C115)C(=C117C(=C116)C(=C118C(=C117)C(=C119C(=C118)C(=C120C(=C119)C(=C121C(=C120)C(=C122C(=C121)C(=C123C(=C122)C(=C124C(=C123)C(=C125C(=C124)C(=C126C(=C125)C(=C127C(=C126)C(=C128C(=C127)C(=C129C(=C128)C(=C130C(=C129)C(=C131C(=C130)C(=C132C(=C131)C(=C133C(=C132)C(=C134C(=C133)C(=C135C(=C134)C(=C136C(=C135)C(=C137C(=C136)C(=C138C(=C137)C(=C139C(=C138)C(=C140C(=C139)C(=C141C(=C140)C(=C142C(=C141)C(=C143C(=C142)C(=C144C(=C143)C(=C145C(=C144)C(=C146C(=C145)C(=C147C(=C146)C(=C148C(=C147)C(=C149C(=C148)C(=C150C(=C149)C(=C151C(=C150)C(=C152C(=C151)C(=C153C(=C152)C(=C154C(=C153)C(=C155C(=C154)C(=C156C(=C155)C(=C157C(=C156)C(=C158C(=C157)C(=C159C(=C158)C(=C160C(=C159)C(=C161C(=C160)C(=C162C(=C161)C(=C163C(=C162)C(=C164C(=C163)C(=C165C(=C164)C(=C166C(=C165)C(=C167C(=C166)C(=C168C(=C167)C(=C169C(=C168)C(=C170C(=C169)C(=C171C(=C170)C(=C172C(=C171)C(=C173C(=C172)C(=C174C(=C173)C(=C175C(=C174)C(=C176C(=C175)C(=C177C(=C176)C(=C178C(=C177)C(=C179C(=C178)C(=C180C(=C179)C(=C181C(=C180)C(=C182C(=C181)C(=C183C(=C182)C(=C184C(=C183)C(=C185C(=C184)C(=C186C(=C185)C(=C187C(=C186)C(=C188C(=C187)C(=C189C(=C188)C(=C190C(=C189)C(=C191C(=C190)C(=C192C(=C191)C(=C193C(=C192)C(=C194C(=C193)C(=C195C(=C194)C(=C196C(=C195)C(=C197C(=C196)C(=C198C(=C197)C(=C199C(=C198)C(=C200C(=C199)C(=C201C(=C200)C(=C202C(=C201)C(=C203C(=C202)C(=C204C(=C203)C(=C205C(=C204)C(=C206C(=C205)C(=C207C(=C206)C(=C208C(=C207)C(=C209C(=C208)C(=C210C(=C209)C(=C211C(=C210)C(=C212C(=C211)C(=C213C(=C212)C(=C214C(=C213)C(=C215C(=C214)C(=C216C(=C215)C(=C217C(=C216)C(=C218C(=C217)C(=C219C(=C218)C(=C220C(=C219)C(=C221C(=C220)C(=C222C(=C221)C(=C223C(=C222)C(=C224C(=C223)C(=C225C(=C224)C(=C226C(=C225)C(=C227C(=C226)C(=C228C(=C227)C(=C229C(=C228)C(=C230C(=C229)C(=C231C(=C230)C(=C232C(=C231)C(=C233C(=C232)C(=C234C(=C233)C(=C235C(=C234)C(=C236C(=C235)C(=C237C(=C236)C(=C238C(=C237)C(=C239C(=C238)C(=C240C(=C239)C(=C241C(=C240)C(=C242C(=C241)C(=C243C(=C242)C(=C244C(=C243)C(=C245C(=C244)C(=C246C(=C245)C(=C247C(=C246)C(=C248C(=C247)C(=C249C(=C248)C(=C250C(=C249)C(=C251C(=C250)C(=C252C(=C251)C(=C253C(=C252)C(=C254C(=C253)C(=C255C(=C254)C(=C256C(=C255)C(=C257C(=C256)C(=C258C(=C257)C(=C259C(=C258)C(=C260C(=C259)C(=C261C(=C260)C(=C262C(=C261)C(=C263C(=C262)C(=C264C(=C263)C(=C265C(=C264)C(=C266C(=C265)C(=C267C(=C266)C(=C268C(=C267)C(=C269C(=C268)C(=C270C(=C269)C(=C271C(=C270)C(=C272C(=C271)C(=C273C(=C272)C(=C274C(=C273)C(=C275C(=C274)C(=C276C(=C275)C(=C277C(=C276)C(=C278C(=C277)C(=C279C(=C278)C(=C280C(=C279)C(=C281C(=C280)C(=C282C(=C281)C(=C283C(=C282)C(=C284C(=C283)C(=C285C(=C284)C(=C286C(=C285)C(=C287C(=C286)C(=C288C(=C287)C(=

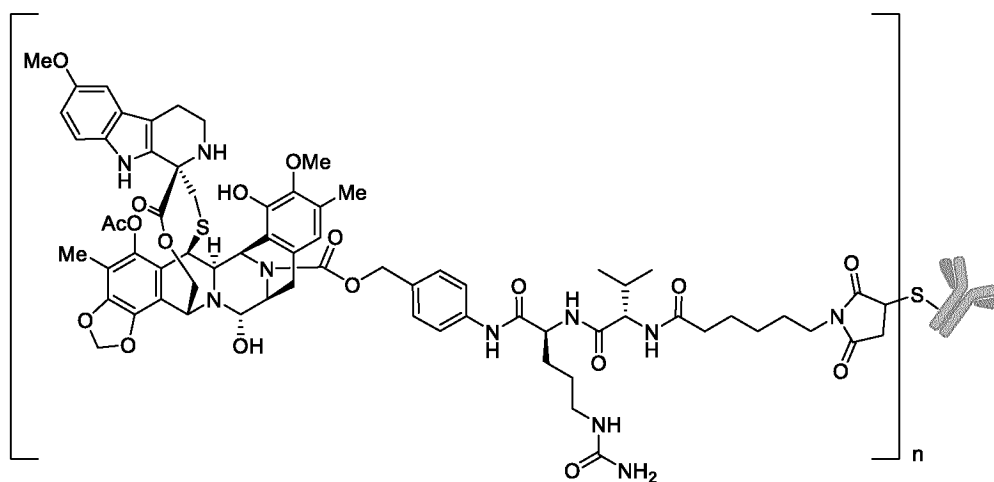
A diagram of a Y-shaped chromosome. The label 'S' is positioned to the left of the chromosome, with a horizontal line pointing to the left arm of the Y.

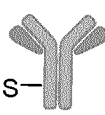
HN-

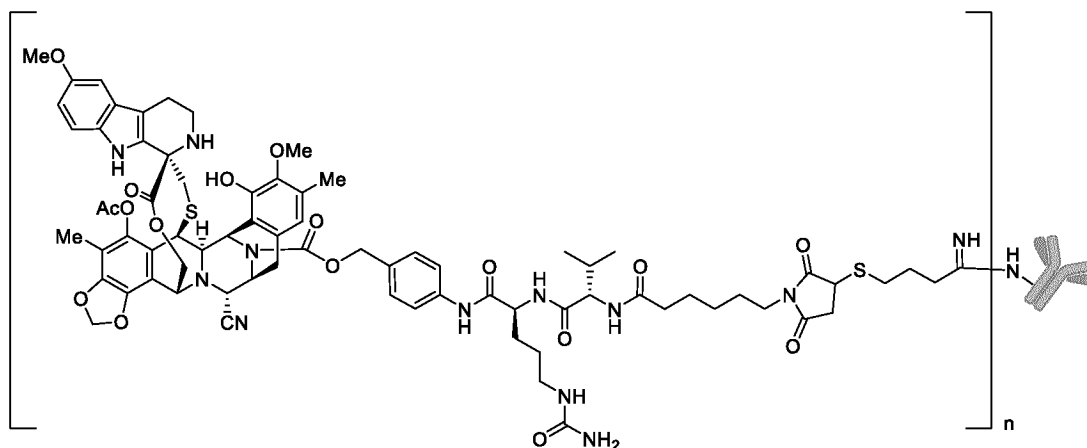
Более предпочтительно конъюгат антитело-лекарственное средство выбран из группы, состоящей из:

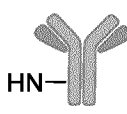


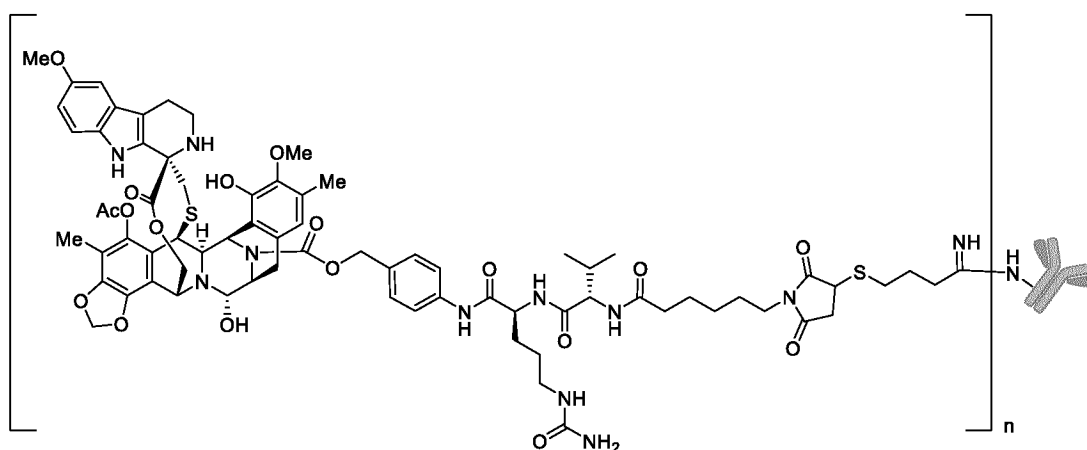
где n равен от 2 до 6, более предпочтительно 3, 4 или 5, и  выбран из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, более предпочтительно Трастузумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части,



где n равен от 2 до 6, более предпочтительно 3, 4 или 5, и  выбран из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, более предпочтительно Трастузумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части,



где n равен от 2 до 6, более предпочтительно 3, 4 или 5, и  выбран из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, более предпочтительно Трастузумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части,



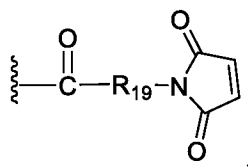
где n равен от 2 до 6, более предпочтительно 3, 4 или 5, и  выбран из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, более предпочтительно Трастузумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части.

Особенно предпочтительно, конъюгаты антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению должны быть в выделенной или очищенной форме.

Предпочтительные соединения формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ или формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$ по настоящему изобретению включают:

- соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ или формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, где каждый из D , X , AA , T , L_1 , b , g и w является таким, как определено здесь в настоящем изобретении; но дополнительно, где, если соединение представляет собой соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, то $b+w+g \neq 0$.
- соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ или формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$ согласно настоящему изобретению, где:

L_1 представляет собой линкер формулы:



где:

волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(T)_g$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к D ;

R_{19} выбран из групп $-C_1-C_{12}$ алкилен-, $-O-(C_1-C_{12}$ алкилен), $-C_6-C_{12}$ арилен в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , $-C_1-C_{12}$ алкилен- C_6-C_{12} арилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , $-C_6-C_{12}$ арилен- C_1-C_{12} алкилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , $-C_5-C_{12}$ гетероцикло-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-C_1-C_{12}$ алкилен-(C_5-C_{12} гетероцикло)-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-(C_5-C_{12}$ гетероцикло)- C_1-C_{12} алкилен-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-(OCH_2CH_2)_l$ - и $-CH_2-(OCH_2CH_2)_l$ -, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по

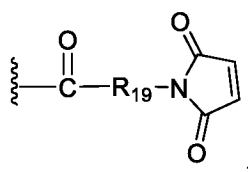
себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ;

g равен целому числу в диапазоне от 1-6; и

каждый из D , R_x , X , AA , T , b , g и w является таким, как определено в настоящем изобретении; но где, если соединение представляет собой соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, то $b+w+g \neq 0$.

- соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ или формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$ согласно настоящему изобретению, где:

L_1 представляет собой линкер формулы:

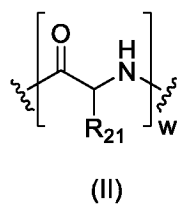


где:

волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(T)_g$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к D ;

R_{19} выбран из групп $-C_1-C_8$ алкилен-, $-O-(C_1-C_8$ алкилен), $-C_1-C_8$ алкилен- C_6-C_{12} арилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , и $-C_6-C_{12}$ арилен- C_1-C_8 алкилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ;

$(AA)_w$ представлен формулой (II):



где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$, в случае его присутствия, или к D (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или L_1 , или к атому водорода (волнистая линия справа);

где R_{21} в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, *втор*-бутила, бензила, индолилметила, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ и $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, и w равен целому числу от 0 до 6;

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из:

когда D конъюгирована через аминогруппу: $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})NH-$, $-COO-CH_2\text{-фенилен-NH-}$, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})NH-COO-CH_2\text{-(фенилен)}$, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп)- $NH-$, $-COCH_2NH-COCH_2-NH-$, $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})S-$ и $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})-NHCO(C_1-C_3\text{алкилен})S-$; или

когда D конъюгирована через гидроксигруппу: $-CONH-(C_2-C_4\text{алкилен})NH-$, $-COO-CH_2\text{-фенилен-NH-}$, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, $-CONH-(C_2-C_4\text{алкилен})NH-COO-CH_2\text{-(фенилен)}$, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп)- $NH-$, $-COCH_2NH-COCH_2-NH-$, $-CONH-(C_2-C_4\text{алкилен})S-$ и $-CONH-(C_2-C_4\text{алкилен})NHCO(C_1-C_3\text{алкилен})S-$;

T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-NH-$; $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_j-NH-$ и $-COO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_j-NH-$, где j равен целому числу от 1 до 10;

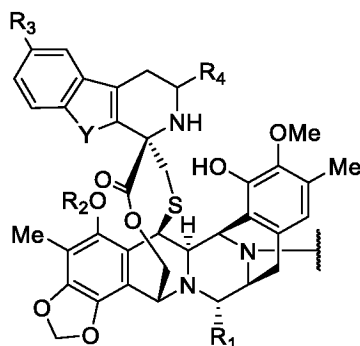
b равен 0 или 1;

g равен 0 или 1;

где, если соединение представляет собой соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, то $b+w+g \neq 0$; и

D представляет собой группировку лекарственного средства формулы (I); и она ковалентно присоединена через гидроксигруппу или аминогруппу; или

представляет собой группировку лекарственного средства формулы **(IIH)** или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера, где:



(IIH),

где волнистая линия в **(IIH)** означает точку ковалентного присоединения к $(X)_b$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к L_1 ;

R_1 представляет собой -OH или -CN;

R_2 представляет собой группу -C(=O) R_a , где R_a выбран из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x ;

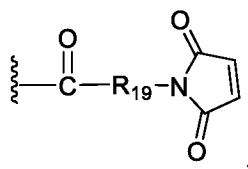
R_3 представляет собой водород или группу -OR_b, где R_b представляет собой замещенную или незамещенную C_1 - C_6 алкильную группу, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x ;

R_4 выбран из водорода, -CH₂OH и -CH₂NH₂; и

Y представляет собой -NH- или -O-.

- соединение формулы D- $(X)_b$ -(AA)_w-(T)_g-L₁ или формулы D- $(X)_b$ -(AA)_w-(T)_g-H согласно настоящему изобретению, где:

L₁ представляет собой группу формулы:

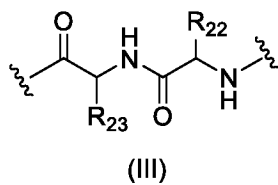


где:

волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(T)_g$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к D;

R_{19} выбран из групп -C₁-C₆алкилен-, фенилен-C₁-C₆алкилен-, где группа фенилен может быть возможно замещена одним или более заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке в углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, арильных групп, имеющих от 6 до 12 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, и предпочтительно R_{19} представляет собой C₁-C₆алкиленовую группу;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда $(AA)_w$ представлен формулой (III):



где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к X (волнистая линия слева) и к (T)_g в случае его присутствия, или L₁, или к атому водорода (волнистая линия справа);

R_{22} выбран из метила, бензила, изопропила, *втор*-бутила и индолилметила;

R_{23} выбран из метила, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHCONH₂ и -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂;

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из:

когда D конъюгирована через аминогруппу: -COO-CH₂-фенилен-NH-, -COO(CH₂)₃NHCOO-CH₂-фенилен-NH-, -COO-(CH₂)₃NH-, -COO(CH₂)₃-S- и -COO-(CH₂)₃NHCO-(CH₂)₂S-, или

когда D конъюгирована через гидроксигруппу: -COO-CH₂-фенилен-NH-, -CONH(CH₂)₃NHCOOCH₂-фенилен-NH-, -CONH(CH₂)₃NH-, -CONH(CH₂)₃-S- и -CONH(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-;

где T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп -CO-(C₁-C₄алкилен)-NH-, -CO-(C₁-C₄алкилен)-[O-(C₂-C₄алкилен)]_j-NH- и -COO-(C₁-C₄алкилен)-[O-(C₂-C₄алкилен)]_j-NH-, где j равен целому числу от 1 до 5;

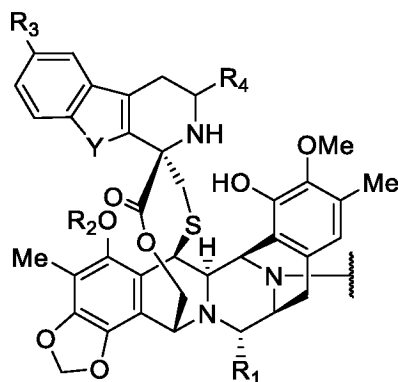
b равен 0 или 1;

g равен 0 или 1;

где, если соединение представляет собой соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, то $b+w+g \neq 0$; и

D представляет собой группировку лекарственного средства формулы (I); и она ковалентно присоединена через гидроксид- или аминогруппу; или

представляет собой группировку лекарственного средства формулы (II) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера:



(II),

где волнистая линия в (II) означает точку ковалентного присоединения;

R_1 представляет собой $-CN$ или $-OH$;

R_2 представляет собой ацетил;

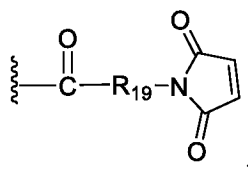
R_3 представляет собой водород или метокси, предпочтительно метокси;

R_4 представляет собой водород или $-CH_2OH$, предпочтительно водород;

Y представляет собой $-NH-$ или $-O-$.

- соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ или формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$ согласно настоящему изобретению, где:

L_1 представляет собой линкер формулы:

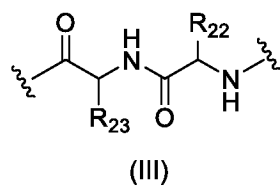


где:

волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(T)_g$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к D;

R_{19} представляет собой $-C_2-C_6$ алкилен-;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда $(AA)_w$ представлен формулой (III):



R_{22} представляет собой изопропил, R_{23} выбран из метила и $-(CH_2)_3NHCONH_2$, где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к X (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или L_1 , или к атому водорода (волнистая линия справа);

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп $-COO-CH_2$ -фенилен- $NH-$, $-COO(CH_2)_3NHCOO-CH_2$ -фенилен- $NH-$, $-COO-(CH_2)_3NH-$, $-COO(CH_2)_3-S-$ и $-COO-(CH_2)_3NHCO-(CH_2)_2S-$;

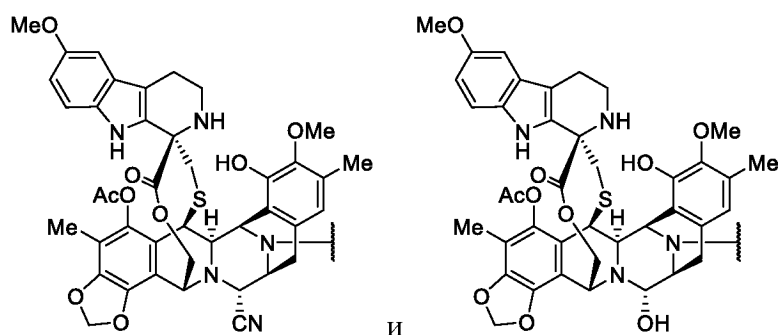
где T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-NH-$, $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_j-NH-$ и $-COO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_j-NH-$, где j равен целому числу от 1 до 5;

b равен 0 или 1;

g равен 0 или 1;

где, если соединение представляет собой соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, то $b+w+g \neq 0$; и

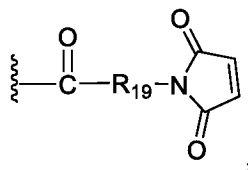
D представляет собой группировку лекарственного средства, выбранную из:



или их фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера; где волнистая линия означает точку ковалентного присоединения.

- соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ или формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$ согласно настоящему изобретению, где:

L_1 представляет собой группу формулы:

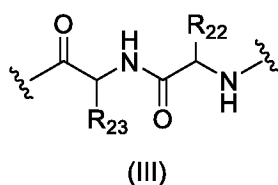


где:

волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(T)_g$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(X)_b$, в случае его присутствия, или к D;

R_{19} представляет собой $-C_2-C_5$ алкилен-;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда $(AA)_w$ представлен формулой (III):



где R_{22} представляет собой изопропил, R_{23} выбран из метила и $-(CH_2)_3NHCONH_2$, где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к X (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или L_1 , или к атому водорода (волнистая линия справа);

X представляет собой группу $-COO-CH_2$ -фенилен-NH-;

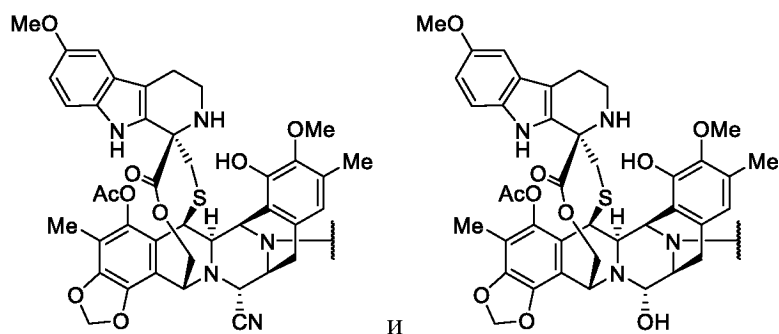
T представляет собой группу $-CO-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_4-NH-$;

b равен 0 или 1;

g равен 0 или 1;

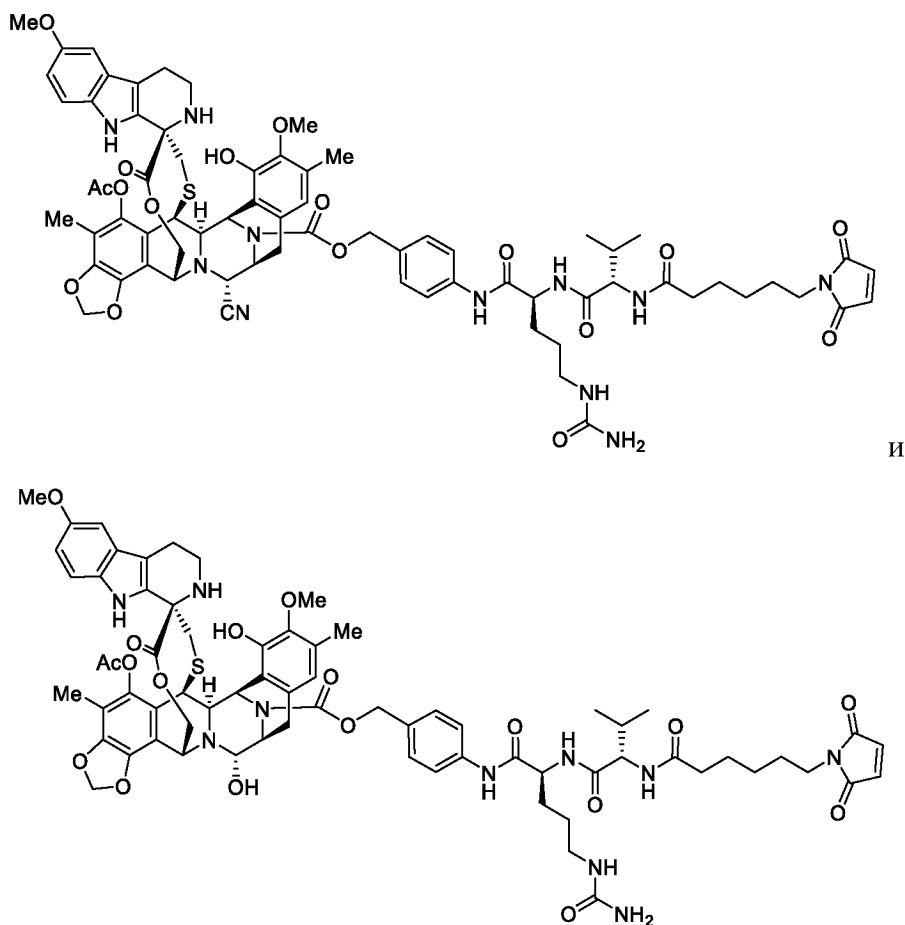
где, если соединение представляет собой соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, то $b+w+g \neq 0$; и

D представляет собой группировку лекарственного средства, выбранную из:



или их фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера; где волнистая линия означает точку ковалентного присоединения.

- соединение формулы D-X-(AA)_w-(T)_g-L₁, выбранное из:



Термин «фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, таутомеры или стереоизомеры» в конъюгатах лекарственного средства по настоящему изобретению относится к любым фармацевтически приемлемым соли, сложному эфиру, сольвату, гидрату или стереоизомерной форме или любому другому соединению, которое при введении пациенту способно предоставлять соединение, как описано в настоящем документе, прямо или опосредованно. Однако следует принимать во внимание, что соли, не являющиеся фармацевтически приемлемыми, также подпадают под объем изобретения, поскольку они могут быть полезны при получении фармацевтически приемлемых солей. Получение солей, пролекарств и производных может быть осуществлено способами, известными в данной области техники.

Например, фармацевтически приемлемые соли соединений, представленных в настоящем документе, синтезируют из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими способами. Обычно такие соли получают, например, путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания

или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси. Обычно предпочтительны неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Примеры солей присоединения кислот включают соли присоединения минеральных кислот, такие как, например, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, сульфат, нитрат, фосфат, и соли присоединения органических кислот, такие как, например, ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, метансульфонат и *пара*-толуолсульфонат. Примеры солей присоединения щелочных металлов включают неорганические соли, такие как, например, соли натрия, калия, кальция и аммония, и щелочные органические соли, такие как, например, соли этилендиамина, этаноламина, *N,N*-диалкилэтанолamina, триэтанолamina, и соли основных аминокислот.

Конъюгат лекарственного средства по настоящему изобретению может быть в кристаллической форме, либо в виде свободных соединений, либо в виде сольватов (например гидратов), и предполагается, что обе формы входят в объем настоящего изобретения. Способы сольватации обычно известны в данной области техники.

Любое соединение, которое является пролекарством конъюгата лекарственного средства по настоящему изобретению, находится в пределах объема и сущности изобретения. Термин «пролекарство» используется в самом широком смысле и охватывает те производные, которые превращаются *in vivo* в соединения по настоящему изобретению. Такие производные могут быть очевидны специалистам в данной области техники и включают, например, соединения, где свободная гидроксигруппа превращается в сложноэфирное производное. Многие подходящие пролекарства хорошо известны специалистам в данной области техники, и их можно найти, например, в Burger “Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) и “Design and Applications of Prodrugs” (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers), содержания которых включены в данное описание в качестве ссылки.

Что касается соединений по настоящему изобретению, фармакологически приемлемые сложные эфиры особо не ограничены и могут быть выбраны специалистом в данной области техники. В случае указанных сложных эфиров предпочтительно, чтобы такие сложные эфиры могли расщепляться посредством биологического процесса, таким как гидролиз *in vivo*. Группой, составляющей указанные сложные эфиры (группой, показанной как R, когда ее сложные эфиры выражены как -COOR), может быть, например, C₁-C₄алкокси-C₁-C₄алкильная группа, такая как метоксиэтил, 1-этоксиэтил, 1-

метил-1-метоксиэтил, 1-(изопропокси)этил, 2-метоксиэтил, 2-этоксиэтил, 1,1-диметил-1-метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, изопропоксиметил, бутоксиметил или *трет*-бутоксиметил; C₁-C₄алкоксилированная C₁-C₄алкокси-C₁-C₄алкильная группа, такая как 2-метоксиэтоксиметил; C₆-C₁₀арилокси-C₁-C₄алкильная группа, такая как феноксиметил; галогенированная C₁-C₄алкокси-C₁-C₄алкильная группа, такая как 2,2,2-трихлорэтоксиметил или бис(2-хлорэтокси)метил; C₁-C₄алкоксикарбонил-C₁-C₄алкильная группа, такая как метоксикарбонилметил; циано-C₁-C₄алкильная группа, такая как цианометил или 2-цианоэтил; C₁-C₄алкилтиометильная группа, такая как фенилтиометил или нафтилтиометил; C₁-C₄алкилсульфонил-C₁-C₄ низшая алкильная группа, которая может быть необязательно замещена атомом(ами) галогена, такая как 2-метансульфонилэтил или 2-трифторметансульфонилэтил; C₆-C₁₀арилсульфонил-C₁-C₄алкильная группа, такая как 2-бензолсульфонилэтил или 2-толуолсульфонилэтил; C₁-C₇алифатический ацилокси-C₁-C₄алкильная группа, такая как формилоксиметил, ацетоксиметил, пропионилоксиметил, бутирилоксиметил, пивалоилоксиметил, валерилоксиметил, изовалерилоксиметил, гексаноилоксиметил, 1-формилоксиэтил, 1-ацетоксиэтил, 1-пропионилоксиэтил, 1-бутилоксиэтил, 1-пивалоилоксиэтил, 1-валерилоксиэтил, 1-изовалерилоксиэтил, 1-гексаноилоксиэтил, 2-формилоксиэтил, 2-ацетоксиэтил, 2-пропионилоксиэтил, 2-бутирилоксиэтил, 2-пивалоилоксиэтил, 2-валерилоксиэтил, 2-изовалерилоксиэтил, 2-гексаноилоксиэтил, 1-формилоксипропил, 1-ацетоксипропил, 1-пропионилоксипропил, 1-бутирилоксипропил, 1-пивалоилоксипропил, 1-валерилоксипропил, 1-изовалерилоксипропил, 1-гексаноилоксипропил, 1-ацетоксибутил, 1-пропионилоксибутил, 1-бутирилоксибутил, 1-пивалоилоксибутил, 1-ацетоксипентил, 1-пропионилоксипентил, 1-бутирилоксипентил, 1-пивалоилоксипентил или 1-пивалоилоксигексил; C₅-C₆циклоалкилкарбонилокси-C₁-C₄алкильная группа, такая как циклопентилкарбонилоксиметил, циклогексилкарбонилоксиметил, 1-циклопентилкарбонилоксиэтил, 1-циклогексилкарбонилоксиэтил, 1-циклопентилкарбонилоксипропил, 1-циклогексилкарбонилоксипропил, 1-циклопентилкарбонилоксибутил или 1-циклогексилкарбонилоксибутил; C₆-C₁₀арилкарбонилокси-C₁-C₄алкильная группа, такая как бензоилоксиметил; C₁-C₆алкоксикарбонилокси-C₁-C₄алкильная группа, такая как метоксикарбонилоксиметил, 1-(метоксикарбонилокси)этил, 1-(метоксикарбонилокси)пропил, 1-(метоксикарбонилокси)бутил, 1-(метоксикарбонилокси)пентил, 1-

(метоксикарбонилокси)гексил, этоксикарбонилоксиметил, 1-(этоксикарбонилокси)этил, 1-(этоксикарбонилокси)пропил, 1-(этоксикарбонилокси)бутил, 1-(этоксикарбонилокси)пентил, 1-(этоксикарбонилокси)гексил, пропоксикарбонилоксиметил, 1-(пропоксикарбонилокси)этил, 1-(пропоксикарбонилокси)пропил, 1-(пропоксикарбонилокси)бутил, изопропоксикарбонилоксиметил, 1-(изопропоксикарбонилокси)этил, 1-(изопропоксикарбонилокси)бутил, бутоксикарбонилоксиметил, 1-(бутоксикарбонилокси)пропил, 1-(бутоксикарбонилокси)бутил, изобутоксикарбонилоксиметил, 1-(изобутоксикарбонилокси)пропил, 1-(изобутоксикарбонилокси)бутил, *трет*-бутоксикарбонилоксиметил, 1-(*трет*-бутоксикарбонилокси)этил, пентилоксикарбонилоксиметил, 1-(пентилоксикарбонилокси)пропил, гексилоксикарбонилоксиметил, 1-(гексилоксикарбонилокси)этил или 1-(гексилоксикарбонилокси)пропил; C₅-C₆циклоалкилоксикарбонилокси-C₁-C₄алкильная группа, такая как циклопентилоксикарбонилоксиметил, 1-(циклопентилоксикарбонилокси)этил, 1-(циклопентилоксикарбонилокси)пропил, 1-(циклопентилоксикарбонилокси)бутил, циклогексилоксикарбонилоксиметил, 1-(циклогексилоксикарбонилокси)этил, 1-(циклогексилоксикарбонилокси)пропил или 1-(циклогексилоксикарбонилокси)бутил; [5-(C₁-C₄алкил)-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил]метильная группа, такая как (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил, (5-этил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил, (5-пропил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил, (5-изопропил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил или (5-бутил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил; [5-(фенил, который может быть необязательно замещен C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси или атомами галогена)-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил]метильная группа, такая как (5-фенил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил, [5-(4-метилфенил)-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил]метил, [5-(4-метоксифенил)-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил]метил, [5-(4-фторфенил)-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил]метил или [5-(4-хлорфенил)-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил]метил; или фталидильная группа, которая может быть необязательно замещена C₁-C₄алкильной или C₁-C₄алкоксигруппами, такая как фталидил, диметилфталидил или диметоксифталидил и, предпочтительно, является пивалоилоксиметильной группой, фталидильной группой или (5-метил-2-оксо-1,3-

диоксолен-4-ил)метильной группой, и более предпочтительно, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метильной группой.

Подразумевается, что любое соединение, упомянутое в настоящем документе, представляет такое конкретное соединение, а также определенные варианты или формы. В частности, соединения, упомянутые в настоящем документе, могут иметь асимметрические центры и, следовательно, существовать в различных энантиомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений, упомянутых в настоящем документе, и их смеси рассматриваются в пределах объема настоящего изобретения. Таким образом, любое данное соединение, упомянутое в настоящем документе, предназначено представлять собой любое из рацемата, одной или нескольких энантиомерных форм, одной или нескольких диастереомерных форм, одной или нескольких атропизомерных форм и их смесей. В частности, конъюгаты лекарственного средства формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-A_b$ и соединения формулы $D-X-(AA)_w-(T)_g-L_1$ или $D-X-(AA)_w-(T)_g-H$ могут включать энантиомеры в зависимости от их асимметрии, или диастереоизомеры. Стереоизомерия вокруг двойной связи также возможна, поэтому в некоторых случаях молекула могла существовать как (E)-изомер или (Z)-изомер. Если молекула содержит несколько двойных связей, каждая двойная связь будет иметь свою собственную стереоизомерию, которая может быть такой же или отличной от стереоизомерии других двойных связей молекулы. Индивидуальные изомеры и смеси изомеров подпадают под объем настоящего изобретения.

Кроме того, соединения, упомянутые в настоящем документе, могут существовать в виде геометрических изомеров (т.е. *цис*- и *транс*-изомеров), в виде таутомеров или в виде атропизомеров. В частности, термин таутомер относится к одному из двух или нескольких структурных изомеров соединения, которые существуют в равновесии и легко превращаются из одной изомерной формы в другую. Обычными таутомерными парами являются амин-имин, амид-имид, кето-енол, лактам-лактим и т.д. Кроме того подразумевается, что любое соединение, указанное в настоящем документе, предназначено представлять собой гидраты, сольваты и полиморфы и их смеси, когда такие формы существуют в среде. Кроме того, соединения, указанные в настоящем документе, могут существовать в изотопно-меченых формах. Все геометрические изомеры, таутомеры, атропизомеры, гидраты, сольваты, полиморфы и изотопно-меченые формы соединений, упомянутых в настоящем документе, и их смеси, рассматриваются в объеме настоящего изобретения.

Защищенные формы соединений, описанных в настоящем документе, рассматриваются в объеме настоящего изобретения. Подходящие защитные группы хорошо известны специалистам в данной области техники. Общий обзор защитных групп в органической химии представлен Wuts, PGM and Greene TW в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed. Wiley-Interscience and Kocienski PJ в *Protecting Groups*, 3rd Ed. Georg Thieme Verlag. В этих ссылках представлены разделы, посвященные защитным группам для групп OH, amino и SH. Все эти ссылки полностью включены в качестве ссылки.

В объеме настоящего изобретения, защитная группа для OH определена как *O*-связанная группа, возникающая в результате защиты OH посредством образования подходящей защищенной OH-группы. Примеры таких защищенных OH-групп включают простые эфиры, простые силиловые эфиры, сложные эфиры, сульфонаты, сульфенаты и сульфинаты, карбонаты и карбаматы. В случае простых эфиров, защитная группа для OH может быть выбрана из метила, метоксиметила, метилтиометила, (фенилдиметилсилил)метоксиметила, бензилоксиметила, *пара*-метоксибензилоксиметила, [(3,4-диметоксибензил)окси]метила, *пара*-нитробензилоксиметила, *орто*-нитробензилоксиметила, [(*R*)-1-(2-нитрофенил)этокси]метила, (4-метоксифенокси)метила, гваяколметила, [(*пара*-фенилфенил)окси]метила, *трет*-бутоксиметила, 4-пентенилоксиметила, силилоксиметила, 2-метоксиэтоксиметила, 2-цианоэтоксиметила, бис(2-хлорэтокси)метила, 2,2,2-трихлорэтоксиметила, 2-(триметилсилил)этоксиметила, метоксиметила, *O*-бис(2-ацетоксиэтокси)метила, тетрагидропиранила, фтористого тетрагидропиранила, 3-бромтетрагидропиранила, тетрагидротииопиранила, 1-метоксициклогексила, 4-метокситетрагидропиранила, 4-метокситетрагидротииопиранила, *S,S*-диоксида 4-метокситетрагидротииопиранила, 1-[(2-хлор-4-метил)фенил]-4-метоксипиперидин-4-ила, 1-(2-фторфенил)-4-метоксипиперидин-4-ила, 1-(4-хлорфенил)-4-метоксипиперидин-4-ила, 1,4-диоксан-2-ила, тетрагидрофуранила, тетрагидротииофуранила, 2,3,3 α ,4,5,6,7,7 α -октагидро-7,8,8-триметил-4,7-метанбензофуран-2-ила, 1-этоксиэтила, 1-(2-хлорэтокси)этила, 2-гидроксиэтила, 2-бромэтила, 1-[2-(триметилсилил)этокси]этила, 1-метил-1-метоксиэтила, 1-метил-1-бензилоксиэтила, 1-метил-1-бензилокси-2-фторэтила, 1-метил-1-феноксиэтила, 2,2,2-трихлорэтила, 1,1-дианизил-2,2,2-трихлорэтила, 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-фенилизопропила, 1-(2-цианоэтокси)этила, 2-триметилсилилэтила, 2-

(бензилтио)этила, 2-(фенилселенил)этила, *трет*-бутила, циклогексила, 1-метил-1'-циклопропилметила, аллила, пренила, циннамила, 2-феналлила, пропаргила, *пара*-хлорфенила, *пара*-метоксифенила, *пара*-нитрофенила, 2,4-динитрофенила, 2,3,5,6-тетрафтор-4-(трифторметил)фенила, бензила, *пара*-метоксибензила, 3,4-диметоксибензила, 2,6-диметоксибензила, *орто*-нитробензила, *пара*-нитробензила, пентадиенилнитробензила, пентадиенилнитропиперонила, галобензила, 2,6-дихлорбензила, 2,4-дихлорбензила, 2,6-дифторбензила, *пара*-цианобензила, фтористого бензила, 4-фтористого алкоксибензила, триметилсилилксила, *пара*-фенилбензила, 2-фенил-2-пропила, *пара*-ациламинобензил, *пара*-азидобензила, 4-азидо-3-хлорбензила, 2-трифторметилбензила, 4-трифторметилбензила, *пара*-(метилсульфинил)бензила, *пара*-силетанилбензила, 4-ацетоксибензила, 4-(2-триметилсилил)этоксиметоксибензила, 2-нафтилметила, 2-пиколила, 4-пиколила, *N*-оксида 3-метил-2-пиколила, 2-хинолинилметила, 6-метокси-2-(4-метилфенил)-4-хинолинметила, 1-пиренилметила, дифенилметила, 4-метоксидифенилметила, 4-фенилдифенилметила, *p,p'*-динитробензгидрила, 5-дибензосуберила, трифенилметила, трис(4-*трет*-бутилфенил)метила, α -нафтилдифенилметила, *пара*-метоксифенилдифенилметила, ди(*пара*-метоксифенил)фенилметила, три(*пара*-метоксифенил)метила, 4-(4'-бромфенацилокси)фенилдифенилметила, 4,4',4''-трис(4,5-дихлорфталимидофенил)-метила, 4,4',4''-трис(левулиноилоксифенил)метила, 4,4',4''-трис(бензоилоксифенил)-метила, 4,4'-диметокси-3''-[*N*-(имидазолилметил)]третила, 4,4'-диметокси-3''-[*N*-(имидазолилэтил)карбамоил]третила, бис(4-метоксифенил)-1'-пиренилметила, 4-(17-тетрабензо[*a,c,g,i*]флуоренилметил)-4,4''-диметокситретила, 9-антрила, 9-(9-фенил)ксантенила, 9-фенилтиоксантила, 9-(9-фенил-10-оксо)антрила, 1,3-бензодитиолан-2-ила, 4,5-бис(этоксикарбонил)-[1,3]-диоксолан-2-ила, *S,S*-диоксида бензизотиазолила. В случае простых силиловых эфиров, защитная группа для ОН может быть выбрана из триметилсилила, триэтилсилила, триизопропилсилила, диметилизопропилсилила, диэтилизопропилсилила, лиметилгексилсилила, 2-норборнилдиметилсилила, *трет*-бутилдиметилсилила, *трет*-бутилдифенилсилила, трибензилсилила, три-*пара*-ксилилсилила, трифенилсилила, дифенилметилсилила, ди-*трет*-бутилметилсилила, бис(*трет*-бутил)-1-пиренилметоксисилила, трис(триметилсилил)силила, (2-гидроксистирил)диметилсилила, (2-гидроксистирил)диизопропилсилила, *трет*-бутилметоксифенилсилила, *трет*-бутоксидифенилсилила, 1,1,3,3-тетраизопропил-3-[2-(трифенилметокси)этокси]-

дисилоксан-1-ила и фтористого силила. В случае сложных эфиров, защитная группа для ОН вместе с атомом кислорода незащищенной ОН, к которому она присоединена, образуют сложный эфир, который может быть выбран из формиата, бензоилформиата, ацетата, хлорацетата, дихлорацетата, трихлорацетата, трихлорацетамидата, трифторацетата, метоксиацетата, трифенилметоксиацетата, феноксиацетата, *пара*-хлорфеноксиацетата, фенилацетата, дифенилацетата, 3-фенилпропионата, пропаноила с бисфтористым типом цепи, 4-пентеноата, 4-оксопентаноата, 4,4-(этилендитио)пентаноата, 5[3-бис(4-метоксифенил)гидроксиметилфенокси]левулината, пивалоата, 1-адамантоата, кротоната, 4-метоксикротоната, бензоата, *пара*-фенилбензоата, 2,4,6-триметилбензоата, 4-бромбензоата, 2,5-дифторбензоата, *пара*-нитробензоата, пиколината, никотината, 2-(азидометил)бензоата, 4-азидобутирата, (2-азидометил)фенилацетата, 2-{[(тримитио)окси]метил}бензоата, 2-{[(4-метокситримитио)окси]метил}бензоата, 2-{[метил(тримитио)амино]метил}бензоата, 2-{[(4-метокситримитил)тио]метиламино}метил}бензоата, 2-(аллилокси)фенилацетата, 2-(пренилоксиметил)бензоата, 6-(левулинилоксиметил)-3-метокси-2-нитробензоата, 6-(левулинилоксиметил)-3-метокси-4-нитробензоата, 4-бензилоксибутирата, 4-триалкилсилилоксибутирата, 4-ацетокси-2,2-диметилбутирата, 2,2-диметил-4-пентеноата, 2-йодбензоата, 4-нитро-4-метилпентаноата, *орто*-(дибромметил)бензоата, 2-формилбензолсульфоната, 4-(метилтиометокси)бутирата, 2-(метилтиометоксиметил)бензоата, 2-(хлорацетоксиметил)бензоата, 2-[(2-хлорацетокси)этил]бензоата, 2-[2-(бензилокси)этил]бензоата, 2-[2-(4-метоксибензилокси)этил]бензоата, 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетата, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетата, 2,4-бис(1,1-диметилпропил)феноксиацетата, хлордифенилацетата, изобутирата, моносукцината, (*E*)-2-метил-2-бутеноата, *орто*-(метоксикарбонил)бензоата, α -нафтоата, нитрата, алкил-*N,N,N',N'*-тетраметилфосфородиамидата и 2-хлорбензоата. В случае сульфонов, сульфенатов и сульфонов, защитная группа для ОН вместе с атомом кислорода незащищенной ОН, к которому она присоединена, образуют сульфонат, сульфенат или сульфиды, которые могут быть выбраны из сульфата, аллилсульфоната, метансульфоната, бензилсульфоната, тозилата, 2-[(4-нитрофенил)этил]сульфоната, 2-трифторметилбензолсульфоната, 4-монометокситриметилсульфената, алкил-2,4-динитрофенилсульфената, 2,2,5,5-тетраметилпирролидин-3-он-1-сульфината и диметилфосфинотиоила. В случае карбонатов, защитная группа для ОН вместе с атомом

кислорода незащищенной ОН, к которому она присоединена, образуют карбонат, который может быть выбран из метилкарбоната, метоксиметилкарбоната, 9-флуоренилметилкарбоната, этилкарбоната, бромэтилкарбоната, 2-(метилтиометокси)этилкарбоната, 2,2,2-трихлорэтилкарбоната, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбоната, 2-(триметилсилил)этилкарбоната, 2-[диметил(2-нафтилметил)силил]этилкарбоната, 2-(фенилсульфонил)этилкарбоната, 2-(трифенилфосфонил)этилкарбоната, *цис*-[4-[(метокситритил)сульфенил]окси]-тетрагидрофуран-3-ил]оксикарбоната, изобутилкарбоната, *трет*-бутилкарбоната, винилкарбоната, аллилкарбоната, циннамилкарбоната, пропаргилкарбоната, *пара*-хлорфенилкарбоната, *пара*-нитрофенилкарбоната, 4-этокси-1-нафтилкарбоната, 6-бром-7-гидроксикумарин-4-илметилкарбоната, бензилкарбоната, *орто*-нитробензилкарбоната, *пара*-нитробензилкарбоната, *пара*-метоксибензилкарбоната, 3,4-диметоксибензилкарбоната, антрахинон-2-илметилкарбоната, 2-дансилэтилкарбоната, 2-(4-нитрофенил)этилкарбоната, 2-(2,4-динитрофенил)этилкарбоната, 2-(2-нитрофенил)пропилкарбоната, 2-(3,4-метилendioкси-6-нитрофенил)пропилкарбоната, 2-циано-1-фенилэтилкарбоната, 2-(2-пиридил)амино-1-фенилэтилкарбоната, 2-[*N*-метил-*N*-(2-пиридил)]амино-1-фенилэтилкарбоната, фенацилкарбоната, 3',5'-диметоксибензоилкарбоната, метилдитиокарбоната и *S*-бензилтиокарбоната. И в случае карбаматов, защитная группа для ОН вместе с атомом кислорода незащищенной ОН, к которому она присоединена, образуют карбамат, который может быть выбран из диметилтиокарбамата, *N*-фенилкарбамата и *N*-метил-*N*-(*орто*-нитрофенил)карбамата.

В объеме настоящего изобретения аминокзащитная группа определена как *N*-связанная группа, возникающая в результате защиты аминокзащитной группы посредством образования подходящей защищенной аминокзащитной группы. Примеры защищенных аминокзащитных групп включают карбаматы, мочевины, амиды, гетероциклические системы, *N*-алкиламины, *N*-алкениламины, *N*-алкиниламины, *N*-ариламины, имины, енамины, *N*-производные металлов, *N*-*N* производные, *N*-*P* производные, *N*-*Si* производные и *N*-*S* производные. В случае карбаматов, защитная группа для аминокзащитной группы вместе с аминокзащитной группой, к которой она присоединена, образуют карбамат, который может быть выбран из метилкарбамата, этилкарбамата, 9-флуоренилметилкарбамата, 2,6-ди-*трет*-бутил-9-флуоренилметилкарбамата, 2,7-бис(триметилсилил)флуоренилметилкарбамата, 9-(2-сульфо)флуоренилметилкарбамата, 9-(2,7-дибром)флуоренилметилкарбамата, 17-тетрабензо[*a,c,g,i*]флуоренилметилкарбамата, 2-хлор-3-инденилметилкарбамата,

бенз[*f*]инден-3-илметилкарбамата, 1,1-диоксобензо[*b*]тиофен-2-илметилкарбамата, 2-метилсульфонил-3-фенил-1-проп-2-енилкарбамата, 2,7-ди-*трет*-бутил-[9,(10,10-диоксо-10,10,10,10-тетрагидротиоксантил)]метилкарбамата, 2,2,2-трихлорэтилкарбамата, 2-триметилсилилэтилкарбамата, (2-фенил-2-триметилсилил)этилкарбамата, 2-фенилэтилкарбамата, 2-хлорэтилкарбамата, 1,1-диметил-2-галогенэтилкарбамата, 1,1-диметил-2,2-дибромэтилкарбамата, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамата, 2-(2'-пиридил)этилкарбамата, 2-(4'-пиридил)этилкарбамата, 2,2-бис(4'-нитрофенил)этилкарбамата, 2-[(2-нитрофенил)дитио]-1-фенилэтилкарбамата, 2-(*N,N*-дициклогексилкарбоксамидо)-этилкарбамата, *трет*-бутилкарбамата, фтористого ВОС-карбамата, 1-адамантилкарбамата, 2-адамантилкарбамата, 1-(1-адамантил)-1-метилэтилкарбамата, 1-метил-1-(4-бифенилил)этилкарбамата, 1-(3,5-ди-*трет*-бутилфенил)-1-метилэтилкарбамата, триизопропилсилилоксикарбамата, винилкарбамата, аллилкарбамата, пренилкарбамата, 1-изопропилаллилкарбамата, циннамилкарбамата, 4-нитроциннамилкарбамата, 3-(3'-пиридил)проп-2-енилкарбамата, гексадиенилкарбамата, пропаргилкарбамата, 1,4-бут-2-инилбискарбамата, 8-хинолилкарбамата, *N*-гидроксипиперидинилкарбамата, алкилдитиокарбамата, бензилкарбамата, 3,5-ди-*трет*-бутилбензилкарбамата, *пара*-метоксибензилкарбамата, *пара*-нитробензилкарбамата, *пара*-бромбензилкарбамата, *пара*-хлорбензилкарбамата, 2,4-дихлорбензилкарбамата, 4-метилсульфинилбензилкарбамата, 4-трифторметилбензилкарбамата, фтористого бензилкарбамата, 2-нафтилметилкарбамата, 9-антриметилкарбамата, дифенилметилкарбамата, 4-фенилацетоксибензилкарбамата, 4-азидобензилкарбамата, 4-азидометоксибензилкарбамата, *мета*-хлор-*пара*-ацилоксибензилкарбамата, *пара*-(дигидроксиборил)бензилкарбамата, 5-бензизоксазолилметилкарбамата, 2-(трифторметил)-6-хромонилметилкарбамата, 2-метилтиоэтилкарбамата, 2-метилсульфонилэтилкарбамата, 2-(*пара*-толуолсульфонил)этилкарбамата, 2-(4-нитрофенилсульфонил)этилкарбамата, 2-(2,4-динитрофенилсульфонил)этилкарбамата, 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этилкарбамата, [2-(1,3-дитианил)]метилкарбамата, 2-фосфониоэтилкарбамата, 2-[фенил(метил)сульфонио]этилкарбамата, 1-метил-1-(трифенилфосфонио)этилкарбамата, 1,1-диметил-2-цианоэтилкарбамата, 2-дансилэтилкарбамата, 2-(4-нитрофенил)этилкарбамата, 4-метилтиофенилкарбамата, 2,4-диметилтиофенилкарбамата, *мета*-нитрофенилкарбамата, 3,5-диметоксибензилкарбамата, 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)этилкарбамата, α -

метилнитропиперолинкарбамата, *орто*-нитробензилкарбамата, 3,4-диметокси-6-нитробензилкарбамата, фенил(*орто*-нитрофенил)метилкарбамата, 2-нитрофенилэтилкарбамата, 6-нитровератрилкарбамата, 4-метоксифенацилкарбамата, 3',5'-диметоксибензоинкарбамата, 9-ксантенилметилкарбамата, *N*-метил-*N*-(*орто*-нитрофенил)карбамата, *трет*-амилкарбамата, 1-метилциклобутилкарбамата, 1-метилциклогексилкарбамата, 1-метил-1-циклопропилметилкарбамата, циклобутилкарбамата, циклопентилкарбамата, циклогексилкарбамата, изобутилкарбамата, изоборнилкарбамата, циклопропилметилкарбамата, *пара*-децилоксибензилкарбамата, диизопропилметилкарбамата, 2,2-диметоксикарбонилвинилкарбамата, *орто*-(*N,N*-диметилкарбоксамидо)-бензилкарбамата, 1,1-диметил-3-(*N,N*-диметил-карбоксамидо)пропилкарбамата, бутинилкарбамата, 1,1-диметилпропинилкарбамата, 2-йодэтилкарбамата, 1-метил-1-(4'-пиридил)этилкарбамата, 1-метил-1-(*пара*-фенилазофенил)этилкарбамата, *n*-(*n'*-метоксифенилазо)бензилкарбамата, *пара*-(фенилазо)бензилкарбамата, 2,4,6-триметилбензилкарбамата, изоникотинилкарбамата, 4-(триметиламмоний)бензилкарбамата, *пара*-цианобензилкарбамата, ди(2-пиридил)метилкарбамата, 2-фуранилметилкарбамата, фенилкарбамата, 2,4,6-три-*трет*-бутилфенилкарбамата, 1-метил-1-фенилэтилкарбамата и *S*-бензилтиокарбамата. В случае мочеви́н, защитные группы для аминогруппы могут быть выбраны из фенотиазинил-(10)-карбони́ла, *N'*-*пара*-толуолсульфониламинокарбони́ла, *N'*-фениламинотиокарбони́ла, 4-гидроксифениламинокарбони́ла, 3-гидрокситриптаминокарбони́ла и *N'*-фениламинотиокарбони́ла. В случае амидов, защитная группа для amino вместе с аминогруппой, к которой она присоединена, образуют амид, который может быть выбран из форма́мида, ацета́мида, хлора́цетамида, трихлора́цетамида, трифтора́цетамида, фенила́цетамида, 3-фенилпропанами́да, пент-4-енами́да, пиколинами́да, 3-пиридилкарбоксами́да, *N*-бензоилфенилаланилами́да, бензами́да, *пара*-фенилбензами́да, *орто*-нитрофенила́цетамида, 2,2-диметил-2-(*орто*-нитрофенил)а́цетамида, *орто*-нитрофеноксиа́цетамида, 3-(*орто*-нитрофенил)пропанами́да, 2-метил-2-(*орто*-нитрофенокси)пропанами́да, 3-метил-3-нитробу́танами́да, *орто*-нитроцинна́мида, *орто*-нитробенза́мида, 3-(4-*трет*-бутил-2,6-динитрофенил)-2,2-диметилпропанами́да, *орто*-(бензоилоксиметил)бенза́мида, 2-(ацетоксиметил)бенза́мида, 2-[(*трет*-бутилдифенилсилокси)метил]бенза́мида, 3-(3',6'-диоксо-2',4',5'-триметилциклогекса-1',4'-диен)-3,3-диметилпропиона́мида, *орто*-

гидрокси-*транс*-циннамида, 2-метил-2-(*орто*-фенилазофенокси)пропанамида, 4-хлорбутанамида, ацетоацетамида, 3-(*пара*-гидроксифенил)пропанамида, (*N'*-дитиобензилоксикарбониламино)ацетамида и *N*-ацетилметилнинамида. В случае гетероциклических систем, защитная группа для аминогруппы вместе с аминогруппой, к которой она присоединена, образуют гетероциклическую систему, которая может быть выбрана из 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, *N*-фталимида, *N*-дихлорфталимида, *N*-тетрахлорфталимида, *N*-4-нитрофталимида, *N*-тиодигликолоила, *N*-дитиасукцинимида, *N*-2,3-дифенилмалеимида, *N*-2,3-диметилмалеимида, *N*-2,5-диметилпиррола, *N*-2,5-бис(триизопропилсилокси)пиррола, *N*-1,1,4,4-тетраметилдисирилазациклопентанового аддукта, *N*-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисирилаизоиндолина, *N*-дифенилсилилдиэтилена, *N*-5-замещенного-1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, *N*-5-замещенного-1,3-бензил-1,3,5-триазациклогексан-2-она, 1-замещенного 3,5-динитро-4-пиридола и 1,3,5-диоксазина. В случае *N*-алкил-, *N*-алкенил-, *N*-алкинил- или *N*-ариламинов, защитная группа для аминогруппы может быть выбрана из *N*-метила, *N*-*трет*-бутила, *N*-аллила, *N*-пренила, *N*-циннамила, *N*-фенилаллила, *N*-пропаргила, *N*-метоксиметила, *N*-[2-(триметилсилил)этокси]метила, *N*-3-ацетоксипропила, *N*-цианометила, *N*-2-азанорборненов, *N*-бензила, *N*-4-метоксибензила, *N*-2,4-диметоксибензила, *N*-2-гидроксибензила, *N*-ферроценилметила, *N*-2,4-динитрофенила, *орто*-метоксифенила, *пара*-метоксифенила, *N*-9-фенилфлуоренила, *N*-флуоренила, *N'*-оксида *N*-2-пиколиламина, *N*-7-метоксикумар-4-илметила, *N*-дифенилметила, *N*-бис(4-метоксифенил)метила, *N*-5-добензосуберила, *N*-трифенилметила, *N*-(4-метилфенил)дифенилметила и *N*-(4-метоксифенил)дифенилметила. В случае иминов, защитная группа для аминогруппы может быть выбрана из *N*-1,1-диметилтиометилена, *N*-бензилидена, *N*-*пара*-метоксибензилидена, *N*-дифенилметилена, *N*-[2-пиридил)мезитил]метилена, *N*-(*N'*,*N'*-диметиламинометилена), *N*-(*N'*,*N'*-добензиламинометилена), *N*-(*N'*-*трет*-бутиламинометилена), *N*, *N'*-изопропилидена, *N*-*пара*-нитробензилидена, *N*-салицилидена, *N*-5-хлорсалицилидена, *N*-(5-хлор-2-гидроксифенил)фенилметилена, *N*-циклогексилидена и *N*-*трет*-бутилидена. В случае енаминов, защитная группа для аминогруппы может быть выбрана из *N*-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенила), *N*-2,7-дихлор-9-флуоренилметилена, *N*-1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексилиден)этила, *N*-(1,3-диметил-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-триоксопиримидин-5-илиден)метила, *N*-4,4,4-трифтор-3-оксо-1-бутенила и *N*-(1-изопропил-4-нитро-2-оксо-3-пирролин-3-ила). В случае производных *N*-металла, защитная группа для аминогруппы

может быть выбрана из *N*-борана, *N*-дифенилбороинового эфира, *N*-диэтилбороинового эфира, *N*-9-борабициклононана, *N*-дифторбороинового эфира и 3,5-бис(трифторметил)фенилбороиновой кислоты; и также включая *N*-фенил(пентакарбонилхром)карбенил, *N*-фенил(пентакарбонилвольфрам)карбенил, *N*-метил(пентакарбонилхром)карбенил, *N*-метил(пентакарбонилвольфрам)карбенил, хелат *N*-меди, хелат *N*-цинка и 18-краун-6-производное. В случае *N-N* производных, защитная группа для аминогруппы вместе с аминогруппой, к которой она присоединена, образуют *N-N* производное, которое может быть выбрано из *N*-нитроамино, *N*-нитрозоамино, *N*-оксида амина, азиды, производного триазена и *N*-триметилсилилметил-*N*-бензилгидразина. В случае *N-P* производных, защитная группа для аминогруппы вместе с аминогруппой, к которой она присоединена, образуют *N-P* производное, которое может быть выбрано из дифенилфосфонамида, диметилтиофосфонамида, дифенилтиофосфонамида, диалкилфосфороамидата, дибензилфосфороамидата, дифенилфосфороамидата и иминотрифенилфосфорана. В случае *N-Si* производных, защитная группа для NH_2 может быть выбрана из *трет*-бутилдифенилсилила и трифенилсилила. В случае *N-S* производных, защищенная аминогруппа может быть выбрана из производных *N*-сульфенила или *N*-сульфонила. Производные *N*-сульфенила могут быть выбраны из бензолсульфенамида, 2-нитробензолсульфенамида, 2,4-динитробензолсульфенамида, пентахлорбензолсульфенамида, 2-нитро-4-метоксибензолсульфенамида, трифенилметилсульфенамида, 1-(2,2,2-трифтор-1,1-дифенил)этилсульфенамида и *N*-3-нитро-2-пиридинсульфенамида. Производные *N*-сульфонила могут быть выбраны из метансульфенамида, трифторметансульфенамида, *трет*-бутилсульфенамида, бензилсульфенамида, 2-(триметилсилил)этансульфенамида, *пара*-толуолсульфенамида, бензолсульфенамида, *орто*-анизилсульфенамида, 2-нитробензолсульфенамида, 4-нитробензолсульфенамида, 2,4-динитробензолсульфенамида, 2-нафталинсульфенамида, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфенамида, 2-(4-метилфенил)-6-метокси-4-метилсульфенамида, 9-антраценсульфенамида, пиридин-2-сульфенамида, бензотиазол-2-сульфенамида, фенацилсульфенамида, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфенамида, 2,4,6-триметоксибензолсульфенамида, 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфенамида, пентаметилбензолсульфенамида, 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфенамида, 4-метоксибензолсульфенамида, 2,4,6-

триметилбензолсульфонамида, 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамида, 3-метокси-4-*трет*-бутилбензолсульфонамида и 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамида.

В объеме настоящего изобретения защитная группа для SH определена как S-связанная группа, возникающая в результате защиты SH группы посредством образования подходящей защищенной SH группы. Примеры таких защищенных SH групп включают простые тиоэфиры, дисульфиды, силилтиоэфиры, сложные тиоэфиры, тиокарбонаты и тиокарбаматы. В случае простых тиоэфиров, защитная группа для SH может быть выбрана из *S*-алкила, *S*-бензила, *S-пара*-метоксибензила, *S-орто*-гидроксибензила, *S-пара*-гидроксибензила, *S-орто*-ацетоксибензила, *S-пара*-ацетоксибензила, *S-пара*-нитробензила, *S-орто*-нитробензила, *S*-2,4,6-триметилбензила, *S*-2,4,6-триметоксибензила, *S*-4-пиколила, *S*-2-пиколил-*N*-оксида, *S*-2-хинолинилметила, *S*-9-антрилметила, *S*-9-флуоренилметила, *S*-ксантенила, *S*-ферроценилметила, *S*-дифенилметила, *S*-бис(4-метоксифенил)метила, *S*-5-добензосуберила, *S*-трифенилметила, 4-метокситритила, *S*-дифенил-4-пиридилметила, *S*-фенила, *S*-2,4-динитрофенила, *S*-2-хинолила, *S-трет*-бутила, *S*-1-адамантила, *S*-метоксиметила, *S*-изобутоксиметила, *S*-бензилоксиметила, *S*-1-этоксизтила, *S*-2-тетрагидропиранила, *S*-бензилтиометила, *S*-фенилтиометила, *S*-ацетамидометила (*Ac*m), *S*-триметилацетамидометила, *S*-бензамидометила, *S*-аллилоксикарбониламинометила, *S*-*N*-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(*N*-пиперидино)фенил-*N*-аллилоксикарбониламинометила, *S*-фталиимидометила, *S*-фенилацетамидометила, *S*-ацетилметила, *S*-карбоксиметила, *S*-цианометила, *S*-(2-нитро-1-фенил)этила, *S*-2-(2,4-динитрофенил)этила, *S*-2-(4'-пиридил)этила, *S*-2-цианоэтила, *S*-2-(триметилсилил)этила, *S*-2,2-бис(карбозтокси)этила, *S*-(1-*мета*-нитрофенил-2-бензоил)этила, *S*-2-фенилсульфонилэтила, *S*-1-(4-метилфенилсульфонил)-2-метилпроп-2-ила и *S-пара*-гидроксифенацила. В случае дисульфидов, защищенная SH группа может быть выбрана из *S*-этилдисульфида, *S-трет*-бутилдисульфида, *S*-2-нитрофенилдисульфида, *S*-2,4-динитрофенилдисульфида, *S*-2-фенилазофенилдисульфида, *S*-2-карбоксифенилдисульфида и *S*-3-нитро-2-пиридилдисульфида. В случае силилтиоэфиров, защитная группа для SH может быть выбрана из списка групп, которые перечислены выше для защиты OH простыми силиловыми эфирами. В случае тиоэфиров, защитная группа для SH может быть выбрана из *S*-ацетила, *S*-бензоила, *S*-2-метоксиизобутирила, *S*-трифторацетила, *S*-*N*-[[*пара*-бифенилил)изопропилокси]-карбонил]-*N*-метил-γ-аминотиобутирата и *S*-*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метил-γ-

аминотиобутирата. В случае тиокарбоната, защитная группа для SH может быть выбрана из *S*-2,2,2-трихлорэтоксикарбонилла, *S*-трет-бутоксикарбонилла, *S*-бензилоксикарбонилла, *S*-пара-метоксибензилоксикарбонилла и *S*-флуоренилметилкарбонилла. В случае тиокарбамата, защищенная SH группа может быть выбрана из *S*-(*N*-этилкарбамата) и *S*-(*N*-метоксиметилкарбамата).

Упоминание этих групп не следует интерпретировать как ограничение объема изобретения, поскольку они были упомянуты как простая иллюстрация защитных групп для групп OH, amino и SH, но другие группы, имеющие указанную функцию, могут быть известны специалисту в данной области техники, и следует понимать, что они также охватываются настоящим изобретением.

Для более лаконичного описания, некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем документе, не дополнены термином «примерно». Подразумевается, что независимо от того, используется ли термин «примерно» явным образом или нет, каждая величина, указанная в настоящем документе, предназначена для ссылки на фактическое данное значение, а также подразумевается, что оно относится к приближению к такому заданному значению, которое разумно выводится на основе обычных навыков в данной области техники, включая эквиваленты и приближения, обусловленные условиями эксперимента и/или измерения для такого заданного значения.

«Конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC)» представляют собой таргетную стратегию доставки цитотоксической молекулы к раковой клетке (см., например, международные заявки WO-A-2004/010957, WO-A-2006/060533 и WO-A-2007/024536). Такие соединения обычно называют «конъюгатами» лекарственного средства, токсина и радионуклида. Уничтожение опухолевой клетки происходит при связывании конъюгата лекарственного средства с опухолевой клеткой и высвобождении и/или активации цитотоксической активности группировки лекарственного средства. Селективность, обеспечиваемая конъюгатами лекарственного средства, минимизирует токсичность для нормальных клеток, тем самым повышая переносимость лекарственного средства у пациента. Три примера конъюгатов антитело-лекарственное средство этого типа, получивших одобрение на рынке, включают: Гемтузумаб озогамин для острого миелогенного лейкоза, Brentuximab vedotin для рецидивирующей и устойчивой к лечению лимфомы Ходжкина или анапластической

крупноклеточной лимфомы и адо-Трастузумаб эмтанзин для рака груди, особенно HER2+.

Эффективность лекарственных средств для химиотерапии рака обычно зависит от различий в скорости роста, биохимических путях и физиологических характеристиках между раковыми и нормальными тканями. Следовательно, большинство стандартных химиотерапевтических агентов относительно неспецифичны и проявляют ограничивающую дозу токсичность, которая способствует субоптимальным терапевтическим эффектам. Один из подходов к избирательному нацеливанию на злокачественные клетки, а не на здоровые ткани, заключается в использовании специфических моноклональных антител (mAb), которые распознают опухолеассоциированные антигены, экспрессируемые на поверхности опухолевых клеток [Meyer, D.L. & Senter, P.D. (2003) Recent advances in antibody drug conjugates for cancer therapy. *Annu. Rep. Med. Chem.*, 38, 229-237; Chari, R.V. (2008) Targeted cancer therapy: conferring specificity to cytotoxic drugs. *Acc. Chem. Res.* 41, 98–107]. Более чем 30 иммуноглобулинов G-типа (IgG) и родственных агентов было одобрено в течение последних 25 лет в основном для рака и воспалительных заболеваний.

Альтернативной стратегией является поиск химического конъюгата малых антинеопластических молекул с mAb, используемых как в качестве носителей (увеличенный период полужизни), так и в качестве таргетных агентов (селективность). Значительные усилия были направлены на использование моноклональных антител (mAb) для таргетной доставки лекарственных средств благодаря их высокой селективности в отношении опухолеассоциированных антигенов, благоприятной фармакокинетике и относительно низкой свойственной токсичности. Конъюгаты mAb-лекарственное средство (ADC) получают ковалентным связыванием противораковых лекарственных средств с mAb, обычно через условно стабильную линкерную систему. После связывания с антигенами клеточной поверхности, mAb, используемые для большинства ADC, активно транспортируются в лизосомы или другие внутриклеточные компартменты, где ферменты, низкий pH или восстановители способствуют высвобождению лекарственного средства. Однако в настоящее время в разработке находится ограниченное число ADC.

Антигены должны иметь высокую селективность к опухолевым клеткам, чтобы ограничить токсичность и нецелевые эффекты. Множество опухолеассоциированных антигенов было исследовано в доклинических моделях и в клинических испытаниях,

включая антигены, сверхэкспрессируемые в В-клетках (например, CD20, CD22, CD40, CD79), Т-клетках (CD25, CD30), клетках карциномы (HER2, EGFR, EpCAM, EphB2, PSMA), эндотелиальных (эндоглин) или стромальных клетках (фибробласт-активированный белок), чтобы назвать несколько [Teicher BA. Antibody-drug conjugate targets. Curr Cancer Drug Targets 9(8):982-1004, 2009]. Важным свойством мишеней ADC является их способность к интернализации; это может быть присущей особенностью самого антигена или может быть вызвано связыванием антитела с его антигеном. Действительно, интернализация ADC имеет решающее значение для снижения токсичности, связанной с внеклеточной доставкой полезной нагрузки лекарственного средства.

Что касается конъюгированных малых молекул и в отличие от огромного разнообразия предполагаемых антигенных мишеней, ограниченное количество семейств цитотоксических препаратов, используемых в качестве полезной нагрузки в ADC, в настоящее время активно исследуются в клинических испытаниях: калихеамицин (Pfizer), дуокармицины (Synthon), пирролобензодиазепины (Spirogen), иринотекан (Immunomedics), майтанзиноиды (DM1 и DM4; ImmunoGen+Genentech/Roche, Sanofi-Aventis, Biogen Idec, Centocor/Johnson & Johnson, Millennium/Takeda) и ауристатины (MMAE и MMAF; Seattle Genetics+Genentech/Roche, MedImmune/AstraZeneca, Bayer-Schering, Celldex, Progenics, Genmab). Калихеамицин, дуокармицины и пирролобензодиазепины являются белками, связывающимися с малой бороздой ДНК, иринотекан является ингибитором топоизомеразы I, а майтанзиноиды и ауристатины являются агентами деполимеризации тубулина.

Интересно, что представитель трех из этих цитотоксических ADC достиг поздней стадии клинических испытаний. Трастузумаб эмтанзин (Т-DM1), трастузумаб, связанный с майтанзиноидным полусинтетическим лекарственным средством стабильным линкером (одобрение FDA от 22 февраля 2013 для распространенного HER2 положительного рака груди); Инотузумаб озогамицин (СМС-544), гуманизированное анти-CD22 mAb (G5/44, IgG4), конъюгированное с калихеамицином кислотолabile линкером (ацетилфенокси-бутановым) (В-клеточная неходжкинская лимфома); Brentuximab vedotin, гуманизированное анти-CD30 mAb, связанное с метилауристатином Е (MMAE) через малеимидкапроил-валил-цитруллин-*пара*-аминобензилкарбаматный линкер (одобрение FDA от 19 августа 2011 для анапластической крупноклеточной лимфомы и лимфомы Ходжкина).

Линкеры представляют ключевой компонент ADC структур. Было исследовано несколько классов линкеров второго поколения, включая кислотолабильные гидразоновые линкеры (лизосомы) (например гемтузумаб и инотузумаб озогамидин); линкеры на основе дисульфида (восстановительная внутриклеточная среда); не расщепляемые тиоэфирные линкеры (катаболическое разложение в лизосомах) (например, трастузумаб эмтанзин); пептидные линкеры (например, цитруллин-валин) (подобный лизосомальным протеазам катепсин-B) (например брентуксимаб ведотин): см, например, WO-A-2004/010957, WO-A-2006/060533 и WO-A-2007/024536. Очистка конъюгатов антитело-лекарственное средство эксклюзионной хроматографией по размеру (SEC) также описана [см., например, Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 8618-8623 (1996) и Chari et al., Cancer Research, 52: 127-131 (1992)].

Трастузумаб (Герцептин) представляет собой моноклональное антитело, которое взаимодействует с рецептором HER2/neu. Его основным применением является лечение определенных раков груди. Рецепторами HER являются белки, которые встроены в клеточную мембрану и передают молекулярные сигналы извне клетки (молекулы, называемые EGF) внутрь клетки и включают и выключают гены. Белки HER стимулируют пролиферацию клеток. При некоторых формах рака, особенно при некоторых типах рака груди, HER2 сверхэкспрессируется и вызывает неконтролируемое размножение раковых клеток.

Ген HER2 амплифицирован в 20-30% ранней стадии рака груди, что заставляет его сверхэкспрессировать рецепторы эпидермального фактора роста (EGF) в клеточной мембране. При некоторых типах рака HER2 может посылать сигналы без поступления факторов роста и их связывания с рецептором, что делает его действие в клетке конститутивным; однако трастузумаб в этом случае не эффективен.

Путь HER2 способствует росту и делению клеток, когда он функционирует нормально; однако, когда он сверхэкспрессируется, рост клеток ускоряется сверх нормальных пределов. При некоторых типах рака этот путь используется для ускорения роста и пролиферации клеток и, следовательно, образования опухолей. В раковых клетках белок HER2 может экспрессироваться в 100 раз больше, чем в нормальных клетках (2 миллиона против 20000 на клетку). Эта сверхэкспрессия приводит к сильной и постоянной передаче сигналов пролиферации и, следовательно, к образованию опухоли. Сверхэкспрессия HER2 также вызывает деактивацию контрольных точек, что способствует еще большему увеличению пролиферации.

В соединениях по настоящему изобретению Ab является группировкой, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт. В альтернативном воплощении Ab может быть любым подходящим агентом, который способен связываться с клеткой-мишенью, предпочтительно клеткой животного и, более предпочтительно, клеткой человека. Примеры таких агентов включают лимфокины, гормоны, факторы роста и молекулы, переносящие питательные вещества (например, трансферрин). В другом примере, Ab может быть аптамером и может включать нуклеиновую кислоту или пептидный аптамер.

Если Ab является группировкой, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, эта группировка предпочтительно является антигенсвязывающим пептидом или полипептидом. В предпочтительном воплощении этой группировкой является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

Термин «антитело» в конъюгатах лекарственного средства по настоящему изобретению относится к любому иммуноглобулину, предпочтительно полноразмерному иммуноглобулину. Предпочтительно, термин охватывает моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, такие как биспецифические антитела, и их фрагменты, пока они проявляют желаемую биологическую активность. Антитела могут иметь происхождение из любого вида, но предпочтительно происходят из грызунов, например крысы или мыши, человека или кролика. Альтернативно, антитела, предпочтительно моноклональные антитела, могут быть гуманизированными, химерными или фрагментами антитела. Термин «химерные антитела» может также включать «приматизированные» антитела, содержащие антигенсвязывающие последовательности вариабельного домена, имеющие происхождение из приматов, не относящихся к человеку (например, старосветской мартышки, обезьян и т.д.), и последовательности константной области человека. Иммуноглобулины также могут быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса молекулы иммуноглобулина.

Термин «моноклональное антитело» относится к по существу гомогенной популяции молекул антитела (т.е. индивидуальные антитела, составляющие популяцию, идентичны, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах), продуцируемой одним клоном В клеточной линии, часто гибридомой. Важно отметить, что каждое моноклональное

антитело имеет одинаковую антигенную специфичность - то есть оно направлено против одной детерминанты антигена.

Получение моноклональных антител может быть проведено способами, известными в данной области техники. Однако, в качестве примера, моноклональные антитела могут быть получены гибридомной технологией (Kohler et al (1975) *Nature* 256:495), методом В-клеточной гибридомы человека (Kozbor et al., 1983, *Immunology Today* 4: 72) или методом EBV-гибридомы (Cole et al., 1985, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96). Альтернативно, моноклональное антитело может быть получено с использованием методов рекомбинантной ДНК (см., US 4816567) или выделено из фаговых библиотек антител с использованием методов, описанных в Clackson et al (1991) *Nature*, 352:624-628; Marks et al (1991) *J. Mol. Biol.*, 222:581-597.

Поликлональными антителами являются антитела, направленные против различных детерминант (эпитопов). Эта гетерогенная популяция антитела может быть получена из сыворотки иммунизированных животных с использованием различных методов, хорошо известных в данной области техники.

Термин «биспецифическое антитело» относится к искусственному антителу, состоящему из двух разных моноклональных антител. Они могут быть сконструированы для связывания либо с двумя соседними эпитопами на одном антигене, тем самым увеличивая avidность и специфичность, либо для связывания двух разных антигенов для множества применений, но особенно для привлечения цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров (NK) или перенацеливания токсинов, радионуклидов или цитотоксических лекарственных средств для лечения рака (Holliger & Hudson, *Nature Biotechnology*, 2005, 23(9), 1126-1136). Биспецифическое антитело может иметь гибридную тяжелую цепь иммуноглобулина с первой специфичностью связывания в одном плече и гибридную пару тяжелая цепь-легкая цепь иммуноглобулина (обеспечивающую вторую специфичность связывания) в другом плече. Эта асимметричная структура облегчает отделение желаемого биспецифического соединения от нежелательных комбинаций цепей иммуноглобулина, поскольку присутствие легкой цепи иммуноглобулина только в одной половине биспецифической молекулы обеспечивает простой способ разделения (WO 94/04690; Suresh et al., *Methods in Enzymology*, 1986, 121:210; Rodrigues et al., 1993, *J. of Immunology* 151:6954-6961; Carter et al., 1992, *Bio/Technology* 10:163-167; Carter et al., 1995, *J. of Hematotherapy* 4:463-470; Merchant et al., 1998, *Nature Biotechnology* 16:677-681).

Способы получения гибридных или биспецифических антител известны в данной области техники. В одном способе биспецифические антитела могут быть получены слиянием двух гибридом в единую «квадрому» путем химического перекрестного связывания или генетического слияния двух разных модулей Fab или scFv (Holliger & Hudson, *Nature Biotechnology*, 2005, 23(9), 1126-1136).

Термин «химерное» антитело относится к антителу, разные части которого имеют происхождение из разных видов животных. Например, химерное антитело может получить переменную область от мыши и константную область от человека. Напротив, «гуманизированное антитело» происходит преимущественно от человека, даже если оно содержит части, не являющиеся человеческими. В частности, гуманизированные антитела представляют собой иммуноглобулины человека (реципиентное антитело), в которых остатки из гиперпеременной области реципиента заменены остатками из гиперпеременных областей видов, не относящихся к человеку (донорное антитело), таких как мышь, крыса, кролик или примат, не относящийся к человеку, имеющими желаемую специфичность, аффинность и емкость. В некоторых случаях остатки каркасной области (FR) иммуноглобулина человека заменяют соответствующими остатками, не являющимися человеческими. Более того, гуманизированные антитела могут содержать остатки, которые не найдены в реципиентном антителе или в донорном антителе. Эти модификации делают для дальнейшего улучшения эффективности антитела. В общем, гуманизированное антитело будет включать по существу все из по меньшей мере одного и обычно двух переменных доменов, в которых все или по существу все гиперпеременные петли соответствуют петлям иммуноглобулина, не являющегося человеческим, и все или по существу все FR принадлежат к последовательностям иммуноглобулина человека. Гуманизированное антитело необязательно также будет включать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), обычно иммуноглобулина человека.

Рекомбинантные антитела, такие как химерные и гуманизированные моноклональные антитела, могут быть получены методами рекомбинантной ДНК, известными в данной области техники. Полностью человеческие антитела могут быть получены с использованием трансгенных мышей, которые неспособны экспрессировать гены тяжелой и легкой цепей эндогенного иммуноглобулина, но которые могут экспрессировать гены тяжелой и легкой цепей человека. Трансгенных мышей иммунизируют обычным способом выбранным антигеном. Моноклональные антитела,

направленные против антигена, могут быть получены с использованием традиционной гибридомной технологии. Трансгены человеческого иммуноглобулина, содержащиеся в трансгенных мышах, перестраиваются во время дифференциации В-клеток и впоследствии претерпевают переключение классов и соматическую мутацию. Таким образом, используя такой метод, можно получить терапевтически полезные антитела IgG, IgA, IgM и IgE. Для обзора этого метода получения антител человека см. Lonberg and Huszar (1995, *Int. Rev. Immunol.* 13:65-93). Подробное обсуждение этого метода получения антител человека и моноклональных антител человека и протоколы получения таких антител см., например, патенты США №№ 5625126; 5633425; 5569825; 5661016; 5545806; каждый из которых включен в настоящий документ в качестве ссылки полностью. Другие антитела человека могут быть получены коммерчески, например, от Abgenix, Inc. (Freemont, CA) и Genpharm (San Jose, CA).

Термин «антигенсвязывающий фрагмент» в конъюгате лекарственного средства по настоящему изобретению относится к части полноразмерного антитела, где такие антигенсвязывающие фрагменты антител сохраняют антигенсвязывающую функцию соответствующего полноразмерного антитела. Антигенсвязывающий фрагмент может включать часть вариабельной области антитела, где указанная часть содержит по меньшей мере один, два, предпочтительно три CDR, выбранных из CDR1, CDR2 и CDR3. Антигенсвязывающий фрагмент может также включать часть легкой и тяжелой цепи иммуноглобулина. Примеры фрагментов антитела включают Fab, Fab', F(ab')₂, scFv, di-scFv, sdAb и BiTE (привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы), Fv фрагменты, включая нанотела, диатела, слияния диатело-Fc, триатела и тетратела; минитела; линейные антитела; фрагменты, продуцируемые библиотекой экспрессии Fab, анти-идиотипические (анти-Id) антитела, CDR (определяющую комплементарность область) и эпитоп-связывающие фрагменты любых из вышеперечисленных, которые иммуноспецифически связываются с антигеном-мишенью, таким как антигены раковых клеток, вирусные антигены или микробные антигены, молекулы одноцепочечных или однодоменных антител, включая антитела, имеющие только тяжелые цепи, например, домены V_{HH} верблюда и V-NAR акулы; и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. Для сравнения, полноразмерным антителом, называемым «антитело», является антитело, содержащее домены VL и VH, а также полные константные домены легкой и тяжелой цепи.

Антитело может также иметь одну или несколько эффекторных функций, которые относятся к биологической активности, приписываемой Fc области (Fc области с нативной последовательностью или Fc области варианта аминокислотной последовательности, сконструированной способами, известными в данной области техники, для изменения связывания рецептора) антитела. Примеры эффекторных функций антитела включают связывание C1q; комплементзависимую цитотоксичность; связывание с рецептором Fc; антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; подавление рецепторов клеточной поверхности (например, В-клеточного рецептора; BCR) и т.д.

Антитело также может быть функционально активным фрагментом (также называемым в настоящем документе как иммунологически активная часть), производным или аналогом антитела, которое иммуноспецифически связывается с целевым антигеном, таким как антиген раковой клетки, вирусный антиген или микробный антиген, или другими антителами, связанными с опухолевыми клетками. В этом отношении, функционально активный означает, что фрагмент, производное или аналог способен вызывать анти-идиотипические антитела, которые распознают тот же антиген, который распознает антитело, из которого получен фрагмент, производное или аналог. В частности, в репрезентативном воплощении антигенность идиотипа молекулы иммуноглобулина может быть усилена делецией последовательностей каркаса и CDR, которые являются С-концевыми по отношению к последовательности CDR, которая специфически распознает антиген. Чтобы определить, какие последовательности CDR связывают антиген, синтетические пептиды, содержащие последовательности CDR, могут быть использованы в анализах связывания с антигеном любым методом анализа связывания, известным в данной области техники (например, анализом BIAcore), см, например, Kabat et al., 1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md; Kabat E et al., 1980, *J. of Immunology* 125(3):961-969).

Термин «антитело» может также включать слитый белок антитела или его функционально активный фрагмент, например, в котором антитело слито через ковалентную связь (например, пептидную связь) либо на N-конце, либо на С-конце, с аминокислотной последовательностью другого белка (или ее частью, такой как по меньшей мере часть белка из 10, 20 или 50 аминокислот), которая не является антителом.

Антитело или его фрагмент может быть ковалентно связано с другим белком на N-конце константного домена.

Кроме того, антитело или антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению может включать аналоги и производные антител или их антигенсвязывающие фрагменты, которые либо модифицированы, например, путем ковалентного присоединения любого типа молекулы, до тех пор, пока такое ковалентное присоединение позволяет антителу сохранять иммуноспецифичность связывания с антигеном. Примеры модификаций включают гликозилирование, ацетилирование, пегилирование, фосфорилирование, амидирование, дериватизацию известными защитными/блокирующими группами, протеолитическое расщепление, связывание с единицей клеточного антитела или другим белком, и т.д. Любая из многочисленных химических модификаций может быть проведена известными методами, включая, но не ограничиваясь ими, специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез в присутствии туникамицина и т.д. Кроме того, аналог или производное могут содержать одну или несколько аминокислот, не существующих в природе.

Антитела или антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению могут также иметь модификации (например, замены, делеции или добавления) в Fc домене антитела. В частности, модификации могут быть в Fc-шарнирной области и приводить к усиленному связыванию рецептора FcRn (WO 97/34631).

В одном воплощении антителом в конъюгате лекарственного средства по настоящему изобретению может быть любое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предпочтительно моноклональное антитело, которое полезно в лечении заболевания, предпочтительно рака, и более предпочтительно рака, выбранного из рака легких, включая NSCLC, рака желудка, колоректального рака, рака груди, карциномы поджелудочной железы, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака матки, рака протоков слюнной железы, рака яичников, рака почек, лейкоза, множественной миеломы и лимфомы, где рак предпочтительно представляет собой HER2 положительный рак, где HER2 положительные виды рака включают HER2 положительный рак легких, включая HER2 положительный NSCLC, HER2 положительный рак желудка, HER2 положительный колоректальный рак, HER2 положительный рак груди, HER2 положительную карциному поджелудочной железы, HER2 положительный рак эндометрия, HER2 положительный

рак мочевого пузыря, HER2 положительный рак шейки матки, HER2 положительный рак пищевода, HER2 положительный рак желчного пузыря, HER2 положительный рак матки, HER2 положительный рак протоков слюнной железы и HER2 положительный рак яичников, более предпочтительно HER2 положительный рак груди, HER2 положительный рак яичников и HER2 положительный рак желудка, наиболее предпочтительно HER2 положительный рак груди.

Антитела, которые могут быть полезны в лечении рака, включают, но не ограничены ими, антитела против следующих антигенов: CA125 (яичники), CA15-3 (карциномы), CA19-9 (карциномы), L6 (карциномы), Lewis Y (карциномы), Lewis X (карциномы), альфа фетопротейна (карциномы), CA 242 (колоректальный), плацентарной щелочной фосфатазы (карциномы), специфического антигена простаты (простата), простатической кислой фосфатазы (простата), эпидермального фактора роста (карциномы), например, белка EGF рецептора 2 (рак груди), MAGE-I (карциномы), MAGE-2 (карциномы), MAGE-3 (карциномы), MAGE-4 (карциномы), анти-трансферринового рецептора (карциномы), p97 (меланома), MUC1-KLH (рак груди), CEA (колоректальный), gp100 (меланома), MART1 (меланома), PSA (простата), IL-2 рецептора (Т-клеточный лейкоз и лимфомы), CD20 (неходжкинская лимфома), CD52 (лейкоз), CD33 (лейкоз), CD22 (лимфома), хорионического гонадотропина человека (карцинома), CD38 (множественная миелома), CD40 (лимфома), муцина (карциномы), P21 (карциномы), MPG (меланома) и Neu онкогенного продукта (карциномы). Некоторые конкретные полезные антитела включают, но не ограничены ими, BR96 mAb (Trail, P. A., et al Science (1993) 261, 212-215), BR64 (Trail, PA, et al Cancer Research (1997) 57, 100-105), mAb против CD40 антигена, такие как S2C6 mAb (Francisco, J. A., et al Cancer Res. (2000) 60:3225-3231), mAb против CD70 антигена, такие как 1F6 mAb, и mAb против CD30 антигена, такие как AC10 (Bowen, M. A., et al (1993) J. Immunol., 151:5896-5906; Wahl et al., 2002 Cancer Res. 62(13):3736-3742). Многие другие интернализирующие антитела, которые связываются с опухолеассоциированными антигенами, могут быть использованы и были описаны (Franke, A. E., et al Cancer Biother Radiopharm. (2000) 15:459-476; Murray, J. L., (2000) Semin Oncol, 27:64-70; Breitling, F. and Dubel, S., Recombinant Antibodies, John Wiley and Sons, New York, 1998).

Другие опухолеассоциированные антигены включают, но не ограничены ими, BMPR1B, E16, STEAP1, STEAP2, 0772P, MPF, Napi3b, Sema5b, PSCA hlg, ETBR, MSG783, TrpM4, CRIPTO, CD21, CD79b, FcRH2, HER2, NCA, MDP, IL20R α , Бревикан,

EphB2R, ASLG659, PSCA, GEDA, BAFF-R, CD79A, CXCR5, HLA-DOB, P2X5, CD72, LY64, FCRH1, IRTA2 и TENB2.

В дополнительном воплощении антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом, который присутствует на клетке, такой как опухолевая клетка. Предпочтительно, если клеткой является опухолевая клетка, эпитоп опухолевой клетки не присутствует на неопухолевых клетках или присутствует в более низкой концентрации или в другой пространственной конфигурации, чем в опухолевых клетках.

В одном воплощении антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом, присутствующим в контексте одного из следующих антигенов: CA125, CA15-3, CA19-9 L6, Lewis Y, Lewis X, альфа фетопротеин, CA 242, плацентарная щелочная фосфатаза, специфический антиген простаты, простатическая кислая фосфатаза, эпидермальный фактор роста, например, белок EGF рецептора 2, MAGE-I, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, анти-трансферриновый рецептор, p97, MUC1-KLH, CEA, gp100, MART1, PSA, IL-2 рецептор, CD20, CD52, CD33, CD22, хорионический гонадотропин человека, CD38, CD40, муцин, P21, MPG, Neu онкогенный продукт, BMPR1B, E16, STEAP1, STEAP2, 0772P, MPF, Napi3b, Sema5b, PSCA hlg, ETBR, MSG783, TrpM4, CRIPTO, CD21, CD79b, FcRH2, HER2, NCA, MDP, IL20R α , Бревикан, EphB2R, ASLG659, PSCA, GEDA, BAFF-R, CD79A, CXCR5, HLA-DOB, P2X5, CD72, LY64, FCRH1, IRTA2, TENB2.

В одном воплощении если антигеном является ErbB2 (также известный как ERBB2, CD340 или HER2; эти термины могут быть использованы взаимозаменяемо), антитело или антигенсвязывающий фрагмент может связываться с одним или несколькими из следующих эпитопов: ARHC L (SEQ ID NO: 1), QNGS (SEQ ID NO: 2) и PPFCV ARC PSG (SEQ ID NO: 3). Эти эпитопы соответствуют положениям 557-561, 570-573 и 593-603, соответственно, полипептидной последовательности HER2 человека (Доступ: NM_004448, Версия: NM_004448.3).

Антителом, которое связывает молекулярную мишень или антиген, представляющий интерес, например антиген ErbB2, является антитело, способное связывать этот антиген с достаточной аффинностью, так что антитело полезно для нацеливания на клетку, экспрессирующую антиген. Если антителом является такое, которое связывает ErbB2, оно обычно предпочтительно связывает ErbB2 в отличие от других рецепторов ErbB и может быть таким, которое не вступает в значительную перекрестную реакцию с другими белками, такими как EGFR, ErbB 3 или ErbB4. В таких

воплощениях степень связывания антитела с этими не-ErbB2 белками (например, связывания клеточной поверхности с эндогенным рецептором), будет менее 10%, по данным анализа сортировки флуоресцентно-активированных клеток (FACS) или радиоиммунопреципитации (RIA). Иногда анти-ErbB2 антитело не будет значительно перекрестно реагировать с белком neu крысы, например, как описано в Schechter et al., Nature 312:513-516 (1984) и Drebin et al., Nature 312:545-548 (1984).

В другом воплощении антитело конъюгата лекарственного средства или мишень по настоящему изобретению могут быть выбраны из антитела или мишени в таблице ниже. Такие антитела являются иммуноспецифическими для антигени-мишени и могут быть получены коммерчески или получены любым способом, известным в данной области техники, таким как, например, методы рекомбинантной экспрессии.

Таблица 1: Терапевтические моноклональные антитела

Наименование	Торговое наименование	Мишень
3F8		GD2 ганглиозид
8H9		B7-H3
Абаговомаб		CA-125 (имитация)
Абитузумаб		CD51
Адекатумумаб		EpCAM
Алемтузумаб	Campath, Lemtrada	CD52
Алтумомаб	Hybri-ceaker	CEA
Аматуксимаб		Мезотелин
Андекаликсимаб		желатиназа В
Анетумаб		MSLN
Апрутумаб		FGFR2
Аскринвакумаб		Активин-рецептороподобная киназа 1
Атезолизумаб	Tecentriq	PD-L1
Атинумаб		RTN4
Авелумаб	Bavencio	PD-L1
Азинтуксизумаб		CD319
Бавитуксимаб		фосфатидилсерин

Наименование	Торговое наименование	Мишень
BCD-100		PD-1
Белантамаб		BCMA
Бемаритузумаб		FGFR2
Бермекимаб	Xilonix	IL1A
Берсанлимаб		ICAM-1
Бесилесомаб	Scintimun	CEA-родственный антиген
Бевацизумаб	Avastin	VEGF-A
Биватузумаб		CD44 v6
Блонтуетмаб	Blontress	CD20
Брентуксимаб	Adcentris	CD30 (TNFRSF8)
Бронтиктзузумаб		Notch 1
Кабирализумаб		CSF1R
Камиданлумаб		CD25
Камрелизумаб		Запрограммированная гибель клеток 1
Кантузумаб		MUC-1
Капромаб	Prostascint	клетки карциномы простаты
Карлумаб		MCP-1
Каротуксимаб		эндоглин
Катумаксомаб	Removab	EpCAM, CD3
cBR96		Lewis-Y антиген
Цемиплимаб		PCDC1
Цергугузузумаб		IL2
Цетрелимаб		Запрограммированная гибель клетки 1
Цетуксимаб	Erbitux	EGFR
Цибисатамаб		CEACAM5
Цирмтузумаб		ROR1
Циксутумумаб		IGF-1 рецептор (CD221)
Кливатузузумаб	hPAM4-Cide	MUC1
Кодритугузузумаб		глипикан 3
Кофетугузузумаб		PTK7

Наименование	Торговое наименование	Мишень
Колтуксимаб		CD19
Конатумумаб		TRAIL-R2
Кузатузумаб		CD70
Дацетузумаб		CD40
Далотузумаб		IGF-1 рецептор (CD221)
Дапиролизумаб пегол		CD154 (CD40L)
Даратумумаб	Darzalex	CD38
Дектрекумаб		IL-13
Демцизумаб		DLL4
Денинтузумаб		CD19
Деносумаб	Prolia	RANKL
Депатуксизумаб		EGFR
Дерлотуксимаб		Гистоновый комплекс
Детумомаб		В-клетки лимфомы
Динутуксимаб	Unituxin	GD2 ганглиозид
Достарлимаб		PCDP1
Дрозитумаб		DR5
DS-8201		HER2
Дулиготузумаб		ERBB3 (HER3)
Дурвалумаб	Imfinzi	PD-L1
Дусигитумаб		ILGF2
Экроексимаб		GD3 ганглиозид
Эдреколомаб	Panorex	EpCAM
Элгемтумаб		ERBB3 (HER3)
Элотузумаб	Empliciti	SLAMF7
Элсилимомаб		IL-6
Эмактузумаб		CSF1R
Эмибетузумаб		HHGFR
Энапотамаб		AXL

Наименование	Торговое наименование	Мишень
Энаватузумаб		TWEAK рецептор
Энфортумаб		нектин-4
Энлимомаб пегол		ICAM-1 (CD54)
Эноблитузумаб		CD276
Энситуксимаб		5AC
Эпитумомаб		эписиалин
Эпратузумаб		CD22
Эртумаксумаб	Rexomun	HER2/neu, CD3
Этарацизумаб	Abegrin	интегрин $\alpha\beta 3$
Этигилимаб		TIGIT
Фарицимаб		VEGF-A и Ang-2
Фарлетузумаб		фолатный рецептор 1
FBTA05	Lymphomun	CD20
Фибатузумаб		Эфриновый рецептор A3
Фиклатузумаб		HGF
Фигитумумаб		IGF-1 рецептор (CD221)
Фланвотумаб		TYRP1 (гликопротеин 75)
Футуксимаб		EGFR
Галиксимаб		CD80
Ганитумаб		1 рецептор (CD221)
Гатипотузумаб		MUC1
Гедивумаб		Гемагглютинин HA
Гемтузумаб	Mylotarg	CD33
Гилветмаб		PCDC1
Гирентуксимаб	Rencarex	карбоангидраза 9 (CA-IX)
Глембатумумаб		GPNMB
IBI308		PD1
Ибритумомаб	Zevalin	CD20
Икрукумаб		VEGFR-1
Ифаботузумаб		EPHA3

Наименование	Торговое наименование	Мишень
Иладатузумаб		CD97B
IMAB362		CLDN18.2
Ималумаб		MIF
Имапрелимаб		MCAM
Имгатузумаб		EGFR
Индатуксимаб		SDC1
Индусатумаб		GUCY2C
Инебилизумаб		CD19
Инотузумаб	Besponsa	CD22
Интетумумаб		CD51
Ипилимумаб	Yervoy	CD152
Иратумумаб		CD30 (TNFRSF8)
Изатуксимаб		CD38
Искалимаб		CD40
Истиратумаб		IGF1R, CD221
Лабетузумаб	CEA-Cide	CEA
Лакнотузумаб		CSF1, MCSF
Ладиратузумаб		LIV-1
Лапритуксимаб		EGFR
Лендализумаб		C5
Лензилумаб		CSF2
Леронлимаб		CCR5
Лезофавумаб		Гемагглютинин НА
Лексатумумаб		TRAIL-R2
Лифастузумаб		Котранспортер фосфата-натрия
Лилотомаб		CD37
Линтузумаб		CD33
Лирилумаб		KIR2D
Лонкастуксимаб		CD19
Лосатуксизумаб		EGFR, ERBB1 HER1

Наименование	Торговое наименование	Мишень
Лорвотузумаб		CD56
Лукатумумаб		CD40
Лумиликсимаб		CD23 (IgE рецептор)
Лумретузумаб		ERBB3 (HER3)
Лупартумаб		LYPD3
Лутикизумаб		Интерлейкин 1 альфа
Мапатумумаб		TRAIL-R1
Маргетуксимаб		HER2
Матузумаб		EGFR
Милатузумаб		CD74
Минретумомаб		TAG-72
Мирветуксимаб		Фолатный рецептор альфа
Митумомаб		GD3 ганглиозид
Модотуксимаб		EGFR внеклеточный домен III
Могамулизумаб	Poteligeo	CCR4
Монализумаб		NKG2A
Моролимумаб		Резус фактор
Мосунетузумаб		CD3E, MS4A1, CD20
Моксетумомаб		CD22
Намилумаб		CSF2
Наратуксимаб		CD37
Нарнатумаб		RON
Навициксизумаб		DLL4
Накситамаб		C-Met
Нецитумумаб	Portrazza	EGFR
Нерелимомаб		TNF- α
Несвакумаб		ангиопоэтин 2
Нимотузумаб	Theracim, Theraloc	EGFR
Ниволумаб	Opdivo	PD-1

Наименование	Торговое наименование	Мишень
Обинутузумаб	Gazyva	CD20
Окаратузумаб		CD20
Офатумумаб	Arzerra	CD20
Оларатумаб	Lartruvo	PDGF-R α
Олеклумаб		5'-нуклеотидаза
Омбуртамаб		CD276
Онартузумаб		Рецепторная киназа фактора роста гепатоцитов человека
Онтуксизумаб		TEM1
Онвателимаб		VSIR
Ореговомаб	OvaRex	CA-125
Отеликсизумаб		CD3
Отлертузумаб		CD37
Памревлумаб		CTGF
Панитумумаб	Vectibix	EGFR
Панкомаб		Опухолеспецифическое гликолизирование MUC1
Парсатузумаб		EGFL7
Пазотуксизумаб		Фолатная гидролаза
Патритумаб		ERBB3 (HER3)
PDR001		PD-1
Пембролизумаб	Keytruda	PD1
Пемтумомаб	Theragyn	MUC1
Пертузумаб	Omnitarg	HER2/neu
Пидилизумаб		PD-1
Пинатузумаб		CD22
Пинтумомаб		антиген аденокарциномы
Погализумаб		Член 4 суперсемейства TNFR
Полатузумаб		CD79B
Презализумаб		ICOSL

Наименование	Торговое наименование	Мишень
Притумумаб		виментин
Ракотумомаб	Vaxira	Ганглиозид NGNA
Радретумаб		экстра домен-В фибронектина
Рамуцирумаб	Cyramza	VEGFR2
Релатлимаб		LAG3
Ремтолумаб		Интерлейкин 17 альфа, TNF
Рилотумумаб		HGF
Ритуксимаб	MabThera, Rituxan	CD20
Робатумумаб		IGF-1 рецептор (CD221)
Ромилкимаб		Интерлейкин 13
Росмантузумаб		Корневой тромбоцит-специфический спондин 3
Ровалпитузумаб		DLL3
Сацитузумаб		TROP-2
Самализумаб		CD200
Самротамаб		LRRC15
Сатумомаб		TAG-72
Селикрелумаб		CD40
Серибантумаб		ERBB3 (HER3)
Сетрусумаб		SOST
Сибротузумаб		FAP
SGN-CD19A		CD19
Силтуксимаб	Sylvant	IL-6
Синтилимаб		PD-1
Сиртратумаб		SLITRK6
Софитузумаб		CA-125
Сонтузумаб		эписиалин
Спартализумаб		PDCD1, CD279
Табалумаб		BAFF

Наименование	Торговое наименование	Мишень
Такатузумаб	AFP-Cide	альфа-фетопроtein
Талакотузумаб		CD123
Тамтуветмаб	Tactress	CD52
Таплитумомаб		CD19
Тарекстумаб		Notch рецептор
Таволимаб		CD134
Телизотузумаб		HGFR
Тенатумомаб		тенасцин C
Теподитамаб		Ассоциированный с дендритными клетками лектин 2
Тезидолумаб		C5
Тетуломаб		CD37
Тигатузумаб		TRAIL-R2
Тимигутузумаб		HER2
Тимолумаб		AOC3
Тираголумаб		TIGIT
Тислелизумаб		PCDC1, CD279
Тизотумаб		Фактор коагуляции III
Томузотуксимаб		EGFR, HER1
Тозитумомаб	Веххар	CD20
Товетумаб		CD140a
Трастузумаб	Herceptin	HER2/neu
TRBS07	Ektomab	GD2 ганглиозид
Трегализумаб		CD4
Тремелимумаб		CTLA-4
Тукотузумаб		EpCAM
Ублитуксимаб		MS4A1
Улокуплумаб		CXCR4 (CD184)
Урелумаб		4-1BB (CD137)
Утомилумаб		4-1BB (CD137)

Наименование	Торговое наименование	Мишень
Вадастуксимаб		CD33
Ваналимаб		CD40
Вандортузумаб		STEAP1
Вантиктумаб		Связанный с ожогом рецептор
Ваникузумаб		ангиопоэтин 2
Вапаликсимаб		AOC3 (VAP-1)
Варисакумаб		VEGF-A
Варлилумаб		CD27
Вателизумаб		ITGA2 (CD49b)
Велтузумаб		CD20
Везенкумаб		NRP1
Волоциксимаб		интегрин $\alpha_5\beta_1$
Вонлеролизумаб		CD134
Вопрателимаб		ICOS
Ворсетузумаб		CD70
Вотумумаб	HumaSPECT	опухолевый антиген CTAA16.88
Вунакизумаб		Интерлейкин 17 альфа
Ксентузумаб		IGF1, IGF2
ХМАВ-5574		CD19
Залутумумаб	HuMax-EGFr	EGFR
Занолимумаб	HuMax-CD4	CD4
Затуксимаб		HER1
Зенокутузумаб		ERBB3, HER3
Зиралимумаб		CD147 (basigin)
Золбетуксимаб		CLDN18

В дополнение к вышесказанному, антителом конъюгата антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению может быть Витаксин, который является гуманизированным антителом для лечения саркомы; Smart IDIO, который является гуманизированным анти-HLA-DR антителом для лечения неходжкинской лимфомы; Онколим, который является анти-HLA-Dr10 антителом мыши с радиоактивной меткой

для лечения неходжкинской лимфомы; и Алломун, которое является гуманизированным анти-CD2 mAb для лечения болезни Ходжкина или неходжкинской лимфомы.

Антителом конъюгата лекарственного средства по настоящему изобретению также может быть любое антитело-фрагмент, известное для лечения какого-либо заболевания, предпочтительно рака. Опять же, такие фрагменты антитела являются иммуноспецифическими в отношении антигена-мишени и могут быть получены коммерчески или получены любым способом, известным в данной области техники, таким как, например, методы рекомбинантной экспрессии. Примеры таких доступных антител включают любые из приведенной ниже таблицы.

Таблица 2: Фрагменты терапевтических моноклональных антител

Тип/формат фрагмента	Наименование	Торговое наименование	Мишень
F(ab') ₂ / гуманизированное	алацизумаб пегол		VEGFR2
Fab/мыши	анатумомаб		TAG-72
Fab/овцы		CroFab	Змеиный яд
Fab/овцы		DigiFab	Дигоксин
Fab/овцы		Digibind	Дигоксин
Fab'/мыши	арцитумомаб	CEA-scan	CEA
Fab'/мыши	бектумомаб	LymphoScan	CD22
BiTE/мыши	блинатумомаб	Blincyto	CD19
Fab/ гуманизированное	цитатузумаб		EpCAM
scFv/химерное гуманизированное	дувортуксизумаб		CD19, CD3E
scFv/человека	ганкотамаб		неизвестна
F(ab') ₂ /мыши	иговомаб	Indimacis-125	CA-125
Fab/мыши	наколомаб		C242 антиген
Fab/мыши	наптумомаб		5T4
Fab/мыши	нофетумомаб		неизвестна
scFv/ гуманизированное	опортузумаб	Vicinium	EpCAM
BiTE/мыши	солиতোмаб		EpCAM
Fab/ гуманизированное		Thromboview	D-димер
Fab/ ПЭГилированное	CDP791		VEGF

Тип/формат фрагмента	Наименование	Торговое наименование	Мишень
гуманизированное			
Fab/ биспецифическое гуманизированное	MDX-H210		Her2/Neu & CD64 (γ FcR1)
(ScFv) ₄ мыши слитое со стрептавидином	CC49		антиген TAG-72 панкарциномы
ScFv человека слитое с β -лактамазой	SGN-17		P97 антиген
ScFv человека слитое с ПЭГ	F5 scFv-ПЭГ Иммунолипосома		Her2
Диатело (V _H -V _L) ₂ человека	C6.5K-A		Her2/Neu
Диатело (V _H -V _L) ₂ человека	L19 L19- γ IFN		EDB домен фибронектина
Диатело (V _L -V _H) ₂ человека	T84.66		CEA
Минитело (scFv-C _H 3) ₂ , химера мыши-человека (минитело)	T84.66		CEA
Минитело, химера мыши-человека (минитело)	10H8		Her2
ScFv димер Fc (ScFv) ₂ -Fc, химера мыши-человека (минитело)	T84.66		CEA
Биспецифическое scFv (V _L -V _H -V _H -V _L), мыши	r28M		CD28 и MAP
Биспецифическое (V _L -V _H -V _H -V _L), происхождение неизвестно	BiTE MT103		CD19 и CD3

Тип/формат фрагмента	Наименование	Торговое наименование	Мишень
Биспецифическое scFv (V _L -V _H -V _H -V _L), происхождение неизвестно	BiTE		Er-CAM и CD3
Биспецифическое тандемное диатело (V _H -V _L -V _H -V _L) (мыши)	тандаб		CD19 & CD3
V _H H-β-лактамаза, слитое, верблюжье	нанотело		CEA
Dab/человека	анти-TNFα dAb		TNFα
V _H H/верблюжье	нанотело		TNFα
V _H H/верблюжье	нанотело		фактор фон Виллебранда

Fab фрагмент, антигенсвязывающий (одно плечо)

F(ab')₂ фрагмент, антигенсвязывающий, включая шарнирную область (оба плеча)

Fab' фрагмент, антигенсвязывающий, включая шарнирную область (одно плечо)

scFv одноцепочечный переменный фрагмент

ди-scFv димерный одноцепочечный переменный фрагмент

(Holliger & Hudson, Nature Biotechnology, 2005, 23(9), 1126-1136).

В предпочтительном воплощении антитело в конъюгатах лекарственного средства по настоящему изобретению нацеливается на антиген клеточной поверхности.

В предпочтительных воплощениях антитело в конъюгатах лекарственного средства по настоящему изобретению может связываться с рецептором, кодируемым ErbB геном. Антитело может специфически связываться с ErbB рецептором, выбранным из EGFR, HER2, HER3 и HER4. Предпочтительно, антитело в конъюгате лекарственного средства может специфически связываться с внеклеточным доменом HER2 рецептора и ингибировать рост опухолевых клеток, которые сверхэкспрессируют HER2 рецептор. Антитело конъюгата лекарственного средства может представлять собой моноклональное антитело, например моноклональное антитело мыши, химерное антитело или гуманизированное антитело. Предпочтительно, гуманизированным антителом может быть huMAb4D5-1, huMAb4D5-2, huMAb4D5-3, huMAb4D5-4,

huMAb4D5-5, huMAb4D5-6, huMAb4D5-7 или huMAb4D5-8 (Трастузумаб), особенно предпочтительно Трастузумаб. Антителом также может быть фрагмент антитела, например Fab фрагмент.

Другие предпочтительные антитела включают:

(1) анти-CD4 антитела. Антителом конъюгата лекарственного средства может быть моноклональное антитело, например моноклональное антитело мыши, химерное антитело или гуманизированное антитело;

(2) анти-CD5 антитела. Антителом конъюгата лекарственного средства может быть моноклональное антитело, например моноклональное антитело мыши, химерное антитело или гуманизированное антитело;

(3) анти-CD13 антитела. Антителом конъюгата лекарственного средства может быть моноклональное антитело, например моноклональное антитело мыши, химерное антитело или гуманизированное антитело;

(4) анти-CD20 антитела. Антителом конъюгата лекарственного средства может быть моноклональное антитело, например моноклональное антитело мыши, химерное антитело или гуманизированное антитело. Предпочтительно, гуманизированным антителом является Ритуксимаб или его фрагмент антитела, например Fab фрагмент; и

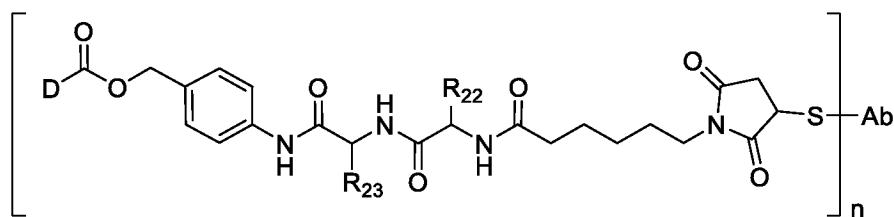
(5) анти-CD30 антитела. Антителом конъюгата лекарственного средства может быть моноклональное антитело, например моноклональное антитело мыши, химерное антитело или гуманизированное антитело. Предпочтительно, гуманизированным антителом является Брентуксимаб ведотин или его фрагмент антитела.

В одном воплощении конъюгат антитело-лекарственное средство может демонстрировать одно или несколько из следующих действий: (1) повышенная цитотоксичность (или снижение выживаемости клеток), (2) повышенная цитостатическая активность (цитостаз), (3) повышенная аффинность связывания с антигеном или эпитопом - мишенями, (4) повышенная интернализация конъюгата, (5) уменьшение побочных эффектов у пациента, и/или (6) улучшенный профиль токсичности. Такое увеличение может быть в сравнении с известным в данной области конъюгатом антитело-лекарственное средство, который связывает тот же самый или другой эпитоп или антиген.

Способы получения конъюгатов антитело-лекарственное средство

Конъюгаты антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению могут быть получены по методикам, хорошо известным в данной области техники. Способы

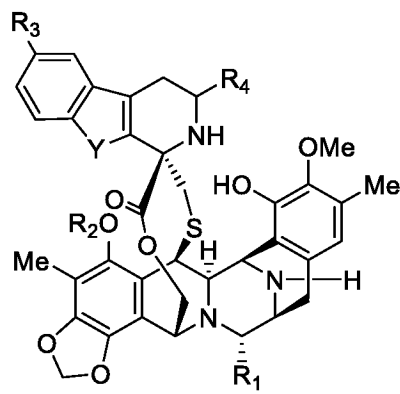
Один из примеров способа получения конъюгата лекарственного средства по настоящему изобретению включает получение конъюгатов антитело-лекарственное средство формулы (G) или (G') по настоящему изобретению следующим образом:

[illegible]

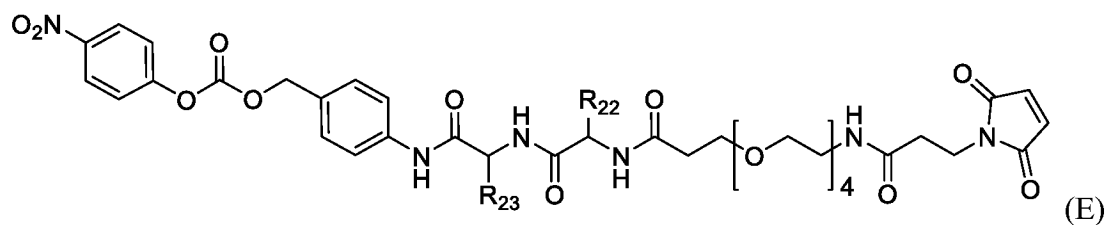
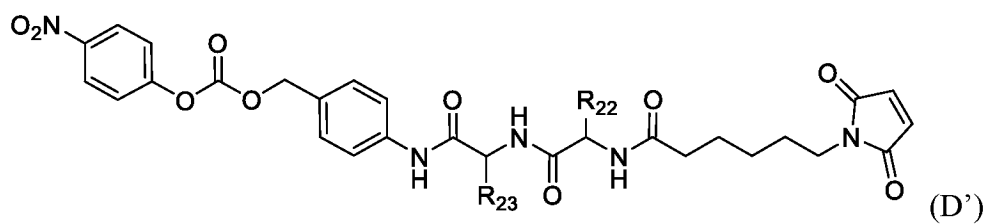
(G'),

где указанный способ включает следующие стадии:

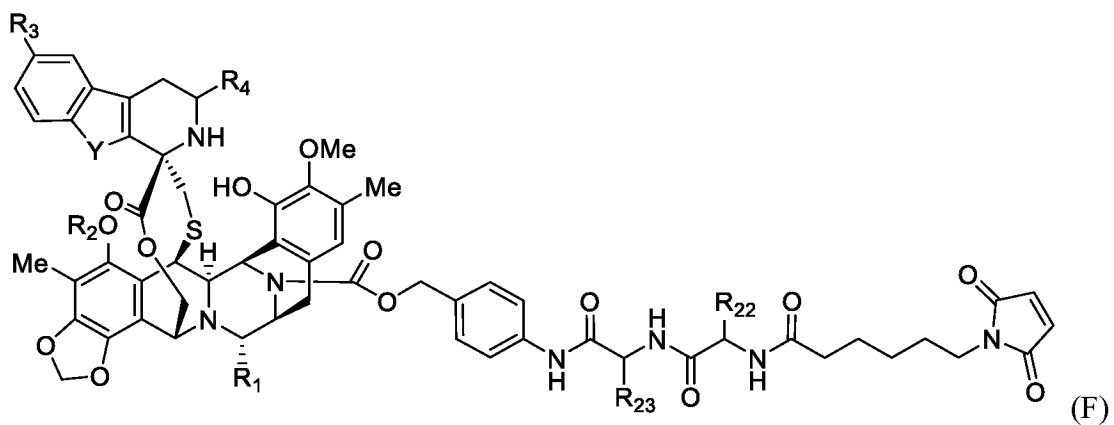
(1) взаимодействие лекарственного средства (D-H) формулы (IH)-H:

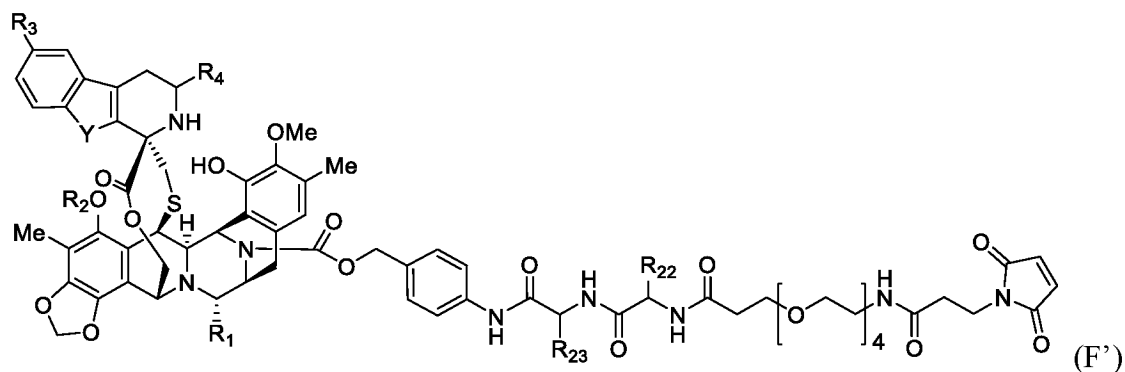


где заместители в определениях (IH)-H являются такими, как определено выше для формулы (IH), с соединением формулы (D') или (E):

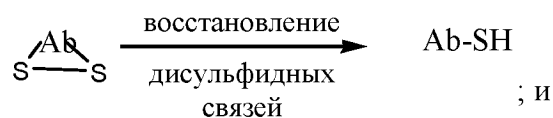


с получением соединения формулы (F) или (F'), соответственно:

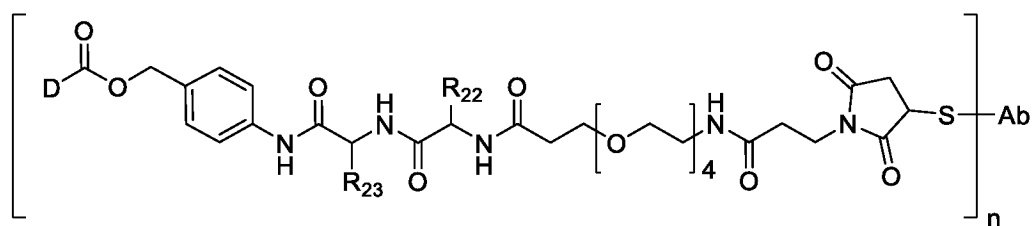
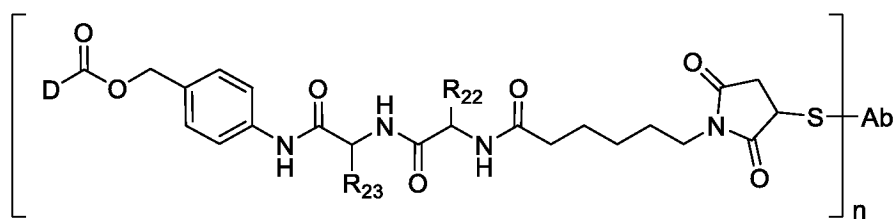




(2) частичное восстановление одной или нескольких дисульфидных связей в антителе, подлежащем конъюгированию, с получением восстановленного антитела Ab-SH, имеющего свободные тиольные группы:



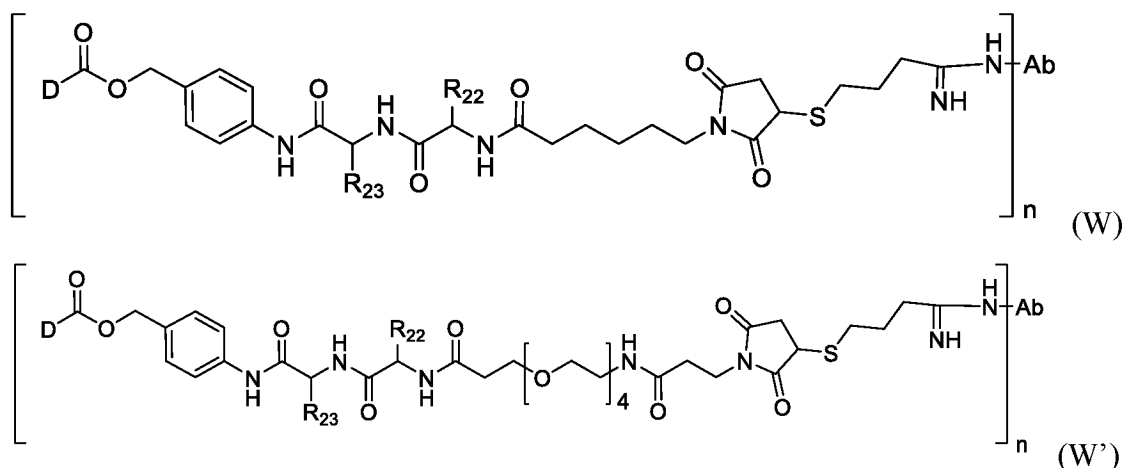
(3) взаимодействие частично восстановленного антитела Ab-SH, имеющего свободные тиольные группы, с соединением формулы (F) или (F'), полученным на стадии (1), с получением желаемого конъюгата антитело-лекарственное средство формулы (G) или (G'), соответственно:



В другом предпочтительном воплощении этого способа антитело выбрано из Брентуксимаба, Гемтузумаба, Инозутумаба, Ровалпитузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD 30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, или оно выбрано из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически

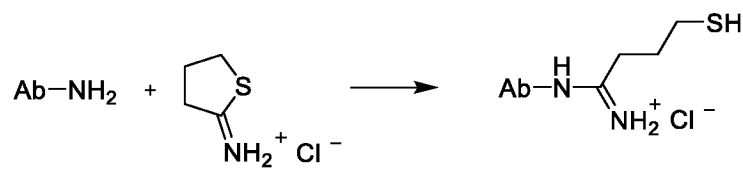
активной части, и наиболее предпочтительно, оно является Трастузумабом или его антигенсвязывающим фрагментом или иммунологически активной частью. Более того, частичное восстановление этого моноклонального антитела проводят с использованием гидрохлорида трис[2-карбоксиэтил]фосфина (ТСЕР).

Другой пример способа получения конъюгата лекарственного средства по настоящему изобретению включает получение конъюгатов антитело-лекарственное средство формулы (W) или (W') по настоящему изобретению ниже:

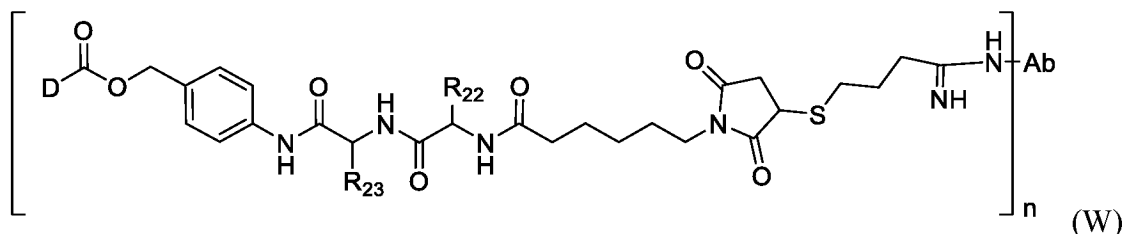


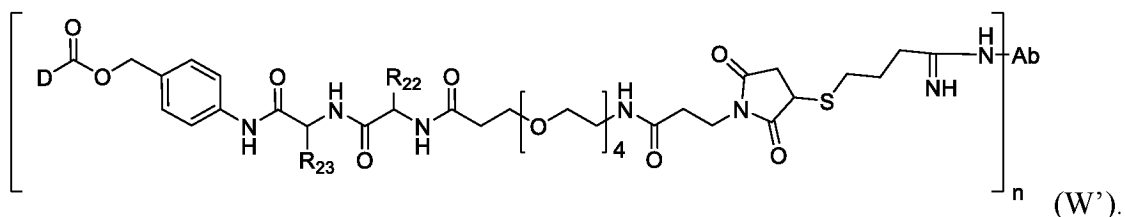
где указанный способ включает следующие стадии:

(1) взаимодействие антитела с гидрохлоридом 2-иминотиолана (реагент Трота) с получением тиол-активированного антитела:



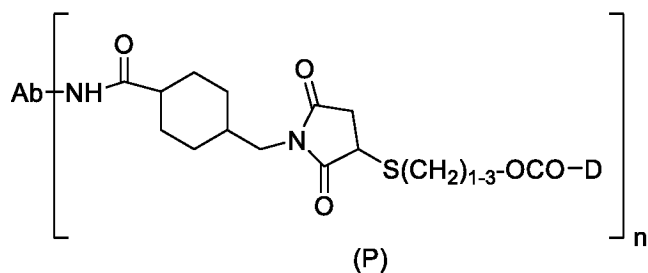
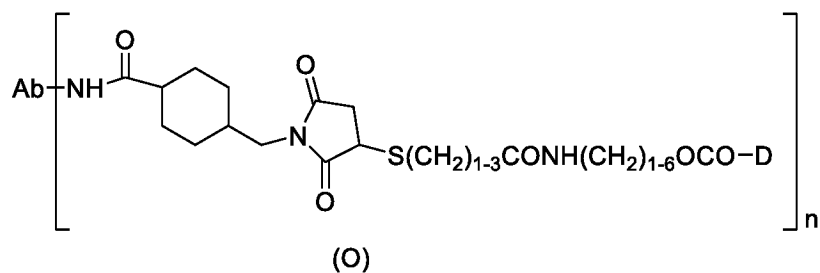
(2) взаимодействие тиол-активированного антитела с соединением формулы (F) или (F'), с получением желаемого конъюгата антитело-лекарственное средство формулы (W) или (W'), соответственно.





В другом предпочтительном воплощении этого способа антитело выбрано из Брентуксимаба, Гемтузумаба, Инозутумаба, Ровалпитузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD 30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, или оно выбрано из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, и наиболее предпочтительно, оно является Трастузумабом или его антигенсвязывающим фрагментом или иммунологически активной частью.

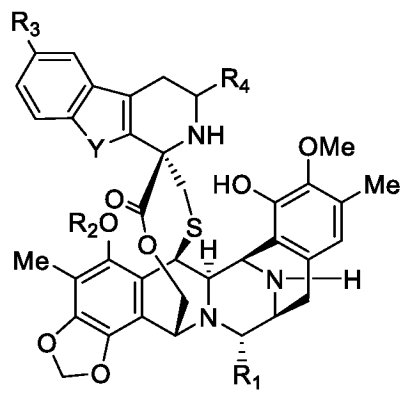
Другой пример способа получения конъюгата лекарственного средства по настоящему изобретению включает получение конъюгатов антитело-лекарственное средство формулы (O) или (P) ниже:



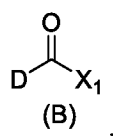
где указанный способ включает следующие стадии:

(1) либо:

(a) взаимодействие лекарственного средства формулы (II)-H:

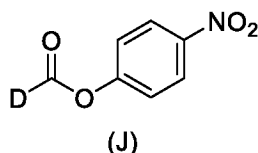


где заместители в определениях **(III)**-Н являются такими, как определено выше, с соединением формулы $X_2-C(O)-X_1$, где X_1 и X_2 являются уходящими группами, с получением соединения формулы **(B)**:



и точкой присоединения $-(C=O)X_1$ группы является свободная $-NH_2$ группа соединения формулы **D-H**, либо

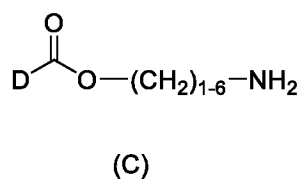
(b) взаимодействие указанного лекарственного средства (**D-H**) формулы **(III)**-Н, как определено выше, с 4-нитрофенилхлорформиатом с получением соединения формулы **(J)**:



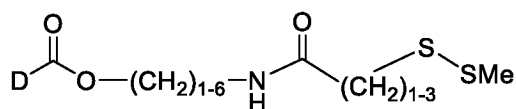
и точка присоединения (4-нитрофенил)-O-CO- группы является такой же, как для $X_1(CO)$ группы в (a) выше;

(2) либо:

(c) взаимодействие соединения формулы **(B)**, полученного на стадии (1), с гидроксисоединением формулы $HO-(CH_2)_{1-6}NHProt^{NH}$ и удаление $Prot^{NH}$ группы из сопряженного соединения с получением соединения формулы **(C)**:



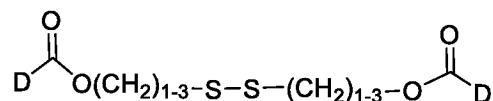
с последующим взаимодействием полученного соединения формулы **(C)** с соединением формулы $Me-S-S-(CH_2)_{1-3}-CO_2H$ с получением соединения формулы **(K)**:



(K)

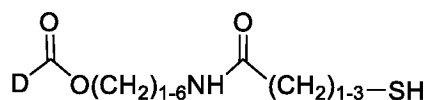
, или

(d) взаимодействие соединения (J), полученного на стадии (1), с соединением формулы $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{SProt}^{\text{SH}}$ и удаление Prot^{NH} группы из сопряженного соединения с получением соединения формулы (L):

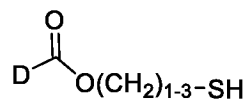


(L)

(3) взаимодействие (K) или (L), полученного на стадии (2), с дитиотреитолом в условиях восстановления дисульфида с получением соединения формулы (M) и (N), соответственно:

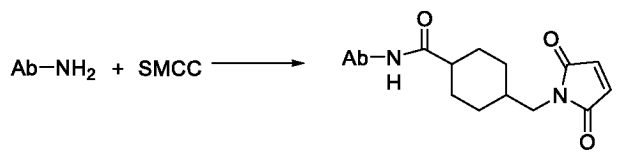


(M)

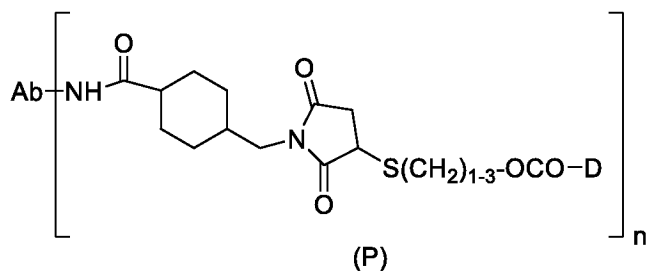
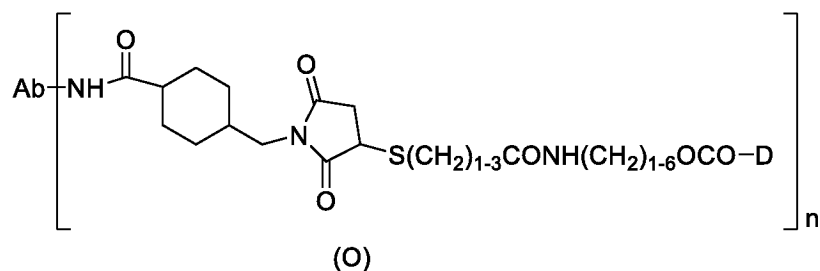


(N)

(4) взаимодействие антитела, подлежащего конъюгированию, с сукцинимидил-4-(*N*-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилатом для дериватизации указанного антитела в одной или нескольких лизиновых группах с сукцинимидил-4-(*N*-малеимидометил)циклогексан-1-карбонильной группой:



(5) взаимодействие дериватизированного антитела, полученного на стадии (4), либо с (M), либо с (N), полученными на стадии (3), с получением желаемого конъюгата антитело-лекарственное средство формулы (O) или (P):



Соединением формулы $\text{X}_2\text{-C}(\text{O})\text{-X}_1$ предпочтительно является 1,1'-карбонилдиимидазол. Аналогично, гидроксисоединением, взаимодействующим с соединением формулы (B), предпочтительно является $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{-NHProt}^{\text{NH}}$, и более предпочтительно $\text{HO}-(\text{CH}_2)_3\text{-NHProt}^{\text{NH}}$.

В одном предпочтительном воплощении настоящего изобретения, соединением, взаимодействующим с соединением формулы (C) с получением соединения формулы (K), является 3-(метилдисульфанил)пропановая кислота.

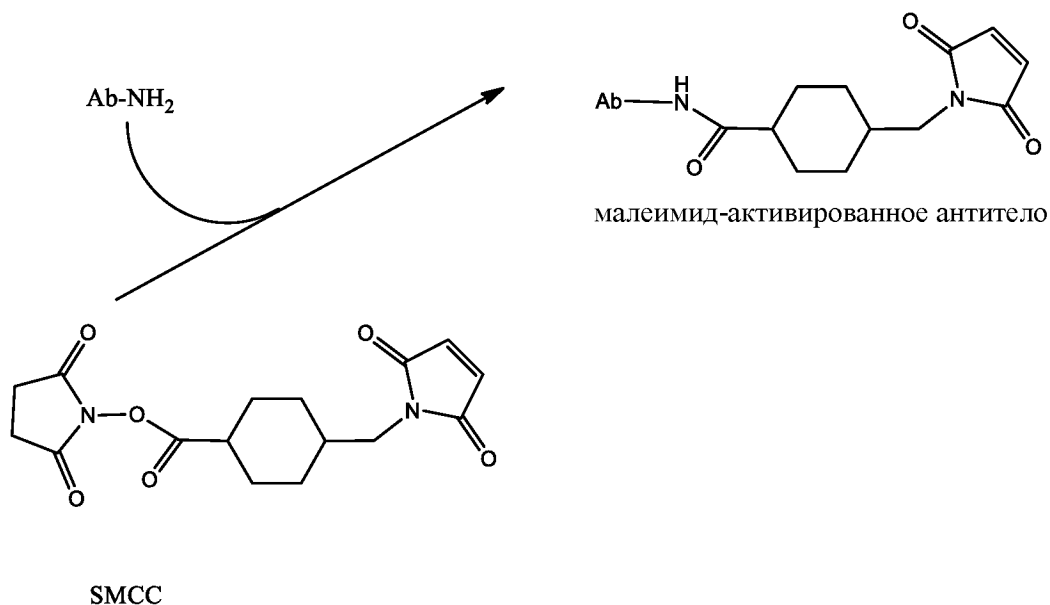
В другом предпочтительном воплощении соединением $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{SProt}^{\text{SH}}$, которое взаимодействует с соединением формулы (J) с получением соединения формулы (L), является $\text{HO}-(\text{CH}_2)_3\text{SProt}^{\text{SH}}$.

Если присоединение к группировке линкер-лекарственное средство осуществляют через свободные тиольные группы в цистеинах после частичного восстановления дисульфидных групп в группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, такой как моноклональное антитело, частичное восстановление обычно проводят сначала разбавлением до подходящей концентрации и буферизацией раствора перед частичным восстановлением дисульфидных связей путем добавления подходящего восстановителя, такого как гидрохлорид трис[2-карбоксиэтил]фосфина (ТСЕР) или дитиотреитол (DTT). Путем выбора подходящих соотношений группировки, подлежащей восстановлению, такой как моноклональное антитело, и восстановителя, условий реакции и времени восстановления, возможно получить желаемое соотношение свободного тиола к группе, например, четыре свободных тиольных группы на моноклональное антитело.

Частично восстановленную группировку, такую как частично восстановленное моноклональное антитело, имеющую свободные тиольные группы, полученную как описано выше, затем подвергают взаимодействию с соединением линкер-лекарственное средство по изобретению формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ (где группой L_1 в таком соединении является малеимидная группа, которая может свободно взаимодействовать с тиольными группами). Полученные конъюгаты антитело-лекарственное средство очищают любыми подходящими средствами, известными в данной области техники, например, эксклюзионной хроматографией по размеру (SEC) [см., например, Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 8618-8623 (1996) и Chari et al., Cancer Research, 52: 127-131 (1992)].

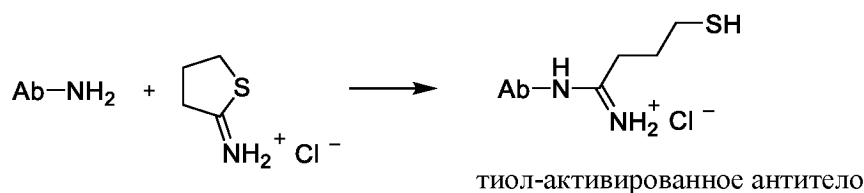
В одном предпочтительном воплощении настоящего изобретения частично восстановленным моноклональным антителом является Трастузумаб или анти-CD13 антитело или их антигенсвязывающий фрагмент или иммунологически активная часть, предпочтительно Трастузумаб или его антигенсвязывающий фрагмент или иммунологически активная часть; или, предпочтительно, анти-CD13 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или иммунологически активная часть.

В альтернативном воплощении изобретения лизины в группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, такой как моноклональное антитело, сначала могут взаимодействовать с сукцинимидил-4-(*N*-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилатом. Свободная аминная группа на антителе может взаимодействовать со сложным эфиром *N*-гидроксисукцинимидом с получением малеимид-активированного антитела:



Малеимид-активированное антитело затем может взаимодействовать с соединением формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, имеющим реакционноспособную тиольную группу.

В альтернативном воплощении изобретения лизины в группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, такой как моноклональное антитело, сначала могут взаимодействовать с гидрохлоридом 2-иминотиолана (реагент Трота). Свободная аминная группа антитела может взаимодействовать с имидным тиолактоном с получением тиол-активированного антитела.



Один конкретный пример способов получения конъюгатов антитело-лекарственное средство формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ по настоящему изобретению конъюгированием через свободные тиольные группы в цистеинах после частичного восстановления дисульфидных групп в антителе показан на Фиг. 1.

Другой конкретный пример способов получения конъюгатов антитело-лекарственное средство формулы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ по настоящему изобретению конъюгированием через свободные аминогруппы в лизинах после взаимодействия антитела с реагентом Трота показан на Фиг. 2.

Композиции, содержащие конъюгат антитело-лекарственное средство по изобретению, и их применение

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат лекарственного средства по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Примеры форм введения конъюгата лекарственного средства, имеющего общую формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$ по настоящему изобретению, включают, без ограничений, пероральную, местную, парентеральную, подъязычную, ректальную, вагинальную, глазную и интраназальную. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, внутригрудные инъекции или инфузии. Предпочтительно композиции вводят парентерально. Фармацевтические композиции по изобретению могут быть изготовлены таким образом, чтобы обеспечить конъюгату лекарственного средства по настоящему изобретению биодоступность при введении композиции животному, предпочтительно человеку. Композиции могут

принимать форму одной или более дозированных единиц, где, например, таблетка может представлять единичную дозированную единицу, а контейнер с конъюгатом антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению в аэрозольной форме может содержать множество дозированных единиц.

Фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель может быть в виде частиц, так что композиции имеют, например, таблетированную или порошковую форму. Носитель(и) может(гут) быть жидкостью, при этом композиции представляют собой, например, пероральный сироп или жидкость для инъекций. Кроме того, носитель(и) может(гут) быть газообразным(и), чтобы обеспечить аэрозольную композицию, полезную, например, при ингаляционном введении. Термин «носитель» относится к разбавителю, адьюванту или эксципиенту, с которым вводят конъюгат антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению. Такие фармацевтические носители могут быть жидкостями, такими как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и подобные. Носителями могут быть солевой раствор, аравийская камедь, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный диоксид кремния, мочевины и подобные. Кроме того, могут быть использованы вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, смазывающие и красящие агенты. В одном воплощении при введении животному конъюгаты антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению или композиции и фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Вода является предпочтительным носителем, когда конъюгаты антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению вводят внутривенно. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина также могут быть использованы в качестве жидких носителей, особенно для растворов для инъекций. Подходящие фармацевтические носители также включают эксципиенты, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, вода, этанол и подобные. Настоящие композиции при желании могут также содержать небольшие количества смачивающих или эмульгирующих агентов или pH буферных агентов.

Когда композиция предназначена для перорального введения, композиция предпочтительно имеет твердую или жидкую форму, где полутвердые, полужидкие,

суспензионные и гелевые формы включены в формы, рассматриваемые здесь как твердые или жидкие.

В качестве твердой композиции для перорального введения композиция может быть изготовлена в виде порошка, гранулы, прессованной таблетки, пилюли, капсулы, жевательной резинки, вафли или подобной формы. Такая твердая композиция обычно содержит один или несколько инертных разбавителей. Кроме того, может присутствовать один или несколько из следующих: связующие, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза или желатин; эксципиенты, такие как крахмал, лактоза или декстрины, разрыхлители, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, кукурузный крахмал и подобные; смазывающие вещества, такие как стеарат магния; скользящие вещества, такие как коллоидный диоксид кремния; подсластители, такие как сахароза или сахарин; ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор; и краситель.

Когда композиция имеет форму капсулы (например желатиновой капсулы), она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как полиэтиленгликоль, циклодекстрин или жирное масло.

Композиция может быть в форме жидкости, например эликсира, сиропа, раствора, эмульсии или суспензии. Жидкость может быть полезной для перорального введения или для доставки путем инъекции. Когда композиция предназначена для перорального введения, она может содержать один или несколько подсластителей, консервантов, красителей/пигментов и усилителей вкуса. В композицию для введения инъекцией также могут быть включены один или несколько из поверхностно-активного вещества, консерванта, смачивающего агента, диспергирующего агента, суспендирующего агента, буфера, стабилизатора и изотонического агента.

Предпочтительным путем введения является парентеральное введение, включая, без ограничения, внутрикожное, внутримышечное, внутривенное, подкожное, интраназальное, эпидуральное, интраназальное, внутримозговое, желудочковое, интратекальное, интравагинальное или трансдермальное. Предпочтительный способ введения оставлен на усмотрение практикующего врача и будет частично зависеть от места заболевания (такого как очаг рака). В более предпочтительном воплощении настоящие конъюгаты антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению вводят внутривенно.

Жидкие композиции по изобретению, независимо от того являются ли они растворами, суспензиями или другой подобной формой, также могут включать один или несколько из следующих: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, физиологический раствор, предпочтительно, солевой раствор, раствор Рингера, изотонический хлорид натрия, нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, полиэтиленгликоли, глицерин или другие растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; и агенты для корректировки тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральная композиция может быть заключена в ампулу, одноразовый шприц или флакон для многократных доз из стекла, пластика или другого материала. Предпочтительным адъювантом является солевой раствор.

Количество конъюгата лекарственного средства по настоящему изобретению, которое эффективно в лечении конкретного расстройства или состояния, будет зависеть от природы расстройства или состояния и может быть определено стандартными клиническими методами. Кроме того, необязательно могут быть использованы *in vitro* или *in vivo* анализы, чтобы помочь определить оптимальные диапазоны доз. Точная доза, используемая в композициях, также будет зависеть от пути введения и тяжести заболевания или расстройства, и должна определяться в соответствии с мнением практикующего врача и обстоятельствами каждого пациента.

Композиции содержат эффективное количество конъюгата лекарственного средства по настоящему изобретению, так чтобы получить подходящую дозировку. Правильная дозировка соединений будет варьировать в зависимости от конкретного состава, способа применения и конкретного участка применения, хозяина и болезни, которую лечат, например рака и, в таком случае, от типа опухоли. Следует принимать во внимание другие факторы, такие как возраст, масса тела, пол, диета, время введения, скорость выведения, состояние хозяина, комбинации лекарственных средств, чувствительность реакции и тяжесть заболевания. Введение может быть проведено непрерывно или периодически в пределах максимально переносимой дозы.

Конъюгат лекарственного средства по настоящему изобретению или композиции можно вводить любым удобным путем, например путем инфузии или болюсной инъекции, путем абсорбции через эпителиальные или кожно-слизистые оболочки.

В конкретных воплощениях может быть желательно вводить одно или несколько конъюгатов лекарственного средства по настоящему изобретению или композиций

локально в область, нуждающуюся в лечении. В одном воплощении введение может быть осуществлено путем прямой инъекции в место (или прежнее место) рака, опухоль или неопластическую или предопухолевую ткань. В другом воплощении введение может быть осуществлено прямой инъекцией в место (или прежнее место) проявления аутоиммунного заболевания.

Также может быть использовано легочное введение, например, с помощью ингалятора или небулайзера и состава с аэрозолизирующим агентом, или путем перфузии во фторуглероде или синтетическом легочном сурфактанте. В некоторых воплощениях конъюгат антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению или композиции могут быть изготовлены в виде суппозиториев с традиционными связующими агентами и носителями, такими как триглицериды.

Настоящие композиции могут иметь форму растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилуль, пеллет, капсул, капсул, содержащих жидкости, порошков, составов с замедленным высвобождением, суппозиториев, эмульсий, аэрозолей, спреев, суспензий или любой другой формы, подходящей для использования. Другие примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в «Remington's Pharmaceutical Sciences» by E.W. Martin.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены с использованием методологии, хорошо известной в области фармацевтики. Например, композиция, предназначенная для введения путем инъекции, может быть приготовлена путем объединения конъюгата лекарственного средства по настоящему изобретению с водой с образованием раствора. Поверхностно-активное вещество может быть добавлено для облегчения образования гомогенного раствора или суспензии.

Авторы изобретения обнаружили, что конъюгаты лекарственного средства и композиции по настоящему изобретению особенно эффективны в лечении рака.

Таким образом, как описано выше, в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента, нуждающегося в этом, особенно человека, пораженного раком, включающий введение больному индивидууму терапевтически эффективного количества конъюгата лекарственного средства или композиции по настоящему изобретению. В настоящем изобретении предложен конъюгат лекарственного средства по настоящему изобретению для применения в лечении рака и, более предпочтительно, рака, выбранного из рака легких, включая NSCLC, рака желудка, колоректального рака, рака груди, карциномы поджелудочной железы, рака эндометрия, рака мочевого пузыря,

рака шейки матки, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака матки, рака протоков слюнной железы, рака яичников, рака почек, лейкоза, множественной миеломы и лимфомы. Наиболее предпочтительно, рак представляет собой рак груди. Рак предпочтительно представляет собой HER2 положительный рак, где HER2 положительные виды рака включают HER2 положительный рак легких, включая HER2 положительный NSCLC, HER2 положительный рак желудка, HER2 положительный колоректальный рак, HER2 положительный рак груди, HER2 положительную карциному поджелудочной железы, HER2 положительный рак эндометрия, HER2 положительный рак мочевого пузыря, HER2 положительный рак шейки матки, HER2 положительный рак пищевода, HER2 положительный рак желчного пузыря, HER2 положительный рак матки, HER2 положительный рак протоков слюнной железы и HER2 положительный рак яичников, более предпочтительно HER2 положительный рак груди, HER2 положительный рак яичников и HER2 положительный рак желудка, наиболее предпочтительно HER2 положительный рак груди.

Конъюгаты лекарственного средства и композиции по настоящему изобретению полезны для ингибирования размножения опухолевой клетки или раковой клетки или для лечения рака у животного. Конъюгат лекарственного средства и композиции по настоящему изобретению могут быть использованы соответственно во множестве условий для лечения рака животных. Конъюгаты по изобретению, содержащие Лекарственное средство-Линкер-Группировку, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, могут быть использованы для доставки Лекарственного средства или единицы Лекарственного средства к опухолевой клетке или раковой клетке. Не будучи связанными теорией, в одном воплощении Группировка, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, конъюгата лекарственного средства по настоящему изобретению, связывается или ассоциирует с раковой клеткой или антигеном, ассоциированным с опухолевой клеткой, и конъюгат лекарственного средства по настоящему изобретению может быть поглощен внутрь опухолевой клетки или раковой клетки через рецептор-опосредованный эндоцитоз. Антиген может быть присоединен к опухолевой клетке или раковой клетке, или может быть белком внеклеточного матрикса, связанным с опухолевой клеткой или раковой клеткой. Попав внутрь клетки, одна или несколько специфических последовательностей в Линкерной единице гидролитически расщепляются одной или несколькими ассоциированными с опухолевой клеткой или раковой клеткой протеазами или гидролазами, что приводит к

высвобождению Лекарственного средства или Соединения Лекарственное средство-Линкер. Высвободившееся Лекарственное средство или Соединение Лекарственное средство-Линкер затем свободно мигрирует в клетке и индуцирует цитотоксическую активность. В альтернативном воплощении Лекарственное средство или единица Лекарственного средства отщепляется от конъюгата лекарственного средства по настоящему изобретению вне опухолевой клетки или раковой клетки, и Лекарственное средство или Соединение Лекарственное средство-Линкер затем проникает в клетку.

В одном воплощении Группировка, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, связывается с опухолевой клеткой или раковой клеткой. В другом воплощении Группировка, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, связывается с антигеном опухолевой клетки или раковой клетки, который находится на поверхности опухолевой клетки или раковой клетки. В еще одном воплощении Группировка, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, связывается с антигеном опухолевой клетки или раковой клетки, который является белком внеклеточного матрикса, ассоциированным с опухолевой клеткой или раковой клеткой.

Специфичность Группировки, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, к определенной опухолевой клетке или раковой клетке может быть важной для определения тех опухолей или видов раков, которые лечатся наиболее эффективно. Например, конъюгаты лекарственного средства по настоящему изобретению, имеющие единицу Трастузумаба, могут быть полезны для лечения антиген-положительных карцином, включая лейкозы, рак легких, рак толстой кишки, лимфомы (например, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому), солидные опухоли, такие как саркома и карциномы, множественную миелому, рак почек и меланому. Рак может предпочтительно представлять собой рак легких, колоректальный рак, рак груди, карциному поджелудочной железы, рак почек, лейкоз, множественную миелому, лимфому или рак яичников. Например, конъюгаты лекарственного средства по настоящему изобретению, имеющие единицу Ритуксимаба, могут быть полезны для лечения опухолей, экспрессирующих CD-20, таких как гематологические виды рака, включая лейкозы и лимфомы. Например, конъюгаты лекарственного средства по настоящему изобретению, имеющие единицу анти-CD4-антитела, могут быть полезны для лечения опухолей, экспрессирующих CD-4, таких как гематологические виды рака, включая лимфомы. Например, конъюгаты лекарственного средства по настоящему

изобретению, имеющие единицу анти-CD5 антитела, могут быть полезны для лечения опухолей, экспрессирующих CD-5, таких как гематологические виды рака, включая лейкозы и лимфомы. Например, конъюгаты лекарственного средства по настоящему изобретению, имеющие единицу анти-CD13 антитела, могут быть полезны для лечения опухолей, экспрессирующих CD-13, таких как гематологические виды рака, включая лейкозы и лимфомы.

Другие конкретные типы рака, которые можно лечить конъюгатами лекарственного средства по настоящему изобретению, включают, но не ограничены ими: рак системы кроветворения, включая все формы лейкоза; лимфомы, такие как болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома и множественная миелома.

В частности, конъюгаты лекарственного средства и композиции по настоящему изобретению проявляют превосходную активность в лечении рака груди.

Конъюгаты лекарственного средства и композиции по настоящему изобретению обеспечивают специфическое к конъюгированию таргетирование опухоли или рака, тем самым снижая общую токсичность этих конъюгатов. Линкерные единицы стабилизируют конъюгат антитело-лекарственное средство в крови, но расщепляются опухолеспецифическими протеазами и гидролазами внутри клетки, высвобождая Лекарственное средство.

Конъюгаты лекарственного средства и композиции по настоящему изобретению могут быть введены животному, которое также получает хирургию в качестве лечения рака. В одном воплощении настоящего изобретения, дополнительным способом лечения является радиационная терапия.

В конкретном воплощении настоящего изобретения конъюгат лекарственного средства или композиция по настоящему изобретению могут быть введены с радиотерапией. Радиотерапия может быть проведена одновременно, до или после лечения конъюгатом лекарственного средства или композицией по настоящему изобретению. В одном воплощении конъюгат лекарственного средства или композицию по настоящему изобретению вводят одновременно с радиационной терапией. В другом конкретном воплощении радиационную терапию проводят до или после введения конъюгата лекарственного средства или композиции по настоящему изобретению, предпочтительно по меньшей мере через час, пять часов, 12 часов, сутки, неделю, месяц, более предпочтительно несколько месяцев (например, вплоть до трех месяцев), до или

после введения конъюгата антитело-лекарственное средство или композиции по настоящему изобретению.

Что касается радиационной терапии, можно использовать любой протокол радиационной терапии в зависимости от типа рака, подлежащего лечению. Например, но не в качестве ограничения, можно использовать рентгеновское излучение; в частности, высокоэнергетическое мегавольтное излучение (излучение с энергией более 1 МэВ) может быть использовано для лечения глубоких опухолей, а электронно-лучевое и ортовольтное рентгеновское излучение может быть использовано при раке кожи. Также можно вводить радиоизотопы, испускающие гамма-лучи, такие как радиоактивные изотопы радия, кобальта и других элементов.

В настоящем изобретении предложен набор, содержащий терапевтически эффективное количество конъюгата лекарственного средства по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В одном воплощении предложен набор, включающий композицию по настоящему изобретению и, необязательно, инструкции по применению при лечении рака и, более конкретно, рака, выбранного из рака легких, включая NSCLC, рака желудка, колоректального рака, рака груди, карциномы поджелудочной железы, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака матки, рака протоков слюнной железы, рака яичников, рака почек, лейкоза, множественной миеломы и лимфомы.

В одном воплощении набор согласно этому аспекту предназначен для использования при лечении рака и, более предпочтительно, рака, выбранного из рака легких, включая NSCLC, рака желудка, колоректального рака, рака груди, карциномы поджелудочной железы, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака матки, рака протоков слюнной железы, рака яичников, рака почек, лейкоза, множественной миеломы и лимфомы. Наиболее предпочтительно, набор предназначен для использования при лечении рака груди.

Краткое описание графических материалов

Изобретение проиллюстрировано диаграммами, например, в прилагаемых графических материалах, в которых:

На Фиг. 1 представлена схематическая иллюстрация одного из способов по настоящему изобретению, где конъюгирование антитела осуществляют через свободные тиольные группы;

На Фиг. 2 представлена схематическая иллюстрация одного из способов по настоящему изобретению, где конъюгирование антитела осуществляют через свободные аминогруппы.

Примеры

Настоящее изобретение далее иллюстрировано с помощью следующих неограничивающих примеров. В примерах использованы следующие сокращения:

CDI, 1,1'-Карбонилдиимидазол

DIPEA, *N, N*-диизопропилэтиламин

Hex, Гексан

EtOAc, Этилацетат

DCM, Дихлорметан

NMP, *N*-Метил-2-пирролидон

DMF, Диметилформамид

EDC, Гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N*'-этилкарбодиимида

EDTA, Этилендиаминтетрауксусная кислота

MeOH, Метанол

DTT, Дитиотреитол

Pu, Пиридин

THF, Тетрагидрофуран

TCEP, Гидрохлорид трис[2-карбоксиэтил]фосфина

MC, 6-Малеимидокапроил

Fmoc, 9-Флуоренилметоксикарбонил

Cit, Цитруллин

Val, Валин

DMSO, Диметилсульфоксид

Trt, Трифенилметил

HOBT, 1-Гидроксибензотриазол

DIPCDI, *N, N*'-диизопропилкарбодиимид

TFA, Трифторуксусная кислота

PAOH, 4-Аминобензиловый спирт

бис-PNP, бис(4-Нитрофенил)карбонат

NAC, *N*-Ацетилцистеин

SEC, Эксклюзионная хроматография по размеру

HPLC, Высокоэффективная жидкостная хроматография

ADC, Конъюгат антитело-лекарственное средство

ATCC, Американская коллекция типовых культур

DMEM, Среда Игла, модифицированная по Дульбекко

RPMI, Среда Roswell Park Memorial Institute Medium

ITS, добавка к среде Инсулин-трансферрин-селенит натрия

FCS, Фетальная телячья сыворотка

SRB, Сульфородамин В

PBS, Физиологический раствор с фосфатным буфером

ДЗ, дозозависимый

УФ, Ультрафиолет

SMCC, Сукцинимидил-4-(*N*-maleimidomethyl)циклогексан-1-карбоксилат

LAR, Отношение Линкера к Антителу

Пример 1. Синтез лекарственных средств

Соединения **1** и **2** получали согласно методикам, описанным в **WO2003066638** (Примеры 69 и 65, соответственно, на стр. 112-116).

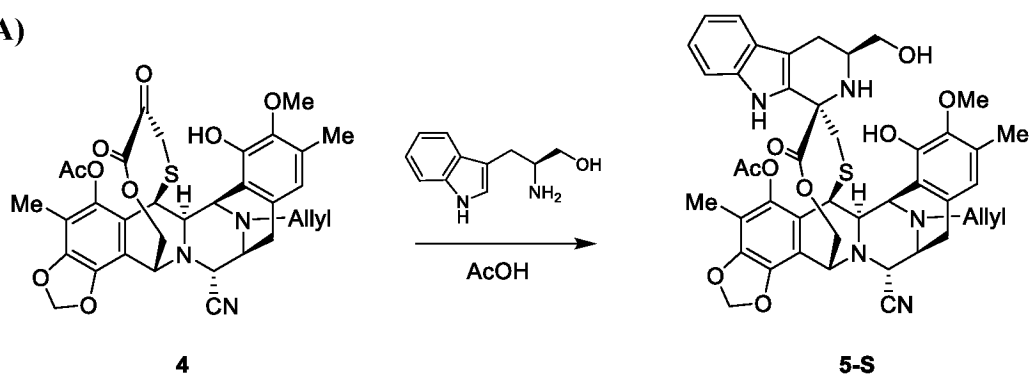
Соединение **4** получали согласно методике, описанной в **WO2003066638** (Пример 12 на стр. 61-62).

Соединения **8-S** и **8-R** получали согласно методике, описанной в **WO2018197663** (Пример 8 на стр. 97-98).

Соединение **16-S** получали согласно методике, описанной в **WO2018197663** (Пример 19 на стр. 117).

Пример 1-1

A)

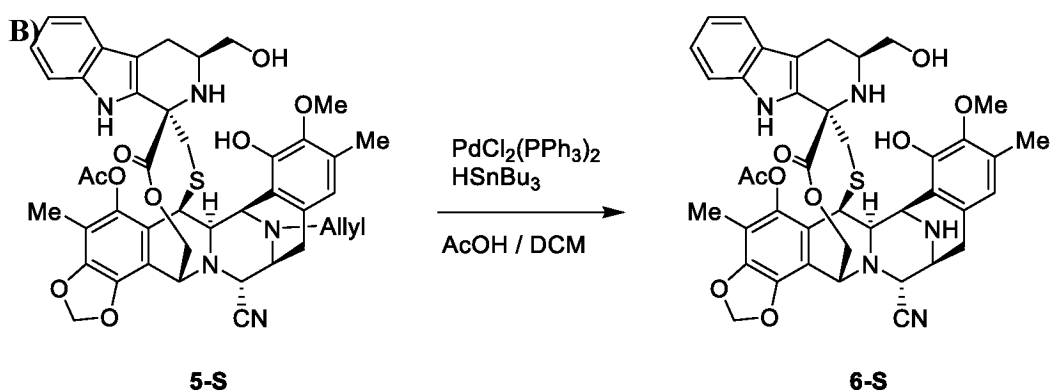


насыщенный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Флеш-хроматография (Гексан:EtOAc, 1:1) дала очищенное соединение **5-S** (28 мг, 63%).

$R_f=0,25$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.72 (s, 1H), 7.35 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.12 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.02 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.91-5.80 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.17-5.04 (m, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.36 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 4.29 (dd, $J=11,7$, 2,1 Гц, 1H), 4.22 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59-3.44 (m, 3H), 3.35 (dd, $J=11,1$, 9,0 Гц, 1H), 2.97-2.64 (m, 5H), 2.61 (dd, $J=15,3$, 4,6 Гц, 1H), 2.43-2.29 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

ESI-MS m/z : Рассчитано для $\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$: 819,3. Обнаружено: 820,3 ($\text{M}+1$) $^+$.

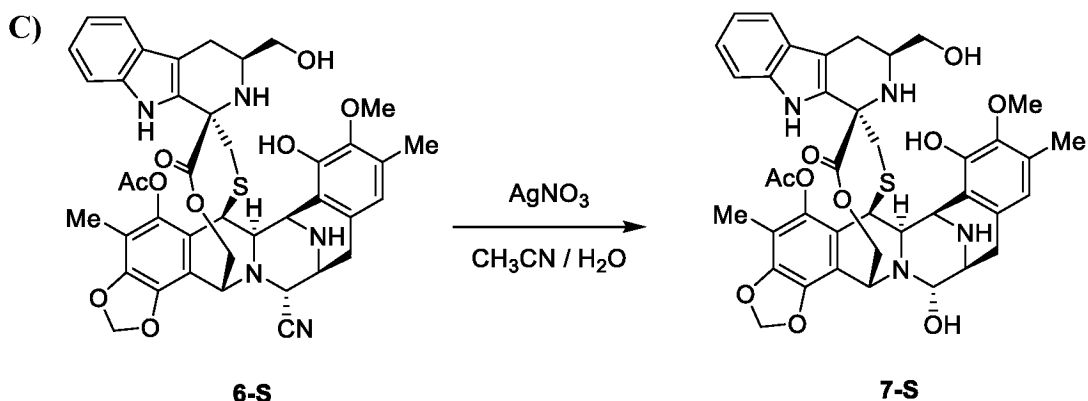


К раствору **5-S** (26 мг, 0,032 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13 мг, 0,02 ммоль), уксусную кислоту (0,069 мл, 1,2 ммоль) и HSnBu_3 (0,17 мл, 0,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Неочищенное вещество концентрировали под вакуумом. Флеш-хроматография (Гексан:EtOAc, от 1:9 до 9:1) дала очищенное соединение **6-S** (17 мг, 68%).

$R_f=0,15$ (Гексан: EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.74 (s, 1H), 7.38 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.12 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7.02 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.15 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.50 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.29 (dd, $J=11,7$, 2,1 Гц, 1H), 4.22 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67-3.49 (m, 1H), 3.49 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 3.36 (dd, $J=11,0$, 9,1 Гц, 1H), 3.11-2.85 (m, 3H), 2.60 (dd, $J=15,3$, 4,5 Гц, 1H), 2.42 (d, $J=15,3$ Гц, 1H), 2.38-2.22 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

ESI-MS m/z : Рассчитано для $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$: 779,3. Обнаружено: 780,2 ($\text{M}+1$) $^+$.



К раствору **6-S** (14 мг, 0,018 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 1,3 мл, 0,015 М) добавляли AgNO_3 (61 мг, 0,36 ммоль). После 17 ч при 23°C реакцию смесь гасили смесью 1:1 насыщенных водных растворов рассола и NaHCO_3 , перемешивали в течение 15 мин, разбавляли CH_2Cl_2 , перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флеш-хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) с получением очищенного **7-S** (3 мг, 22%).

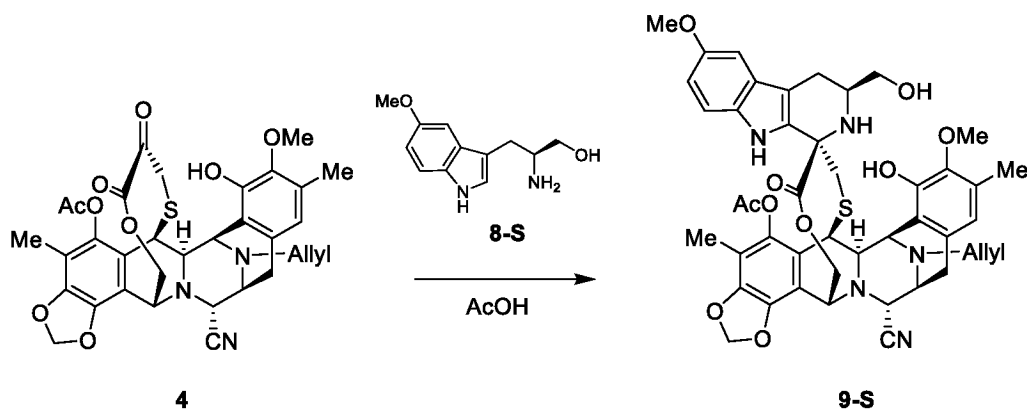
$R_f=0,15$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7.70 (s, 1H), 7.35 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.11 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7.02 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.26 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.37 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 4.21 (d, $J=10,2$ Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67-3.50 (m, 4H), 3.36 (t, $J=10,2$ Гц, 1H), 3.04-2.82 (m, 3H), 2.61 (dd, $J=15,2, 5,8$ Гц, 1H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

ESI-MS m/z : Рассчитано для $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 770,3. Обнаружено: 753,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1$) $^+$.

Пример 1-2

A)



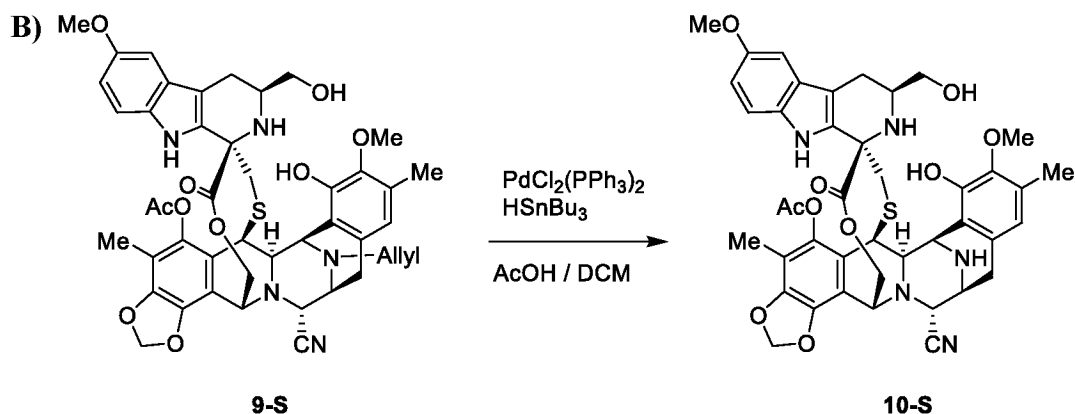
К раствору **4** (400 мг, 0,62 ммоль) в уксусной кислоте (8 мл, 0,08 М) добавляли **8-S** (468 мг, 2,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 52°C в течение 17 ч и

затем уксусную кислоту выпаривали. Добавляли водный насыщенный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Флеш-хроматография (Гексан:EtOAc, 1:1) дала очищенное соединение **9-S** (325 мг, 62%).

$R_f=0,30$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.65 (s, 1H), 7.16 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.23 (d, $J=1,3$ Гц, 2H), 6.02 (d, $J=1,3$ Гц, 2H), 5.85 (dddd, $J=17,1, 10,2, 6,8, 5,8$ Гц, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.15-5.00 (m, 3H), 4.59 (s, 1H), 4.43-4.22 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (d, $J=12,9$ Гц, 2H), 3.46 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.86 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.58 (dd, $J=15,2, 4,6$ Гц, 1H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

ESI-MS m/z : Рассчитано для $\text{C}_{45}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: 849,9. Обнаружено: 850,3 ($\text{M}+1$) $^+$.

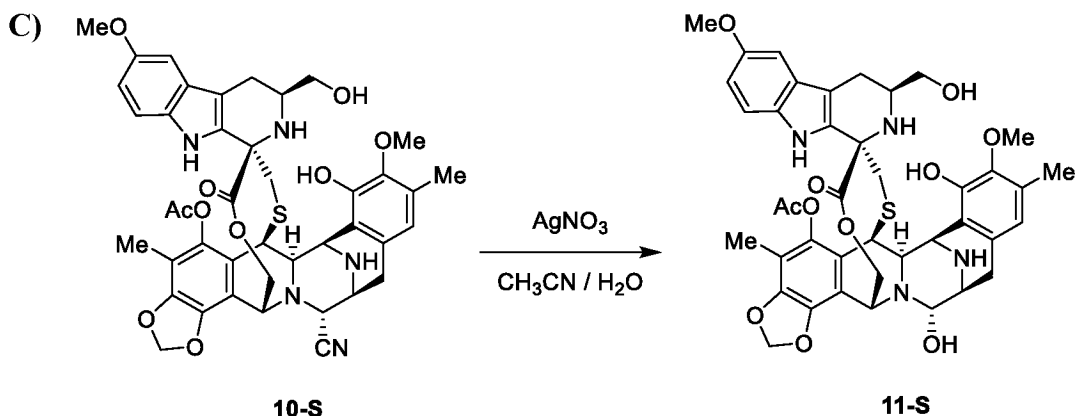


К раствору **9-S** (325 мг, 0,38 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (160 мг, 0,23 ммоль), уксусную кислоту (0,82 мл, 14,2 ммоль) и HSnBu_3 (1,7 мл, 6,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1,5 ч. Неочищенное вещество концентрировали под вакуумом. Флеш-хроматография (Гексан:EtOAc, от 1:9 до 9:1) дала очищенное соединение **10-S** (180 мг, 59%).

$R_f=0,15$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.19 (s, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.03 (d, $J=1,4$ Гц, 2H), 5.77 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.48 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4.39-4.29 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.64-3.33 (m, 4H), 3.03-2.90 (m, 4H), 2.59 (d, $J=14,6$ Гц, 2H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

ESI-MS m/z : Рассчитано для $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: 809,3. Обнаружено: 810,3 ($\text{M}+1$) $^+$.



К раствору **10-S** (180 мг, 0,22 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 16 мл, 0,015 М) добавляли AgNO_3 (756 мг, 4,40 ммоль). После 18 ч при 23°C реакцию смесь гасили смесью 1:1 насыщенных водных растворов раствора и NaHCO_3 , перемешивали в течение 15 мин, разбавляли CH_2Cl_2 , перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флеш-хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) с получением очищенного **11-S** (100 мг, 56%).

$R_f=0,35$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7.15 (dd, $J=8,8$, 0,6 Гц, 1H), 6.82 (dd, $J=2,5$, 0,6 Гц, 1H), 6.68 (dd, $J=8,9$, 2,5 Гц, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.27 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 6.08 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 5.31 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.44 (ddtd, $J=4,9$, 1,5, 1,0, 0,5 Гц, 2H), 4.38-4.27 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3.61-3.42 (m, 3H), 3.13-2.95 (m, 3H), 2.80 (dd, $J=10,4$, 5,4 Гц, 2H), 2.68 (dd, $J=15,1$, 4,2 Гц, 2H), 2.55 (d, $J=15,4$ Гц, 1H), 2.51-2.36 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

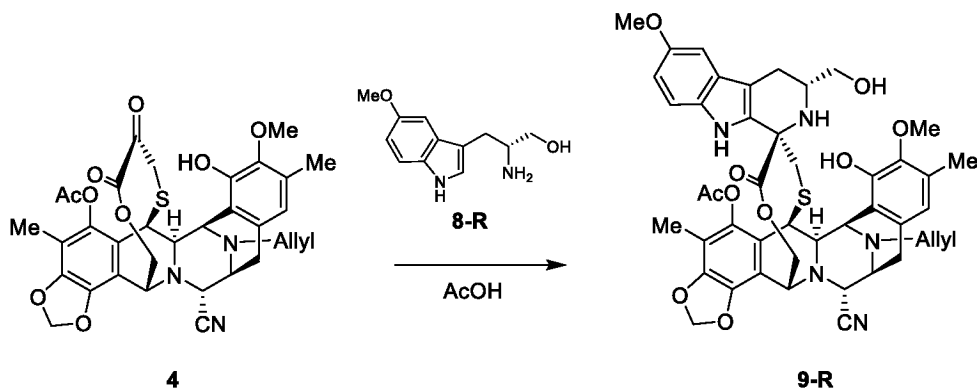
^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD): δ 172.6, 169.2, 155.1, 148.0, 147.2, 144.7, 142.4, 142.1, 133.1, 132.6, 132.2, 131.1, 128.2, 125.5, 122.2, 122.0, 116.3, 112.9, 112.8, 111.4, 109.0, 103.5, 100.9, 91.0, 66.6, 65.0, 61.8, 60.3, 59.2, 57.1, 56.1, 51.7, 47.2, 45.5, 43.8, 39.0, 28.2, 25.4, 20.6, 16.3, 9.5.

ESI-MS m/z : Рассчитано для $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 800,3. Обнаружено: 783,4 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1$)⁺.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z 800,2796 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (Рассчитано для $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 800,2727).

Пример 1-3

A)



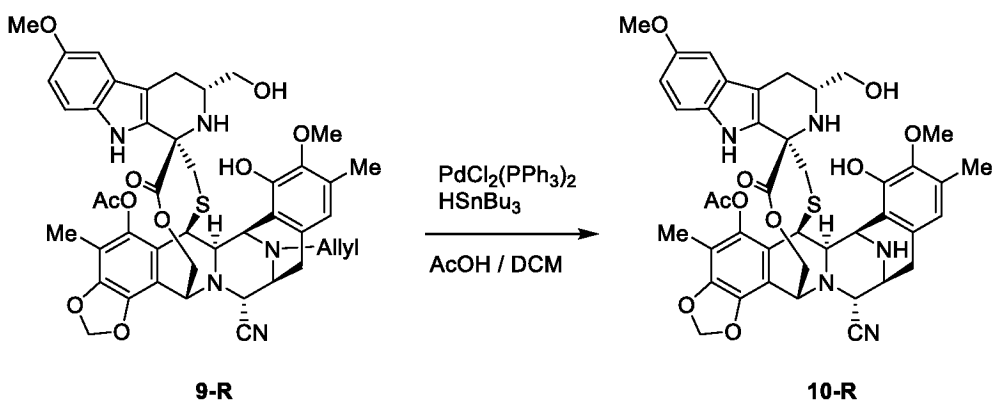
К раствору **4** (400 мг, 0,62 ммоль) в уксусной кислоте (8 мл, 0,08 М) добавляли **8-R** (468 мг, 2,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 52°C в течение 17 ч и затем уксусную кислоту выпаривали. Добавляли водный насыщенный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Флеш-хроматография (Гексан:EtOAc, 1:1) дала очищенное соединение **9-R** (390 мг, 77%).

$R_f=0,30$ (Гексан: EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.64 (s, 1H), 7.14 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6.81 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6.74 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.18 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 5.97 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 5.91-5.80 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.15-4.92 (m, 3H), 4.62 (s, 1H), 4.42-4.23 (m, 2H), 4.23-4.03 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.68-3.48 (m, 2H), 3.43 (d, $J=5,1$ Гц, 2H), 3.01-2.68 (m, 3H), 2.57-2.41 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.22-2.20 (m, 1H), 2.07 (s, 3H).

ESI-MS m/z : Рассчитано для $\text{C}_{45}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: 849,9. Обнаружено: 850,4 ($\text{M}+1$)⁺.

B)

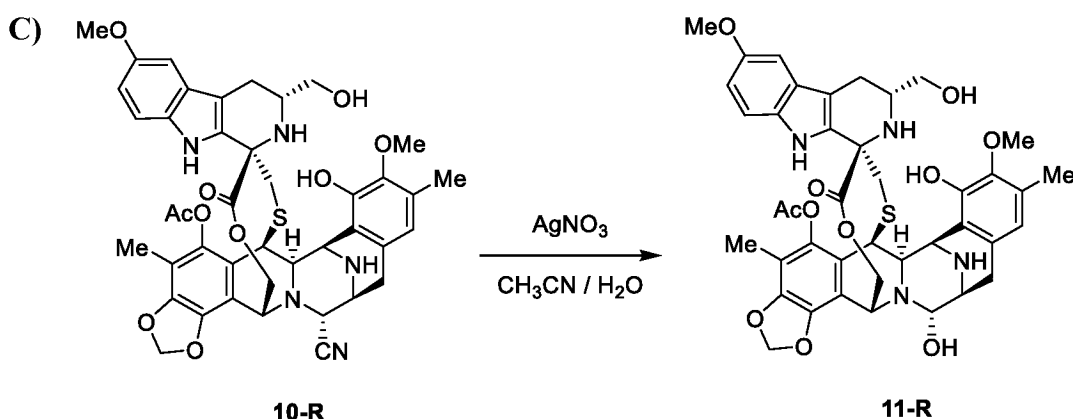


К раствору **9-R** (390 мг, 0,46 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (193 мг, 0,28 ммоль), уксусную кислоту (1,0 мл, 17,2 ммоль) и HSnBu_3 (2,04 мл, 7,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1,5 ч. Неочищенное вещество концентрировали под вакуумом. Флеш-хроматография (Гексан:EtOAc, от 1:9 до 9:1) дала очищенное соединение **10-R** (210 мг, 57%).

$R_f=0,15$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.16 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6.82 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6.76 (dd, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.22 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 6.00 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 5.03 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.51 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.23-4.11 (m, 3H), 3.85 (dd, $J=8,1, 4,1$ Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72-3.57 (m, 1H), 3.45 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 3.12 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 2.99 (dd, $J=17,9, 9,6$ Гц, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.46 (d, $J=14,7$ Гц, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

ESI-MS m/z : Рассчитано для $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: 809,3. Обнаружено: 810,5 ($\text{M}+1$) $^+$.



К раствору **10-R** (210 мг, 0,26 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 18 мл, 0,015 М) добавляли AgNO_3 (883 мг, 5,20 ммоль). После 18 ч при 23°C реакцию смесь гасили смесью 1:1 насыщенных водных растворов рассола и NaHCO_3 , перемешивали в течение 15 мин, разбавляли CH_2Cl_2 , перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флеш-хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) с получением очищенного **11-R** (140 мг, 66%).

$R_f=0,30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7.13 (dd, $J=8,8, 0,6$ Гц, 1H), 6.82 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6.67 (dd, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.25 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 6.07 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 5.21 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 4.80-4.72 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.45 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 4.21 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 3.55-3.48 (m, 3H), 3.16 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 3.03 (dd, $J=17,7, 9,8$ Гц, 1H), 2.76-2.63 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD): δ 171.6, 153.6, 146.6, 145.9, 143.4, 141.3, 140.9, 132.1, 131.1, 130.8, 129.7, 126.4, 121.2, 120.7, 114.8, 112.1, 111.5, 110.0, 108.8, 107.6, 107.6, 102.1,

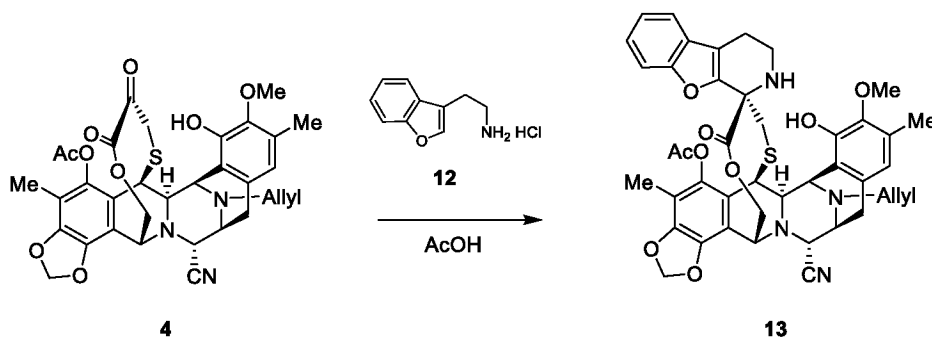
99.5, 89.6, 65.4, 63.1, 60.1, 59.0, 57.8, 55.9, 54.7, 52.7, 45.9, 26.6, 25.1, 24.2, 19.4, 19.1, 14.8, 13.0, 8.2.

ESI-MS m/z : Рассчитано для $C_{41}H_{44}N_4O_{11}S$: 800,3. Обнаружено: 783,3 ($M-H_2O+1$)⁺.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z 800,2781 [$M+H$]⁺ (Рассчитано для $C_{41}H_{44}N_4O_{11}S$: 800,2727).

Пример 1-4

А)

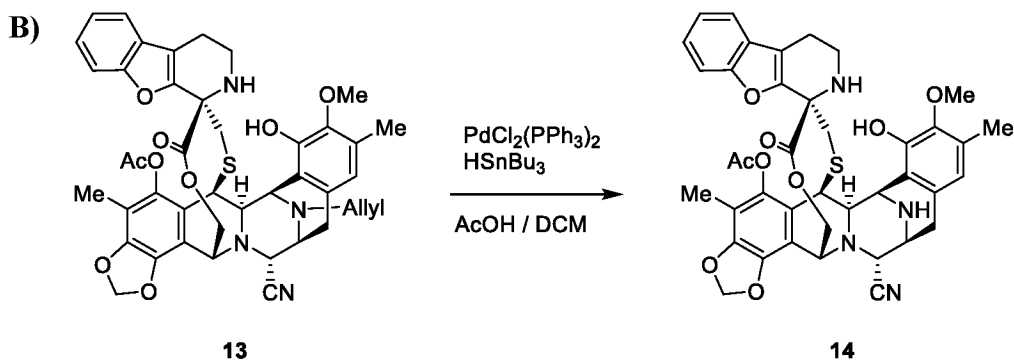


К раствору **4** (350 мг, 0,54 ммоль) в уксусной кислоте (7 мл, 0,08 М) добавляли гидрохлорид 2-бензофуран-3-ил-этиламина (**12**) (1,52 г, 7,70 ммоль, Sigma Aldrich). Реакционную смесь перемешивали при 52°C в течение 72 ч и затем уксусную кислоту выпаривали. Добавляли водный насыщенный раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Флеш-хроматография (Гексан:EtOAc, 1:1) дала очищенное соединение **13** (180 мг, 42%).

$R_f=0,5$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.39-7.29 (m, 2H), 7.23-7.07 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.19 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 6.04 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 5.97-5.80 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.19-4.97 (m, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.36 (dd, $J=4,8$, 1,6 Гц, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.20 (dd, $J=11,4$, 1,9 Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.47 (dd, $J=7,0$, 2,9 Гц, 1H), 3.25 (ddd, $J=11,4$, 8,1, 5,0 Гц, 1H), 3.04 (d, $J=18,0$ Гц, 1H), 2.98-2.72 (m, 5H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.07 (s, 3H).

ESI-MS m/z : Рассчитано для $C_{43}H_{42}N_4O_9S$: 790,9. Обнаружено: 791,5 ($M+1$)⁺.

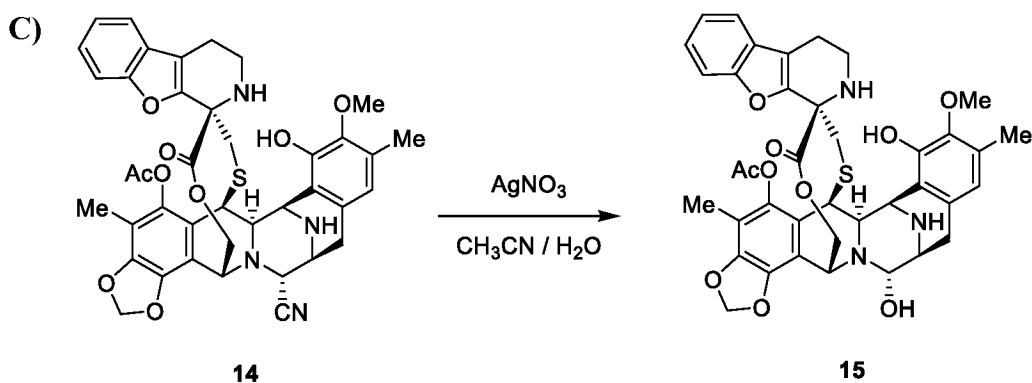


К раствору **13** (320 мг, 0,40 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (170 мг, 0,24 ммоль), уксусную кислоту (0,86 мл, 15 ммоль) и SnBu_3H (1,78 мл, 6,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1,5 ч. Неочищенное вещество концентрировали под вакуумом. Флеш-хроматография (Гексан:EtOAc, от 1:9 до 9:1) дала очищенное соединение **14** (130 мг, 43%).

$R_f=0,15$ (Гексан:EtOAc, 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.40-7.31 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.19 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 6.04 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 5.05 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.21 (d, $J=2,3$ Гц, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.79 (d, $J=1,9$ Гц, 2H), 3.46 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.19 (d, $J=17,9$ Гц, 1H), 2.99 (dd, $J=17,9, 9,4$ Гц, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.53 (dt, $J=7,9, 4,8$ Гц, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.07 (m, 3H).

ESI-MS m/z : Рассчитано для $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 750,8. Обнаружено: 751,9 ($\text{M}+1$)⁺.



К раствору **14** (130 мг, 0,17 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 12 мл, 0,015 М) добавляли AgNO_3 (578 мг, 3,40 ммоль). Через 3 ч при 23°C добавляли смесь 1:1 насыщенных водных растворов рассола и NaHCO_3 , перемешивали в течение 15 мин, разбавляли CH_2Cl_2 , перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флеш-

хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) с получением очищенного соединения **15** (80 мг, 64%).

$R_f=0,25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7.45-7.34 (m, 2H), 7.26-7.09 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.06 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 6.24 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 5.24 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.47 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3.57 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 3.04 (dd, $J=17,8, 9,5$ Гц, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.83 (d, $J=15,4$ Гц, 1H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 2.05 (s, 3H).

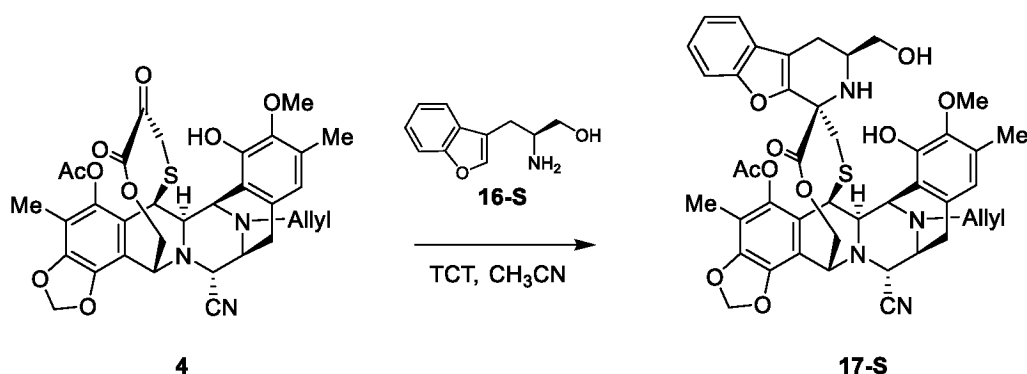
^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD): δ 171.9, 170.7, 156.0, 150.5, 148.7, 147.0, 144.8, 142.4, 142.1, 132.6, 131.2, 128.6, 125.5, 124.7, 123.8, 122.3, 121.2, 120.2, 116.8, 114.9, 114.0, 112.3, 103.5, 91.4, 90.7, 63.7, 62.3, 60.4, 58.7, 57.1, 47.2, 43.5, 40.8, 39.3, 28.2, 21.5, 20.6, 16.2, 9.6.

ESI-MS m/z : Рассчитано для $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 741,8. Обнаружено: 724,9 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1$)⁺.

(+)-HR-ESI-TOF-MS m/z : 741,2416 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (Рассчитано для $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 741,2356).

Пример 1-5

A)

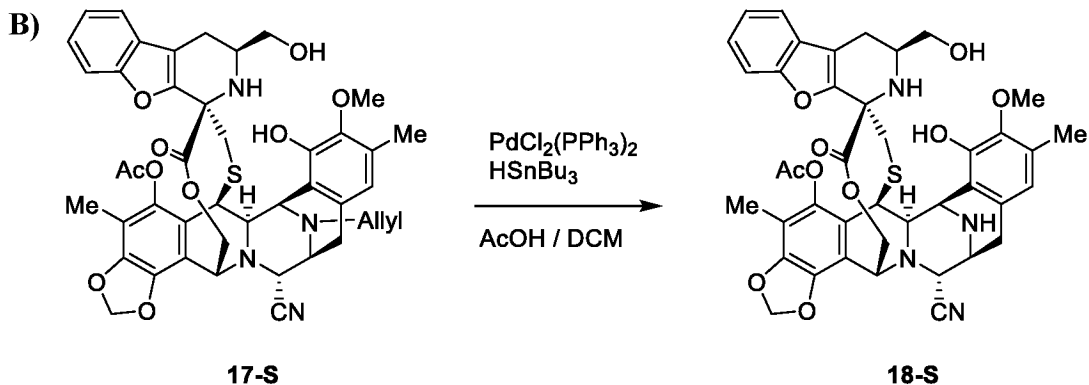


К раствору **4** (150 мг, 0,24 ммоль) в CH_3CN (15 мл, 0,016 М) добавляли **16-S** (230 мг, 1,20 ммоль) и хлорангидрид циануровой кислоты (ТСТ) (45 мг, 30%). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 85°C и затем добавляли водный насыщенный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Флеш-хроматография (Гексан:EtOAc, от 9:1 до 1:9) дала очищенное соединение **17-S** (145 мг, выход 73%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.35 (dt, $J=8,2, 0,9$ Гц, 1H), 7.31 (ddd, $J=7,6, 1,5, 0,7$ Гц, 1H), 7.20 (ddd, $J=8,4, 7,2, 1,5$ Гц, 1H), 7.13 (td, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.20 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 6.05 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.16-5.08 (m, 3H), 4.58 (s,

1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.28 (dd, $J=11,5$, 2,2 Гц, 1H), 4.19 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.50 (dd, $J=11,3$, 4,1 Гц, 2H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.90-2.73 (m, 4H), 2.58 (dd, $J=15,7$, 4,9 Гц, 1H), 2.52 (d, $J=15,0$ Гц, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

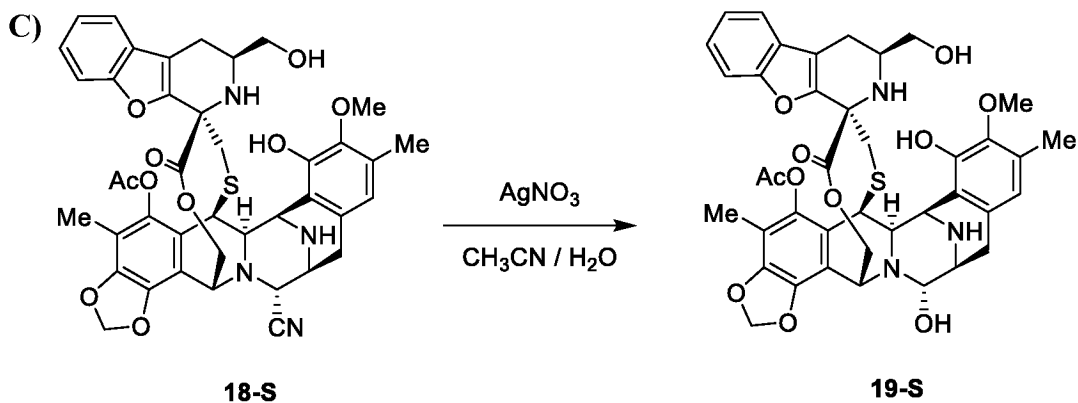
ESI-MS m/z : 821,3 (M+H)⁺.



К раствору **17-S** (140 мг, 0,17 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (19 мг, 0,027 ммоль), уксусную кислоту (0,097 мл, 1,70 ммоль) и SnBu_3H (1,65 мл, 6,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 23°C. Неочищенное вещество концентрировали под вакуумом. Флеш-хроматография (Гексан:EtOAc, от 1:9 до 9:1) дала очищенное соединение **18-S** (94 мг, выход 71%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.35 (dt, $J=8,2$, 0,9 Гц, 1H), 7.31 (dt, $J=7,6$, 1,0 Гц, 1H), 7.20 (ddd, $J=8,3$, 7,2, 1,5 Гц, 1H), 7.13 (td, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.20 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 6.05 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 5.09 (dd, $J=11,5$, 1,1 Гц, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.52 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.27 (dd, $J=11,5$, 2,1 Гц, 1H), 4.20 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 3.85 (d, $J=18,3$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.34 (dd, $J=11,2$, 9,2 Гц, 1H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.92 (tt, $J=8,6$, 4,3 Гц, 1H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 781,3 (M+H)⁺.



К раствору **18-S** (90 мг, 0,11 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1,39:1, 8 мл, 0,015 М) добавляли AgNO_3 (580 мг, 3,45 ммоль). После 18 ч при 23°C добавляли смесь 1:1 насыщенных водных растворов рассола и NaHCO_3 , перемешивали в течение 15 мин, разбавляли CH_2Cl_2 , перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флеш-хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 99:1 до 85:15) с получением очищенного соединения **19-S** (60 мг, выход 68%).

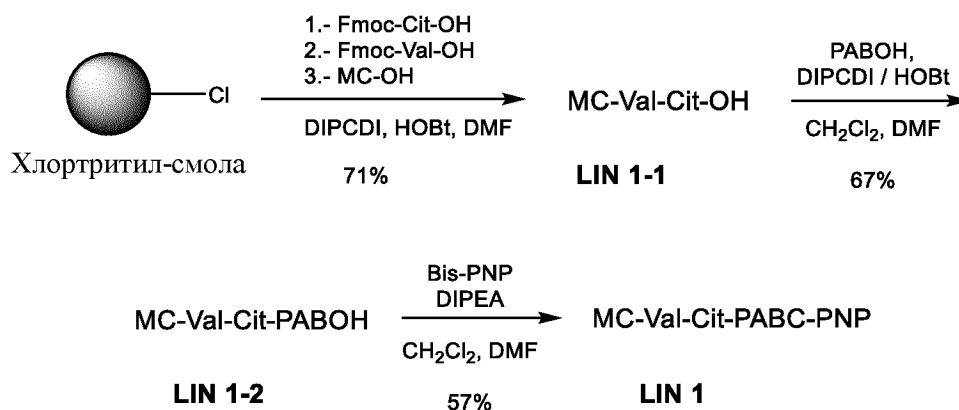
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.35 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.19 (td, $J=8,3, 7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.18 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 6.04 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 5.18 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.60-4.46 (m, 2H), 4.18 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.32 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 3.08-2.86 (m, 2H), 2.54 (dd, $J=15,6, 5,0$ Гц, 2H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

ESI-MS m/z : 754,3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

Пример 2. Синтез линкеров

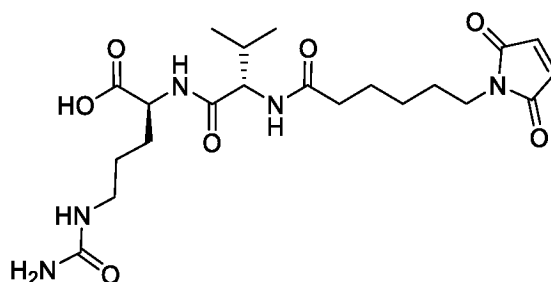
Получение LIN 1: MC-Val-Cit-PABC-PNP

Реакционная схема



(a) Получение LIN 1-1: MC-Val-Cit-OH

LIN 1-1



Cl-TrtCl-смола (20 г, 1,49 ммоль/г) (Iris Biotech, Ref.: BR-1065, 2-Хлортритилхлоридная смола (200-400 меш, 1% DVB, 1,0-1,6 ммоль/г), CAS 42074-68-0) помещали на пластину фильтпресса. 100 мл DCM добавляли к этой смоле и смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли фильтрацией в вакууме. Добавляли раствор Fmoc-Cit-OH (11,83 г, 29,78 ммоль) и DIPEA (17,15 мл, 98,45 ммоль) в DCM (80 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. После этого добавляли DIPEA (34,82 ммоль, 199,98 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию останавливали добавлением MeOH (30 мл) после перемешивания в течение 15 минут. Fmoc-Cit-O-TrtCl-смола, полученную в результате, подвергали следующим промываниям/обработкам: DCM (5×50 мл х 0,5 мин), DMF (5×50 мл х 0,5 мин), пиперидин:DMF (1:4, 1×1 мин, 2×10 мин), DMF (5×50 мл х 0,5 мин), DCM (5×50 мл х 0,5 мин). Конечная промывка пиперидином дала NH₂-Cit-O-TrtCl-смола. Рассчитанная нагрузка: 1,15 ммоль/г.

NH₂-Cit-O-TrtCl-смола, полученную выше, промывали DMF (5×50 мл х 0,5 мин) и раствор Fmoc-Val-OH (31,22 г, 91,98 ммоль), HOBt (11,23 г, 91,98 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли к этой NH₂-Cit-O-TrtCl-смоле, перемешивали и добавляли DIPCDI (14,24 мл, 91,98 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию останавливали промыванием DMF (5×50 мл х 0,5 мин). Fmoc-Val-Cit-O-TrtCl-смола, полученную таким образом, обрабатывали пиперидином:DMF (1:4, 1×1 мин, 2×10 мин) и промывали DMF (5×50 мл х 0,5 мин). Конечная промывка пиперидином дала NH₂-Val-Cit-O-TrtCl-смола.

Раствор 6-малеимидапроновой кислоты (MC-OH) (9,7 г, 45,92 ммоль), HOBt (6,21 г, 45,92 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли к NH₂-Val-Cit-O-TrtCl-смоле, полученной выше, перемешивали и добавляли DIPCDI (7,12 мл, 45,92 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию останавливали промыванием DMF (5×50 мл х 0,5 мин) и DCM (5×50 мл х 0,5 мин).

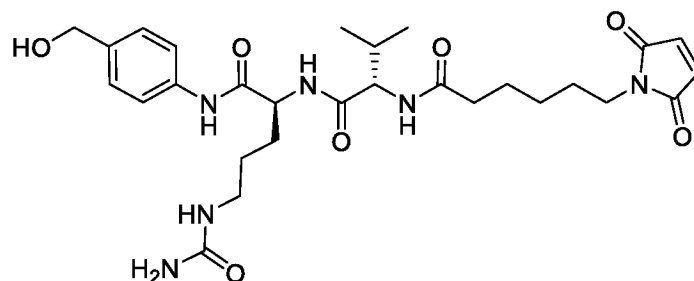
Пептид отщепляли от смолы обработками TFA:DCM (1:99, 5×100 мл). Смола промывали DCM (7×50 мл х 0,5 мин). Объединенные фильтраты упаривали досуха при пониженном давлении и полученное твердое вещество растирали с Et₂O и фильтровали с получением **LIN 1-1** (7,60 г, 71%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12.47 (с, 1H), 8.13 (д, *J*=7,3 Гц, 1H), 7.74 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 6.99 (с, 2H), 5.93 (с, 1H), 5.35 (с, 2H), 4.20 (дд, *J*=9,0, 6,8 Гц, 1H), 4.15-4.07 (м, 1H), 3.36 (т, *J*=7,0 Гц, 2H), 3.00-2.88 (м, 2H), 2.21-2.12 (м, 1H), 2.11-2.03 (м, 1H), 1.98-1.86 (м, 1H), 1.74-1.62 (м, 1H), 1.61-1.50 (м, 1H), 1.50-1.31 (м, 6H), 1.21-1.11 (м, 2H), 0.84 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 0.80 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

ESI-MS m/z : Рассчитано для $C_{21}H_{33}N_5O_7$: 467,2. Обнаружено: 468,3 ($M+H$)⁺.

(b) **Получение LIN 1-2: MC-Val-Cit-PABOH**

LIN 1-2



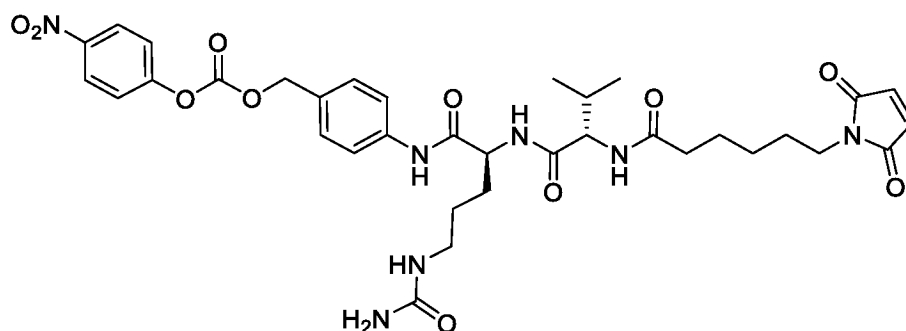
К раствору **LIN 1-1** (1,6 г, 3,42 ммоль) и 4-аминобензилового спирта (PABOH) (0,84 г, 6,84 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли раствор HOBt (0,92 г, 6,84 ммоль) в DMF (5 мл). Добавляли DIPCDI (1,05 мл, 6,84 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 23°C, добавляли Et₂O (150 мл) и полученное твердое вещество фильтровали в фильтрпрессе в вакууме с получением **LIN 1-2** (1,31 г, 67%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9.88 (s, 1H), 8.03 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7.77 (dd, $J=12,2$, 8,5 Гц, 1H), 7.53 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7.21 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6.99 (s, 3H), 6.01-5.92 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 3.36 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 1H), 1.63-1.28 (m, 6H), 1.25-1.11 (m, 2H), 0.84 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 0.81 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

ESI-MS m/z : Рассчитано для $C_{28}H_{40}N_6O_7$: 572,3. Обнаружено: 573,3 ($M+H$)⁺.

(c) **Получение LIN 1: MC-Val-Cit-PAB-PNP**

LIN 1



К раствору **LIN 1-2** (500 мг, 0,87 ммоль) и бис(4-нитрофенил)карбоната (бис-PNP) (2,64 г, 8,72 ммоль) в DCM:DMF (8:2, 25 мл) добавляли DIPEA (0,45 мл, 2,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при 23°C и вливали на колонку с силикагелем (DCM:CH₃OH, от 50:1 до 10:1) с получением чистого целевого **LIN 1** (364 мг, 57%).

$R_f = 0,40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

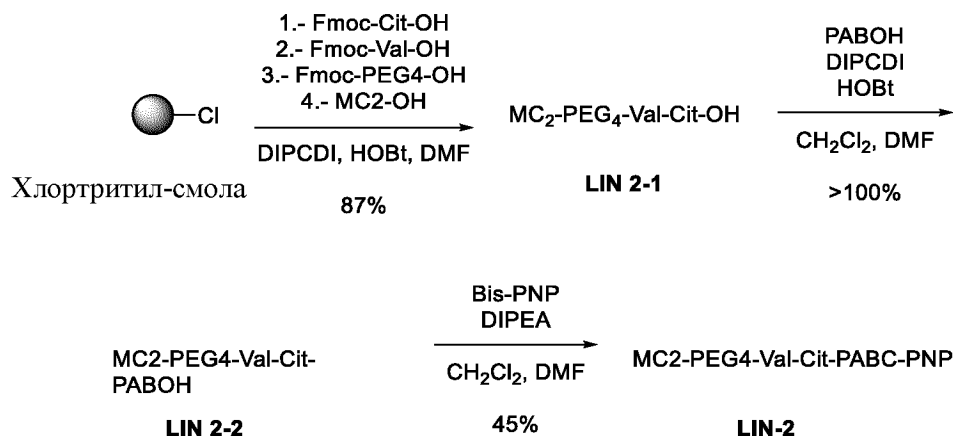
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ 9.45 (s, 1H), 8.23 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7.59 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7.35 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7.34 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6.65 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.56 (dt, $J=10,5$, 5,4 Гц, 1H), 4.15 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3.46 (dd, $J=8,0$, 6,4 Гц, 2H), 3.16-2.89 (m, 2H), 2.21 (dd, $J=8,3$, 6,6 Гц, 2H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.73-1.46 (m, 7H), 1.34-1.20 (m, 2H), 0.91 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0.90 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 174.4, 172.4, 171.1, 170.6, 160.5, 155.5, 152.5, 145.3, 138.7, 134.1, 129.9, 129.5, 125.2, 121.8, 120.0, 70.6, 59.0, 53.2, 37.5, 35.8, 30.6, 29.6, 29.3, 28.1, 26.2, 26.2, 25.1, 19.1, 18.1.

ESI-MS m/z : Рассчитано для $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_{11}$: 737,3. Обнаружено: 738,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

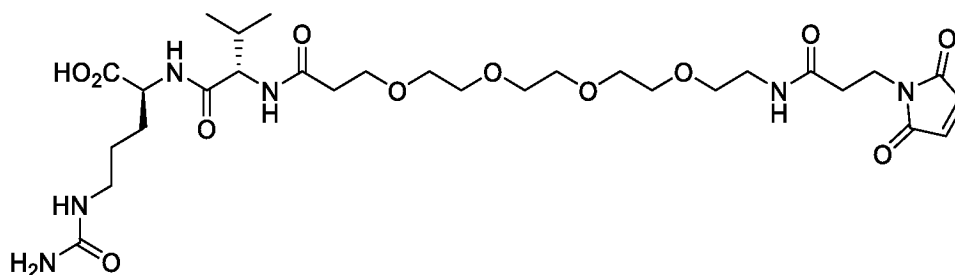
Получение LIN-2: MC2-PEG4-Val-Cit-PABC-PNP

Реакционная схема



а) Получение LIN 2-1: MC2-PEG4-Val-Cit-OH

LIN 2-1



Cl-TrtCl-смола (5 г, 1,49 ммоль/г) помещали на пластину фильтрпресса. К смоле добавляли CH_2Cl_2 (25 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 23°C. Растворитель удаляли фильтрацией в вакууме. Добавляли раствор Fmoc-Cit-OH (2,95 г, 7,44 ммоль) и DIPEA (4,29 мл, 24,61 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин при 23°C. Добавляли еще DIPEA (8,70 мл, 49,99 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 23°C. Реакцию останавливали добавлением MeOH (10 мл) и перемешивали 15

мин при 23°C. Fmoc-Cit-O-TrtCl-смола подвергали следующим промывкам/обработкам: CH₂Cl₂ (5×15 мл х 0,5 мин), DMF (5×15 мл х 0,5 мин), пиперидин:DMF (1:4, 15 мл, 1×1 мин, 2×10 мин), DMF (5×15 мл х 0,5 мин), CH₂Cl₂ (5×15 мл х 0,5 мин). Рассчитанная нагрузка: 1,17 ммоль/г.

NH₂-Cit-O-TrtCl-смола промывали DMF (5×15 мл х 0,5 мин) и добавляли раствор Fmoc-Val-OH (7,80 г, 22,99 ммоль) и HOBt (2,80 г, 24,5 ммоль) в DMF (25 мл) к этой NH₂-Cit-O-TrtCl-смоле, затем добавляли DIPCDI (3,56 мл, 24,5 ммоль) при 23°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 23°C. Реакцию останавливали промыванием DMF (5×15 мл х 0,5 мин). Fmoc-Val-Cit-O-TrtCl-смола обрабатывали пиперидином:DMF (1:4, 15 мл, 1×1 мин, 2×10 мин) и промывали DMF (5×15 мл х 0,5 мин).

Раствор 15-(9-флуоренилметилоксикарбонил)амино-4,7,10,13-тетраоксапентадекановой кислоты (Fmoc-NH-PEG4-OH) (4,27 г, 8,75 ммоль) и HOBt (1,18 г, 8,72 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли к NH₂-Val-Cit-O-TrtCl-смоле, затем добавляли DIPCDI (1,35 мл, 8,72 ммоль) при 23°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 23°C. Реакцию останавливали промыванием DMF (5×15 мл х 0,5 мин). Fmoc-NH-PEG4-Val-Cit-O-TrtCl-смола обрабатывали пиперидином:DMF (1:4, 15 мл, 1×1 мин, 2×10 мин) и промывали DMF (5×15 мл х 0,5 мин).

Раствор 3-(maleimido)пропионовой кислоты (MC2-OH) (3,95 г, 23,35 ммоль) и HOBt (3,16 г, 23,37 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли к NH₂-PEG4-Val-Cit-O-TrtCl-смоле, затем добавляли DIPCDI (3,62 мл, 23,37 ммоль) при 23°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 23°C. Реакцию останавливали промыванием DMF (5×15 мл х 0,5 мин) и CH₂Cl₂ (5×15 мл х 0,5 мин).

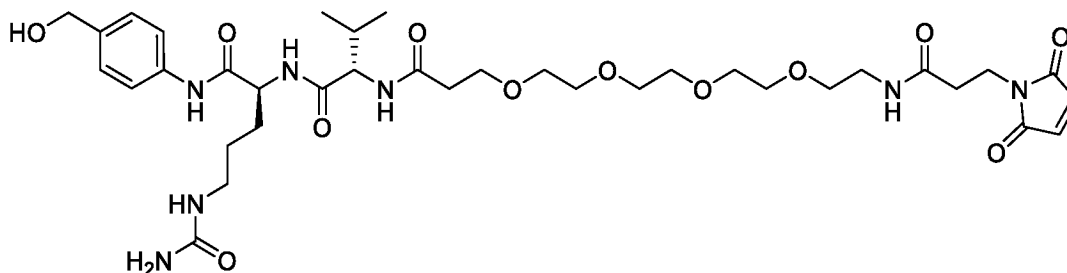
Пептид отщепляли от смолы обработками TFA:CH₂Cl₂ (1:99, 5×50 мл). Смола промывали CH₂Cl₂ (7×50 мл х 0,5 мин). Объединенные фильтраты упаривали досуха при пониженном давлении, полученное твердое вещество растирали с Et₂O и фильтровали с получением **LIN 2-1** (4,59 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.67-7.57 (m, 1H), 7.44 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7.11 (t, *J*=5,4 Гц, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.49 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 4.35 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 3.82 (t, *J*=7,0 Гц, 2H), 3.74 (t, *J*=6,2 Гц, 2H), 3.68-3.56 (m, 13H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.39 (q, *J*=5,4 Гц, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.55 (q, *J*=7,0, 6,0 Гц, 4H), 2.16-1.99 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.43 (s, 2H), 0.94 (d, *J*=9,7 Гц, 3H), 0.93 (d, *J*=9,7 Гц, 3H).

ESI-MS *m/z*: 673,3 (M+H)⁺.

(b) Получение LIN 2-2: MC2-PEG4-Val-Cit-PAВОН

LIN 2-2

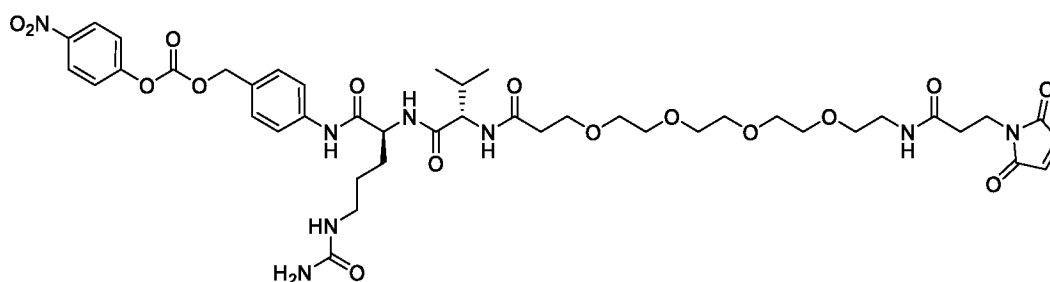


К раствору **LIN 2-1** (1,5 г, 2,22 ммоль) и 4-аминобензилового спирта (PAВОН) (0,55 г, 4,45 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл) добавляли раствор HOBt (0,60 г, 4,45 ммоль) в DMF (5 мл), затем добавляли DIPCDI (0,69 мл, 4,45 ммоль) при 23°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 23°C, добавляли Et_2O (150 мл) и полученное твердое вещество фильтровали в вакууме с получением неочищенного **LIN 2-2** (2,37 г, >100% выход), который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.57 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7.30 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6.81 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.50 (dd, $J=9,1, 5,1$ Гц, 1H), 4.21 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 3.80-3.68 (m, 4H), 3.65-3.59 (m, 12H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.20 (dd, $J=13,6, 6,9$ Гц, 1H), 3.12 (dt, $J=13,5, 6,7$ Гц, 1H), 2.55 (td, $J=6,1, 2,1$ Гц, 2H), 2.46 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 2H), 0.99 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 0.98 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

ESI-MS m/z : 778,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(c) Получение LIN 2: MC2-PEG4-Val-Cit-PABC-PNP



К раствору **LIN 2-2** (1,73 г, 2,22 ммоль) и бис(4-нитрофенил)карбоната (бис-PNP) (3,38 г, 11,12 ммоль) в $\text{DCM}:\text{DMF}$ (8:2, 75 мл) добавляли DIPEA (1,16 мл, 6,07 ммоль) при 23°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 19 ч при 23°C и вливали на колонку с силикагелем ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, от 50:1 до 10:1) с получением чистого **LIN 2** (945 мг, выход 45%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8.22 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 7.61 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7.34 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 7.33 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6.67 (s, 2H), 4.57-4.47 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 12H), 3.63-3.50 (m, 16H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.18-3.03 (m, 2H), 2.51 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 2.45 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H), 0.92 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 0.90 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

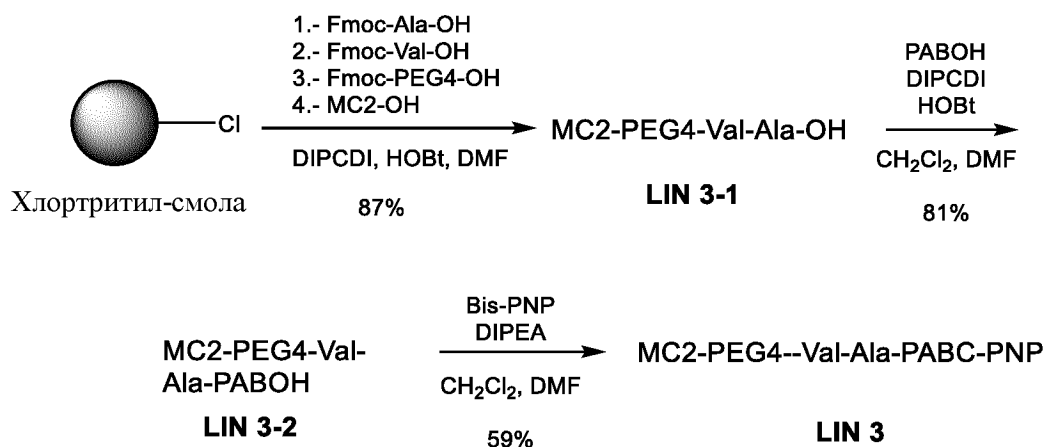
^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ 174.4, 172.9, 172.4, 172.4, 171.6, 170.9, 170.8, 170.7, 163.7, 155.8, 155.7, 152.5, 145.4, 138.8, 134.1, 131.3, 130.4, 129.2, 128.7, 125.7, 124.9, 121.8, 119.8 (x2), 115.1, 70.2 (x2), 70.1 (x2), 70.0, 69.9, 69.8, 69.0, 66.9, 59.2, 53.5, 39.0, 36.0, 34.4, 34.1, 30.4, 29.0, 18.5, 17.5.

ESI-MS m/z : 943,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$R_f=0,20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

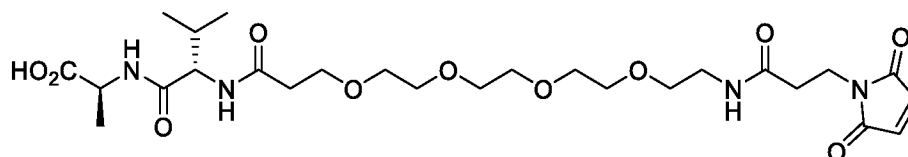
Получение LIN 3: MC2-PEG4-Val-Ala-PABC-PNP

Реакционная схема



(a) Получение LIN 3-1: MC2-PEG4-Val-Ala-OH

LIN 3-1



Cl-TrtCl-смола (5 г, 1,49 ммоль/г) помещали на пластину фильтрпресса. К смоле добавляли CH_2Cl_2 (25 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 23°C. Растворитель удаляли фильтрацией в вакууме. Добавляли раствор Fmoc-Ala-OH (2,31 г, 7,41 ммоль) и DIPEA (4,28 мл, 24,61 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин при 23°C. Добавляли еще DIPEA (8,60 мл, 49,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 23°C. Реакцию останавливали добавлением MeOH (10

мл) и перемешивали 15 мин при 23°C. Fmoc-Ala-O-TrtCl-смола подвергали следующим промывкам/обработкам: CH₂Cl₂ (5×15 мл х 0,5 мин), DMF (5×15 мл х 0,5 мин), пиперидин:DMF (1:4, 15 мл, 1×1 мин, 2×10 мин), DMF (5×15 мл х 0,5 мин), CH₂Cl₂ (5×15 мл х 0,5 мин). Рассчитанная нагрузка: 1,34 ммоль/г.

NH₂-Ala-O-TrtCl-смола промывали DMF (5×15 мл х 0,5 мин) и раствор Fmoc-Val-OH (9,09 г, 26,79 ммоль) и HOBt (3,62 г, 26,79 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли к NH₂-Ala-O-TrtCl-смоле, затем добавляли DIPCDI (4,14 мл, 26,79 ммоль) при 23°C. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 23°C. Реакцию останавливали промыванием DMF (5×15 мл х 0,5 мин). Fmoc-Val-Ala-O-TrtCl-смола обрабатывали пиперидином:DMF (1:4, 15 мл, 1×1 мин, 2×10 мин) и промывали DMF (5×15 мл х 0,5 мин).

Раствор 15-(9-флуоренилметилоксикарбонил)амино-4,7,10,13-тетраоксапентадекановой кислоты (Fmoc-NH-PEG4-OH) (4,90 г, 8,75 ммоль) и HOBt (1,35 г, 9,98 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли к NH₂-Val-Ala-O-TrtCl-смоле, затем добавляли DIPCDI (1,55 мл, 10,0 ммоль) при 23°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 22 ч при 23°C. Реакцию останавливали промыванием DMF (5×15 мл х 0,5 мин). Fmoc-NH-PEG4-Val-Ala-O-TrtCl-смола обрабатывали пиперидином:DMF (1:4, 15 мл, 1×1 мин, 2×10 мин) и промывали DMF (5×15 мл х 0,5 мин).

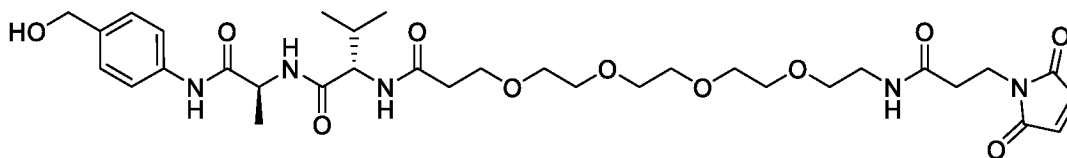
Раствор 3-(maleimido)пропионовой кислоты (MC2-OH) (4,53 г, 26,78 ммоль) и HOBt (3,62 г, 26,77 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли к NH₂-PEG4-Val-Ala-O-TrtCl-смоле, затем добавляли DIPCDI (4,15 мл, 26,80 ммоль) при 23°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 23°C. Реакцию останавливали промыванием DMF (5×15 мл х 0,5 мин) и CH₂Cl₂ (5×15 мл х 0,5 мин).

Пептид отщепляли от смолы обработками TFA:CH₂Cl₂ (1:99, 5×50 мл). Смола промывали CH₂Cl₂ (7×50 мл х 0,5 мин). Объединенные фильтраты упаривали досуха при пониженном давлении, полученное твердое вещество растирали с Et₂O и фильтровали с получением **L 3-1** (4,73 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.67 (bs, 1H), 7.31 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 7.17 (d, *J*=7,0 Гц, 1H), 6.85 (t, *J*=5,6 Гц, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.51 (q, *J*=7,1 Гц, 1H), 4.38 (dd, *J*=8,9, 6,9 Гц, 1H), 3.84 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 3.75 (t, *J*=5,9 Гц, 2H), 3.69-3.59 (m, 12H), 3.55 (t, *J*=5,1 Гц, 2H), 3.41 (qd, *J*=5,0, 1,7 Гц, 2H), 2.62-2.49 (m, 4H), 2.19-2.01 (m, 1H), 1.44 (d, *J*=7,2 Гц, 3H), 0.95 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 0.94 (d, *J*=11,9 Гц, 1H).

(b) Получение LIN 3-2: MC2-PEG4-Val-Ala-PAVOH

LIN 3-2

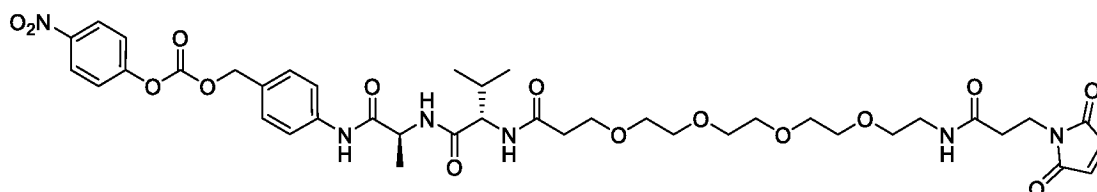


К раствору **LIN 3-1** (1,84 г, 3,13 ммоль) и 4-аминобензилового спирта (РАВОН) (0,77 г, 6,27 ммоль) в CH_2Cl_2 (70 мл) добавляли раствор НОВт (0,84 г, 6,27 ммоль) в DMF (5 мл), затем добавляли DIPCDI (0,97 мл, 6,27 ммоль) при 23°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 23°C, добавляли Et_2O (150 мл) и полученное твердое вещество фильтровали в вакууме с получением неочищенного **LIN 3-2** (1,74 г, выход 81%), который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.58 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7.30 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6.81 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.52-4.41 (m, 1H), 4.21 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 3.91 (p, $J=6,5$ Гц, 1H), 3.81-3.67 (m, 4H), 3.65-3.54 (m, 12H), 3.49 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 2.56 (dd, $J=6,6, 5,5$ Гц, 2H), 2.46 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2.12 (h, $J=6,8$ Гц, 1H), 1.45 (d, $J=7,2$ Гц, 3H), 1.00 (d, $J=12,1$ Гц, 3H), 0.98 (d, $J=12,1$ Гц, 3H).

(с) Получение **LIN 3**: MC2-PEG4-Val-Ala-PABC-PNP

LIN 3



К раствору **LIN 3-2** (1,74 г, 2,51 ммоль) и бис(4-нитрофенил)карбоната (бис-PNP) (3,82 г, 12,57 ммоль) в CH_2Cl_2 :DMF (8:1, 70 мл) добавляли DIPEA (1,31 мл, 7,54 ммоль) при 23°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при 23°C и вливали на колонку с силикагелем (CH_2Cl_2 : CH_3OH , от 50:1 до 10:1) с получением чистого **LIN 3** (1,26 г, выход 59%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.82 (s, 1H), 8.27 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 7.73 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7.38 (d, $J=9,1$ Гц, 4H), 7.15 (dd, $J=21,8, 7,2$ Гц, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.62 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.67 (p, $J=7,2$ Гц, 1H), 4.24 (dd, $J=6,8, 5,7$ Гц, 1H), 3.91-3.76 (m, 2H), 3.71 (ddd, $J=10,1, 6,1, 4,3$ Гц, 1H), 3.66-3.54 (m, 14H), 3.53 (t, $J=5,1$ Гц, 1H), 3.46-3.33 (m, 2H), 2.76-2.57 (m, 1H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.46 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1.01 (d, $J=12,1$ Гц, 3H), 1.00 (d, $J=12,1$ Гц, 3H).

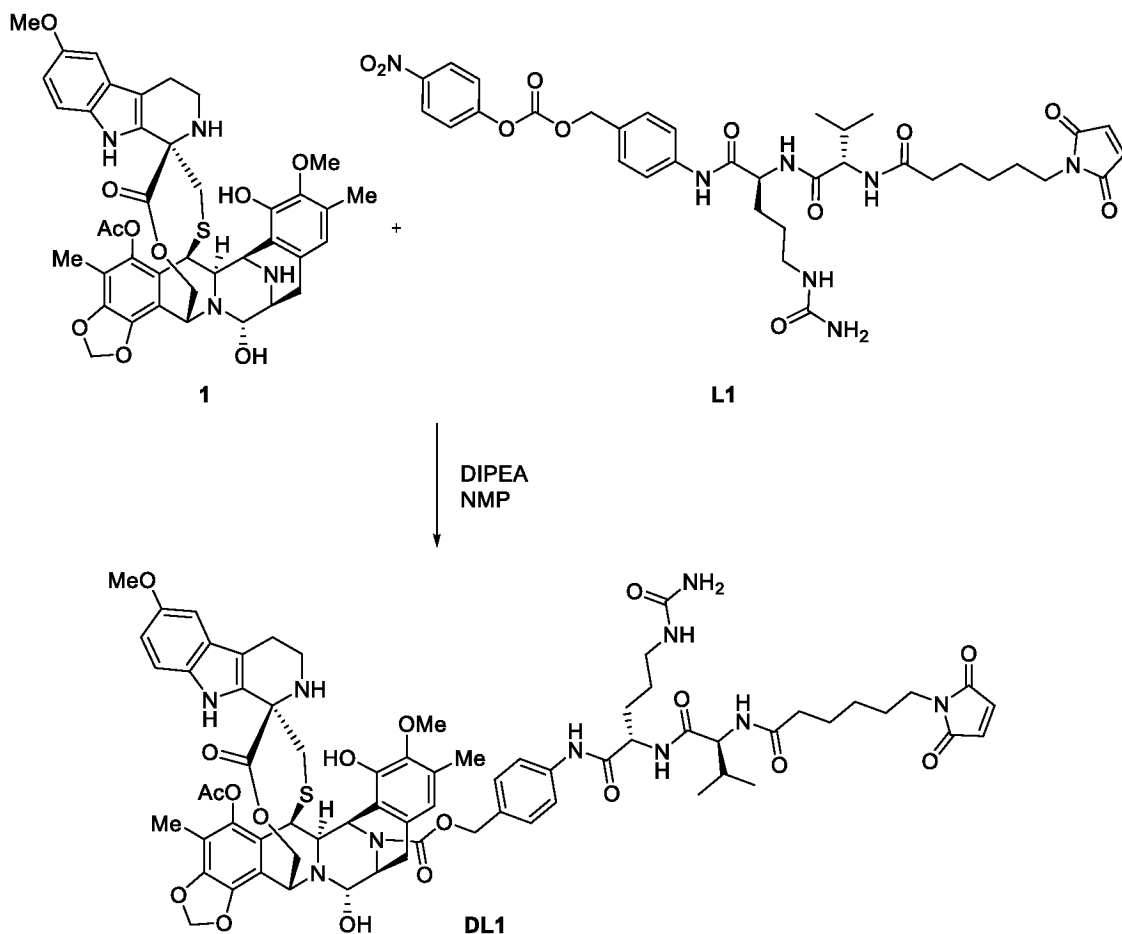
^{13}C ЯМР (75 МГц, CD_3OD): δ 173.0, 172.1, 171.6 (x2), 170.7, 163.8, 155.7, 152.5, 145.4, 140.3, 138.9, 134.1, 130.4, 129.1, 125.6, 124.8, 121.9, 119.7, 115.1, 70.2, 70.1 (x3), 70.0, 69.9, 69.8, 69.0, 66.9, 59.1, 53.4, 49.7, 39.0, 36.0, 34.3, 34.1, 30.4, 18.3, 17.3, 16.6.

ESI-MS m/z : 857,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$R_f=0,45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

Пример 3: Синтез соединений формулы D-X-(AA)_w-(T)_g-L₁

Получение Соединения DL-1



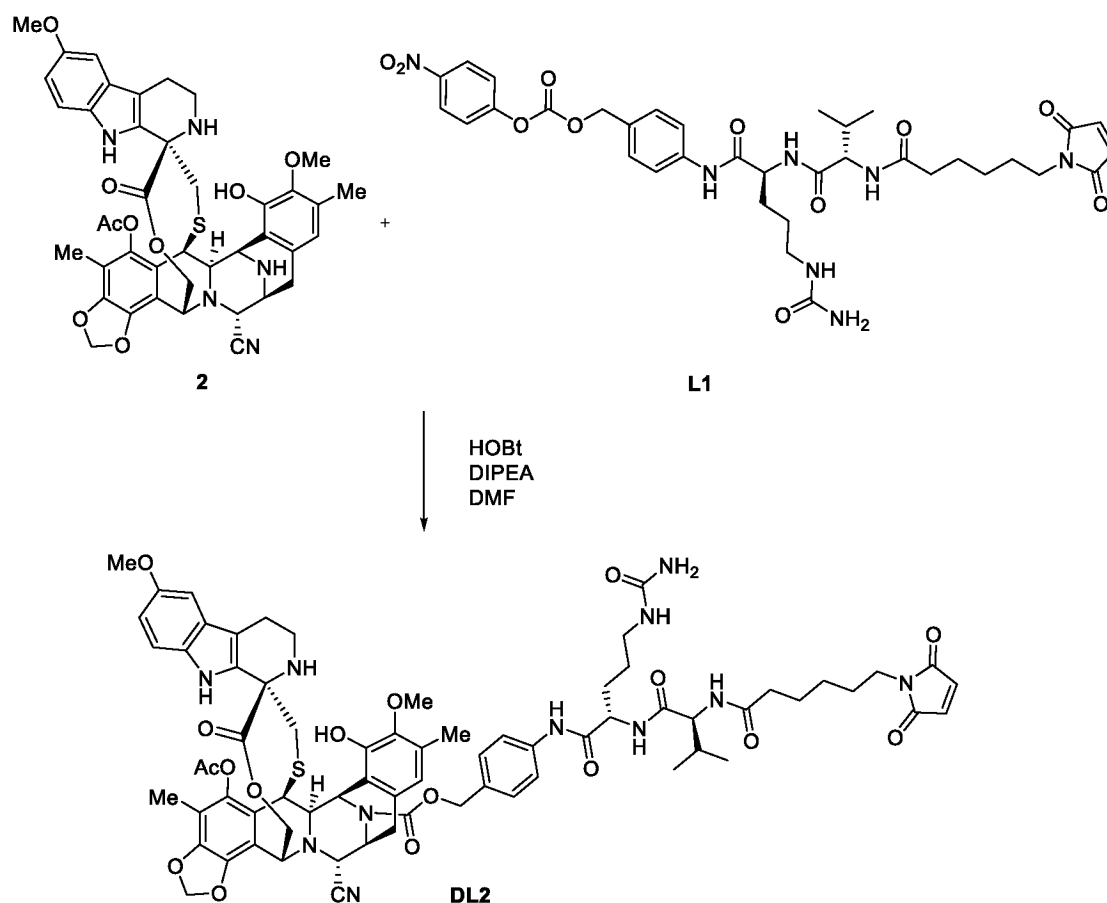
К раствору **1** (15 мг, 0,019 ммоль) и L1 (14 мг, 0,019 ммоль) в 1-метил-2-пирролидоне (NMP) (1 мл, 0,019 М) добавляли DIPEA (3 мкл, 0,019 ммоль) при 23°C. Через 27 ч добавляли EtOAc и реакционную смесь промывали водой и органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали препаративной HPLC с получением чистого **DL1** (7,5 мг, выход 29%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7.58 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7.50 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7.32 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7.21 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7.11 (dd, $J=8,7, 1,8$ Гц, 1H), 6.82 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.67 (ddd, $J=8,9, 2,5, 1,3$ Гц, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.23 (dd, $J=3,0, 1,3$ Гц, 1H), 6.07 (t,

$J=1,4$ Гц, 1H), 5.64 (ddd, $J=12,4, 4,9, 1,8$ Гц, 1H), 5.21 (dd, $J=22,0, 11,1$ Гц, 1H), 5.19-5.11 (m, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 5.04-4.96 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.50 (ddd, $J=8,7, 5,1, 3,3$ Гц, 1H), 4.30 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 4.22-4.11 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.11 (ddd, $J=13,7, 10,6, 6,6$ Гц, 1H), 3.02 (dd, $J=17,5, 9,8$ Гц, 1H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.76 (dd, $J=15,3, 2,4$ Гц, 1H), 2.59 (dd, $J=7,0, 4,9$ Гц, 2H), 2.36-2.24 (m, 6H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.35-1.25 (m, 4H), 0.97 (m, 6H).

ESI-MS m/z: 1352,2 (M-H₂O+H)⁺.

Получение Соединения DL-2



К раствору **2** (21 мг, 0,027 ммоль) в диметилформамиде (DMF) (2 мл, 0,013 М) добавляли **L1** (22 мг, 0,029 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (HOBt, 3,9 мг, 0,029 ммоль) и DIPEA (26 мкл, 0,15 ммоль) при 23°C. Через 72 ч добавляли EtOAc и реакционную смесь промывали водой и органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали препаративной HPLC с получением чистого **DL2** (3,5 мг, выход 9%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.74 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7.47 (dd, $J=21,6, 8,1$ Гц, 2H), 7.23 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7.12 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7.07 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.64 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.63 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 5.11 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.90 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.29-4.19 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.43 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 3.34 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.98-2.72 (m, 5H), 2.50 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.63-1.50 (t, $J=7,4$ Гц, 4H), 1.48-1.39 (m, 4H), 1.28-1.19 (m, 3H), 0.90-0.86 (m, 6H).

ESI-MS m/z : 1379,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 4: Получение конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC)

В этом примере описан синтез конъюгатов антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению. Следует отметить, что эти синтезы являются иллюстративными и что описанные процессы могут быть применимы ко всем соединениям и антителам, описанным в настоящем документе.

Пример 4а: Получение анти-CD13 моноклонального антитела

Анти-CD13 моноклональные антитела получали хорошо известными методами, широко применяемыми в данной области техники. Вкратце, мышей BALB/c иммунизировали эндотелиальными клетками человека, выделенными из пуповины. Для этого $1,5 \times 10^7$ клеток вводили инъекцией мышам внутривенно на сутки -45 и -30 и внутривенно на сутки -3 . На сутки 0 селезенку этих животных извлекали и клетки селезенки подвергали слиянию с SP2 клетками миеломы мыши в отношении 4:1 согласно стандартной методике получения гибридомы и распределяли по 96-луночному планшету для культивирования ткани (Costar Corp., Cambridge, MA). Через 2 недели супернатанты культуры гибридомы собирали и их реакционную способность в отношении клеточной линии, использованной на стадии иммунизации, тестировали проточной цитометрией. Положительные супернатанты анализировали иммунофлуоресцентным окрашиванием соответствующих клеток, используемых в качестве антигенов. Гибридомы, демонстрирующие специфическое окрашивание, картину иммунопреципитации и распределение клеток отбирали и клонировали и субклонировали методом предельного разведения.

Как только клоны выбраны, клетки культивировали в среде RPMI-1640 с добавлением 10% (об/об) фетальной телячьей сыворотки, 2 мМ глутамин, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина при 37°C в течение 3-4 суток до тех пор, пока

среда не стала бледно-желтой. На этой стадии две трети объема среды удаляли, центрифугировали при 1000xg в течение 10 мин для осаждения клеток и супернатант либо центрифугировали снова для дальнейшей очистки при 3000xg в течение 10 мин, либо фильтровали через мембраны с размером пор 22 мкм. Очищенный супернатант подвергали преципитации с 55% насыщением сульфатом аммония и полученный осадок ресуспендировали в 100 мМ Трис-HCl pH 7,8 (1 мл на 100 мл исходного очищенного супернатанта) и диализировали при 4°C в течение 16-24 ч против 5 л 100 мМ Трис-HCl pH 7,8 с 150 мМ NaCl, меняя диализирующий раствор по меньшей мере три раза. Диализированный продукт наконец загружали в колонку Protein A-Sepharose и соответствующее моноклональное антитело элюировали с 100 мМ цитрата натрия при pH 3,0 или, альтернативно, с 1М глицином при pH 3,0. Фракции, содержащие антитело, нейтрализовали с 2М Трис-HCl pH 9,0 и затем диализировали против PBS и хранили при -80°C до использования.

Получение конъюгата антитело-лекарственное средство ADC1 с Трастузумабом и DL1

(a) Получение Трастузумаба

Трастузумаб (приобретенный у Roche в виде белого лиофилизированного порошка для получения концентрированного раствора для инфузий) растворяли в 5 мл фосфатного буфера (50 мМ, pH 8,0) и очищали обессоливанием с использованием колонок Sephadex G25 PD-10 в фосфатном буфере (50 мМ, pH 8,0). Концентрацию Трастузумаба (17,0 мг/мл) определяли путем измерения абсорбции при 280 нм.

(b) Частичное восстановление Трастузумаба с получением частично восстановленного Трастузумаба

Раствор Трастузумаба (0,5 мл, 8,5 мг, 56,6 нмоль) разбавляли до концентрации 10 мг/мл фосфатным буфером (50 мМ, pH 8). Частичное восстановление дисульфидных связей в антителе проводили путем добавления 5,0 мМ раствора гидрохлорида трис[2-карбоксиэтил]фосфина (ТСЕР) (34 мкл, 170 нмоль, 3 экв.) Реакционную смесь для восстановления оставляли перемешиваться в течение 90 мин при 20°C. Сразу же после восстановления проводили анализ Элмана с получением отношения свободного тиола к антителу (FTAR) 5,0.

(c) Получение ADC1

К раствору частично восстановленного Трастузумаба (0,2 мл, 2 мг, 13,3 нмоль) добавляли DMA (39,4 мкл) с последующим добавлением свежеприготовленного

раствора **DL1** (10 mM в DMA, 10,6 мкл, 106 нмоль, 8 экв.). Реакционную смесь для конъюгирования перемешивали в течение 30 мин при 20°C и избыток лекарственного средства гасили добавлением N-ацетилцистеина (NAC) (10 mM, 10,6 мкл, 106 нмоль) с последующим перемешиванием раствора в течение 20 мин. Погашенную реакционную смесь для конъюгации очищали обессоливанием с использованием колонок Sephadex G25 NAP-5 в PBS буфере. Конечный целевой продукт **ADC1** концентрировали до конечной концентрации 3,9 мг/мл по данным УФ и получили 370 мкл (1,44 мг, 9,6 нмоль, 72%) раствора ADC. HIC HPLC проводили для определения процента реакции конъюгирования (94%).

Получение конъюгата антитело-лекарственное средство ADC2 с Трастузумабом и Соединением DL2

(а) Получение Трастузумаба

Трастузумаб (приобретенный у Roche в виде белого лиофилизированного порошка для получения концентрированного раствора для инфузий) растворяли в 5 мл фосфатного буфера (50 mM, pH 8,0) и очищали обессоливанием с использованием колонок Sephadex G25 PD-10 в фосфатном буфере (50 mM, pH 8,0). Концентрацию Трастузумаба (17,1 мг/мл) определяли путем измерения абсорбции при 280 нм.

(b) Частичное восстановление Трастузумаба с получением частично восстановленного Трастузумаба

Раствор Трастузумаба (0,5 мл, 8,55 мг, 57 нмоль) разбавляли до концентрации 10 мг/мл фосфатным буфером (50 mM, pH 8). Частичное восстановление дисульфидных связей в антителе проводили путем добавления 5,0 mM раствора гидрохлорида трис[2-карбоксиэтил]фосфина (ТСЕР) (34,2 мкл, 171 мкмоль, 3 экв.) Реакционную смесь для восстановления оставляли перемешиваться в течение 90 мин при 20°C. Сразу же после восстановления проводили анализ Элмана с получением отношения свободного тиола к антителу (FTAR) 6,7.

(с) Получение ADC2

К раствору частично восстановленного Трастузумаба (171 мкл, 1,71 мг, 11,4 нмоль) добавляли DMA (33,6 мкл) с последующим добавлением свежеприготовленного раствора **DL2** (10 mM в DMA, 9,1 мкл, 91 нмоль, 8 экв.). Реакционную смесь для конъюгирования перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Избыток лекарственного средства гасили добавлением N-ацетилцистеина (NAC) (10 mM, 9,1 мкл, 91 нмоль) с последующим перемешиванием раствора в течение 20 мин. Погашенную реакционную

смесь для конъюгации очищали обессоливанием с использованием колонок Sephadex G25 NAP-5 в PBS буфере. Конечный целевой продукт **ADC2** концентрировали до конечной концентрации 5,14 мг/мл по данным УФ и получили 300 мкл (1,5 мг, 10 нмоль, 87%) раствора. НИС HPLC проводили для определения процента реакции конъюгирования (75%).

Получение конъюгата антитело-лекарственное средство ADC3 с Трастузумабом и Соединением DL1

(а) Получение Трастузумаба

Трастузумаб (приобретенный у Roche в виде белого лиофилизированного порошка для получения концентрированного раствора для инфузий) растворяли в 5 мл фосфатного буфера (50 mM, pH 8,0) и очищали обессоливанием с использованием колонок Sephadex G25 PD-10 в фосфатном буфере (50 mM, pH 8,0). Концентрацию Трастузумаба (16,5 мг/мл) определяли путем измерения абсорбции при 280 нм.

(b) Взаимодействие Трастузумаба с 2-иминотиолоном (реагент Трота) с получением тиол-активированного Трастузумаба

Раствор Трастузумаба (0,5 мл, 8,25 мг, 55 нмоль) разбавляли до концентрации 10 мг/мл с использованием фосфатного буфера (50 mM фосфата, 2 mM EDTA, pH 8). Добавляли 14 mM раствор реагента Трота (47,1 мкл, 660 нмоль, 12 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 20°C. Смеси подвергали замене буфера с использованием двух колонок Sephadex G25 NAP-5 в PBS буфере и концентрировали до объема 0,85 мл (9,7 мг/мл). Сразу же после проводили анализ Элмана с получением отношения свободного тиола к антителу (FTAR) 5,5.

(с) Получение ADC3

К раствору тиол-активированного Трастузумаба (200 мкл, 1,94 мг, 12,9 нмоль) добавляли DMA (38 мкл) с последующим добавлением свежеприготовленного раствора **DL1** (10 mM в DMA, 12 мкл, 120 нмоль, 9,3 экв.). Реакционную смесь для конъюгирования перемешивали в течение 2 ч при 25°C и очищали посредством обессоливания с использованием колонки Sephadex G25 NAP-5 в PBS буфере. Конечный целевой продукт **ADC3** концентрировали до конечной концентрации 1,48 мг/мл по данным УФ и получили 340 мкл (0,5 мг, 3,3 нмоль, 25%) раствора ADC.

Получение конъюгата антитело-лекарственное средство ADC4 с Трастузумабом и DL2

(а) Получение Трастузумаба

Трастузумаб (приобретенный у Roche в виде белого лиофилизированного порошка для получения концентрированного раствора для инфузий) растворяли в 5 мл фосфатного буфера (50 мМ, pH 8,0) и очищали обессоливанием с использованием колонок Sephadex G25 PD-10 в фосфатном буфере (50 мМ, pH 8,0). Концентрацию Трастузумаба (17,1 мг/мл) определяли путем измерения абсорбции при 280 нм.

(b) Взаимодействие Трастузумаба с 2-иминотиолоном (реагент Трота) с получением тиол-активированного Трастузумаба

Раствор Трастузумаба (0,85 мл, 14,5 мг, 96,6 нмоль) разбавляли до концентрации 10 мг/мл с использованием фосфатного буфера (50 мМ фосфата, 2 мМ EDTA, pH 8). Добавляли 14 мМ раствор реагента Трота (69 мкл, 966 нмоль, 10 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 20°C. Смеси подвергали замене буфера с использованием двух колонок Sephadex G25 NAP-5 в PBS буфере и концентрировали до объема 1,45 мл (10 мг/мл). Сразу же после проводили анализ Элмана с получением отношения свободного тиола к антителу (FTAR) 3,7.

(c) Получение ADC4

К раствору тиол-активированного Трастузумаба (290 мкл, 2,9 мг, 19,3 нмоль) добавляли DMA (57,1 мкл) с последующим добавлением свежеприготовленного раствора **DL2** (10 мМ в DMA, 15,4 мкл, 154 нмоль, 8 экв.). Реакционную смесь для конъюгирования перемешивали в течение 2 ч при 25°C и очищали посредством обессоливания с использованием колонки Sephadex G25 NAP-5 в PBS буфере. Конечный целевой продукт **ADC4** концентрировали до конечной концентрации 3,82 мг/мл по данным УФ и получили 315 мкл (1,2 мг, 8,0 нмоль, 41%) раствора ADC.

Пример 5. *In vitro* биоанализы для обнаружения противоопухолевой активности лекарственных средств по изобретению

Целью данного анализа является оценка *in vitro* цитостатической (способность задерживать или останавливать рост опухолевых клеток) или цитотоксической (способность уничтожать опухолевые клетки) активности тестируемых образцов.

КЛЕТОЧНЫЕ ЛИНИИ

Наименование	N ATCC	Виды	Ткань	Характеристика
A549	CCL-185	человек	Легкие	карцинома легкого (NSCLC)
HT29	HTB-38	человек	Толстая кишка	колоректальная аденокарцинома

MDA-MB-231	HTB-26	человек	Грудь	аденокарцинома груди
PSN1	CRM-CRL-3211	человек	Поджелудочная железа	аденокарцинома поджелудочной железы

ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ SRB КОЛОРИМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Колориметрический анализ с использованием реакции Сульфородамина В (SRB) адаптируют для проведения количественного измерения роста и жизнеспособности клеток (следуя методике, описанной Skehan et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990, 82, 1107-1112).

В этих формах анализов применяют 96-луночные микропланшеты для культивирования клеток (Faircloth et al. *Methods in Cell Science*, 1988, 11(4), 201-205; Mosmann et al. *Journal of Immunological Methods*, 1983, 65 (1-2), 55-63). Все клеточные линии, используемые в этом исследовании, получали от Американской Коллекции Типовых Культур (ATCC), и они имели происхождение из разных типов рака человека.

Клетки выдерживали в среде Игла, модифицированной по Дульбекко (DMEM), с добавленной 10% фетальной телячьей сывороткой (FCS), 2 мМ L-глутамина, 100 Ед/мл пенициллина и 100 Ед/мл стрептомицина при 37°C, 5% CO₂ и 98% влажности. Для экспериментов клетки собирали из субконфлюентных культур с использованием трипсинизации и ресуспендировали в свежей среде перед подсчетом и высеванием на планшеты.

Клетки высевали в 96-луночные микропланшеты в количестве 5x10³ клеток на лунку в аликвотах по 150 мкл и оставляли присоединяться к поверхности планшета в течение 18 часов (в течение ночи) в среде, не содержащей лекарственное средство. После этого один контрольный (необработанный) планшет для каждой клеточной линии фиксировали (как описано ниже) и применяли для эталонной оценки в нулевой момент времени. Культуральные планшеты затем обрабатывали тестируемыми соединениями (50 мкл аликвоты 4X исходных растворов в полной среде плюс 4% DMSO) с использованием десяти серийных разведений (концентрации варьируются от 10 до 0,00262 мкг/мл) и тройных культур (1% конечная концентрация в DMSO). Через 72 часа обработки противоопухолевый эффект измеряли с использованием методики SRB: Вкратце, клетки дважды промывали PBS, фиксировали в течение 15 мин в 1% растворе глutarальдегида при комнатной температуре, промывали дважды в PBS и окрашивали в 0,4% растворе SRB в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем клетки

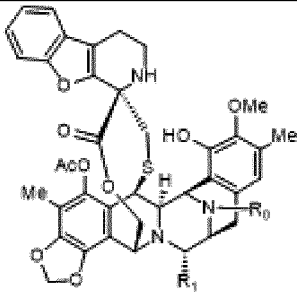
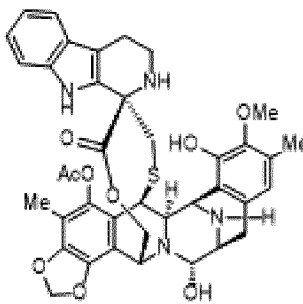
промывали несколько раз 1% раствором уксусной кислоты и сушили на воздухе при комнатной температуре. Затем SRB экстрагировали в 10 mM растворе основания trizma, и абсорбцию измеряли в автоматизированном спектрофотометрическом планшетном ридере при 490 нм. Эффекты в отношении роста и выживания клеток оценивали с использованием алгоритма NCI (Boyd MR and Paull KD. Drug Dev. Res. 1995, 34, 91-104).

Используя среднее значение $\pm$ стандартное отклонение для трех культур, была автоматически построена кривая доза-реакция с использованием нелинейного регрессионного анализа. Были рассчитаны три эталонных параметра (алгоритм NCI) путем автоматической интерполяции: GI₅₀ - концентрация соединения, вызывающая 50% ингибирование роста клеток по сравнению с контрольными культурами; TGI - полное ингибирование роста клеток (цитостатический эффект) по сравнению с контрольными культурами, и LC₅₀ - концентрация соединения, обеспечивающая 50% суммарный цитотоксический эффект, уничтожающий клетки.

In vitro цитостатическая (способность задерживать или останавливать рост опухолевых клеток) или цитостатическая (способность уничтожать опухолевые клетки) активности соединений **1**, **2**, **3** и **ET722** и других полезных нагрузок раскрыты в **WO2003066638** (соединения 64, 60, 59 и 63, соответственно, на стр. 149-151).

В Таблицах 3-6 показаны данные по биологической активности лекарственных средств по настоящему изобретению вместе с биологической активностью соединений ближайшего уровня техники.

Таблица 3. Биологическая активность (молярная)

Лекарственное средство					Референсное соединение				
 14 R ₀ =H, R ₁ =CN 15 R ₀ =H, R ₁ =OH					 ET-722				
	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀	8,79E-09	8,52E-09	6,66E-09	9,72E-09					
TGI	1,73E-08	9,19E-09	1,13E-08	1,33E-08					

LC₅₀		>1,33E-07	>1,33E-07	2,93E-08	2,26E-08					
GI₅₀	15	1,21E-08	8,76E-09	7,14E-09	9,98E-09	ET-722	1,35E-09	1,35E-09	8,91E-10	1,48E-09
TGI		2,56E-08	9,57E-09	1,16E-08	1,48E-08		1,35E-09	1,48E-09	1,48E-09	2,16E-09
LC₅₀		>1,35E-07	>1,35E-07	2,43E-08	4,58E-08		>1,35E-07	>1,35E-07	2,56E-09	3,10E-09

Таблица 4. Биологическая активность (молярная)

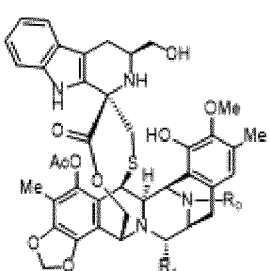
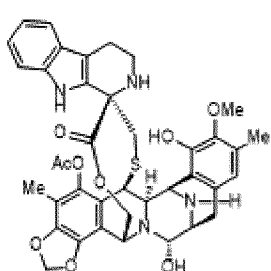
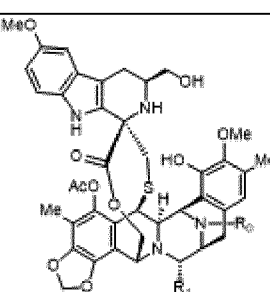
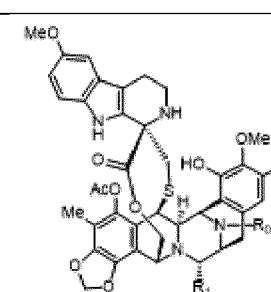
Лекарственное средство					Референсное соединение				
 <i>6-S</i> $R_0=H$, $R_1=CN$ <i>7-S</i> $R_0=H$, $R_1=OH$					 ET-722				
	A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI₅₀	8,08E-09	3,33E-09	2,95E-09	3,72E-09					
TGI	1,12E-08	3,59E-09	6,03E-09	5,77E-09					
LC₅₀	>1,28E-07	>1,28E-07	2,44E-08	1,09E-08					
GI₅₀	8,17E-09	3,37E-09	2,85E-09	3,11E-09	ET-722	1,35E-09	1,35E-09	8,91E-10	1,48E-09
TGI	1,28E-08	3,63E-09	4,28E-09	4,15E-09		1,35E-09	1,48E-09	1,48E-09	2,16E-09
LC₅₀	>1,30E-07	>1,30E-07	6,88E-09	6,62E-09		>1,35E-07	>1,35E-07	2,56E-09	3,10E-09

Таблица 5. Биологическая активность (молярная)

Лекарственное средство					Референсное соединение				
 10-S $R_0=H$, $R_1=CN$ 11-S $R_0=H$, $R_1=OH$					 2 $R_0=H$, $R_1=CN$ 1 $R_0=H$, $R_1=OH$				

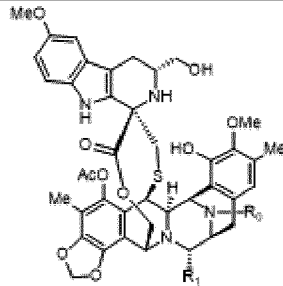
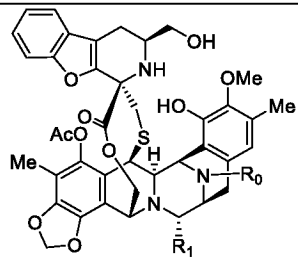
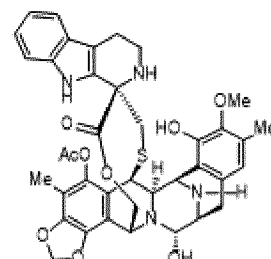
 10-R R₀=H, R₁=CN 11-R R₀=H, R₁=OH										
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	10-S	4,32E-08	1,23E-08	1,20E-08	8,64E-09	2	1,28E-08	5,13E-09	5,00E-09	2,05E-09
TGI		1,05E-07	1,23E-08	1,23E-08	1,48E-08		1,28E-08	5,64E-09	5,26E-09	3,08E-09
LC ₅₀		>1,23E-06	>1,23E-06	1,36E-08	>1,23E-06		>1,28E-06	>1,28E-06	5,77E-09	5,00E-09
GI ₅₀	10-R	4,32E-09	8,64E-10	6,79E-10	7,53E-10					
TGI		1,20E-08	1,61E-09	1,21E-09	1,48E-09					
LC ₅₀		>1,23E-07	>1,23E-07	3,09E-09	>1,23E-07					
GI ₅₀	11-S	6,62E-08	1,37E-08	1,05E-08	1,62E-08	1	1,82E-09	1,28E-09	7,52E-10	1,22E-09
TGI		>1,25E-07	2,50E-08	1,87E-08	2,37E-08		3,37E-09	1,43E-09	1,30E-09	1,69E-09
LC ₅₀		>1,25E-07	>1,25E-07	4,50E-08	>1,25E-07		7,78E-09	>1,30E-07	2,46E-09	2,34E-09
GI ₅₀	11-R	1,50E-08	2,00E-09	1,62E-09	2,12E-09					
TGI		4,50E-08	3,62E-09	2,87E-09	3,62E-09					
LC ₅₀		>1,25E-07	>1,25E-07	7,24E-09	1,50E-08					

Таблица 6. Биологическая активность (молярная)

Лекарственное средство						Референсное соединение				
 18-S R₀=H, R₁=CN 19-S R₀=H, R₁=OH						 ET-722				
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN1
GI ₅₀	18-S	8,08E-09	3,33E-09	2,95E-09	3,72E-09					
TGI	S	1,12E-08	3,59E-09	6,03E-09	5,77E-09					

LC ₅₀		>1,28E-07	>1,28E-07	2,44E-08	1,09E-08					
GI ₅₀	19S	8,17E-09	3,37E-09	2,85E-09	3,11E-09	ET-722	1,35E-09	1,35E-09	8,91E-10	1,48E-09
TGI		1,28E-08	3,63E-09	4,28E-09	4,15E-09		1,35E-09	1,48E-09	1,48E-09	2,16E-09
LC ₅₀		>1,30E-07	>1,30E-07	6,88E-09	6,62E-09		>1,35E-07	>1,35E-07	2,56E-09	3,10E-09

Пример 6: Демонстрация цитотоксичности конъюгатов антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению

Биоанализы для определения противоопухолевой активности

Цель этого анализа заключалась в оценке *in vitro* цитостатической (способность задерживать или останавливать рост опухолевых клеток) или цитотоксической (способность убивать опухолевые клетки) активности тестируемых образцов.

Клеточные линии и клеточная культура

Следующие клеточные линии человека получали от Американской Коллекции Типовых Культур (ATCC): SK-BR-3 (ATCC HB-30), HCC-1954 (ATCC CRL-2338) (Рак груди, HER2+); MDA-MB-231 (ATCC HTB-26) и MCF-7 (ATCC HTB-22) (Рак груди, HER2-). Клетки выдерживали при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности в среде Игла, модифицированной по Дульбекко (DMEM) (для SK-BR-3, MDA-MB-231 и MCF-7 клеток) или RPMI-1640 (HCC-1954), все среды с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (FCS), 2 mM L-глутамина и 100 единиц/мл пенициллина и стрептомицина.

Анализ цитотоксичности

Для SK-BR-3, HCC-1954, MDA-MB-231 и MCF-7 клеток, колориметрический анализ с использованием Сульфородамина В (SRB) адаптировали для количественного измерения роста клеток и цитотоксичности, как описано V. Vichai and K. Kirtikara. Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. *Nature Protocols*, 2006, 1, 1112-1116. Вкратце, клетки высевали в 96-луночные титровальные микропланшеты и выдерживали в течение 24 часов в среде без лекарственного средства, затем обрабатывали только носителем или тестируемыми веществами в течение 72 часов. Для количественного анализа клетки промывали дважды физиологическим раствором с фосфатным буфером (PBS), фиксировали в течение 15 мин в 1% растворе глутаральдегида, промывали дважды PBS, окрашивали в 0,4% (масс./об.) SRB с 1% (об./об.) раствором уксусной кислоты в течение 30 мин, промывали несколько раз 1% раствором уксусной кислоты и сушили на воздухе. Затем SRB экстрагировали в 10 mM раствора основания Trizma и оптическую плотность измеряли при 490 нм в микропланшетном спектрофотометре.

Выживаемость клеток выражали как долю от выживания контрольных необработанных клеток. Все оценки проводили трижды и полученные данные подгоняли с помощью нелинейной регрессии к четырехпараметрической логистической кривой, по которой рассчитывали значение IC_{50} (концентрация соединения, вызывающая 50% гибель клеток по сравнению с выживаемостью контрольных клеток).

Пример биоактивности 1 - Цитотоксичность конъюгата ADC 1 и родственных реагентов против HER2 положительных и отрицательных клеток рака груди

In vitro цитотоксичность ADC 1 вместе с исходными цитотоксическими соединениями 1 и Трастузумабом оценивали против четырех разных клеточных линий рака груди человека, сверхэкспрессирующих или нет HER2 рецептор, включая SK-BR-3, HCC-1954 (HER2-положительные клетки), а также MDA-MB-231 и MCF-7 (HER2-отрицательные клетки). Получали стандартные дозозависимые кривые (ДЗ) для 72-часового инкубирования с тестируемыми соединениями.

Цитотоксичность Трастузумаба

In vitro цитотоксичность Трастузумаба оценивали против разных линий опухолевых клеток через получение тройных ДЗ кривых 10-точечного, 2,5-кратного разведения от 50 до 0,01 мкг/мл ($3,33E-07$ - $8,74E-11$ М). Трастузумаб был полностью неактивным, не достигал IC_{50} в любых из тестируемых клеточных линий, независимо от их HER 2 статуса, как показано в Таблице 7, где представлены результаты среднего геометрического значений IC_{50} , полученных в трех независимых экспериментах.

Таблица 7. Краткое описание *in vitro* цитотоксичности Трастузумаба

	HER2 положительные		HER2 отрицательные	
	SK-BR-3	HCC-1954	MDA-MB-231	MCF-7
IC_{50} , мкг/мл	> 50	> 50	> 50	> 50
IC_{50} , М	> $3,4E-07$	> $3,4E-07$	> $3,4E-07$	> $3,4E-07$

Цитотоксичность 1

Цитотоксичность полезной нагрузки 1 оценивали против разных линий опухолевых клеток через получение тройных ДЗ кривых 10-точечного, 2,5-кратного разведения от 100 до 0,03 нг/мл ($1,26E-07$ - $3,3E-11$ М).

Как показано в Таблице 8, где представлены результаты среднего геометрического значений IC_{50} , полученных в трех независимых экспериментах,

цитотоксичность этого соединения была аналогичной во всех линиях опухолевых клеток независимо от их экспрессии HER 2, со значениями IC_{50} в нижнем наномолярном диапазоне, от $8,82E-10$ до $1,95E-09$ М. Средние геометрические значения IC_{50} по всей клеточной панели составляли $1,32E-9$ М.

Таблица 8. Краткое описание *in vitro* цитотоксичности 1

	HER2 положительные			HER2 отрицательные	
	SK-BR-3	HCC-1954		MDA-MB-231	MCF-7
IC_{50} , мкг/мл	$8,60E-04$	$1,50E-03$		$6,80E-04$	$1,20E-03$
IC_{50} , М	$1,12E-09$	$1,95E-09$		$8,82E-10$	$1,56E-09$

Цитотоксичность ADC1

Цитотоксичность ADC1 оценивали против разных линий опухолевых клеток через получение тройных ДЗ кривых 10-точечного, 2,5-кратного разведения от 100 мкг/мл до 26 нг/мл ($6,67E-07$ - $1,75E-10$ М). Оценку проводили в трех независимых экспериментах, и в Таблице 9 суммированы результаты, соответствующие средним геометрическим значениям значений IC_{50} , полученных в трех независимых экспериментах. Как показано в Таблице 9, ADC1 показал цитотоксичность, аналогичную исходному лекарственному средству 1 только в HER2-положительных клетках. Однако в HER2-отрицательных клетках такая токсичность значительно меньше: около 8 раз ниже согласно индексу селективности, полученному делением среднего значения IC_{50} в HER2-отрицательных клетках на таковое в HER2-положительных клетках. Такая селективность позволяет сделать вывод, что конъюгат ADC1 действует через взаимодействие антитела с мембраноассоциированным HER2 рецептором на опухолевых клетках, с последующей внутриклеточной доставкой цитотоксического лекарственного средства.

Таблица 9. Краткое описание *in vitro* активности ADC 1

	HER2 положительные		HER2 отрицательные		IC_{50} в HER2+ (ср. геом.)	IC_{50} в HER2- (ср. геом.)	Индекс селект.
	SK-BR-3	HCC-1954	MDA-MB-231	MCF-7			
IC_{50} (мкг/мл)	$9,00E-01$	$1,00E+00$	$5,70E+00$	$1,00E+01$	$9,49E-01$	$7,55E+00$	8,0
IC_{50} (М)	$6,00E-09$	$6,67E-09$	$3,80E-08$	$6,67E-08$	$6,33E-09$	$5,03E-08$	

Пример биоактивности 2 - Цитотоксичность конъюгата ADC 2 и родственных реагентов против HER2 положительных и отрицательных клеток рака груди

In vitro цитотоксичность ADC2 вместе с исходным цитотоксическим соединением 2 оценивали против четырех разных клеточных линий рака груди, сверхэкспрессирующих или нет HER2 рецептор, включая ХК-BR-3, НСС-1954 (HER2 положительные клетки), а также MDA-MB-231 и MCF-7 (HER2 отрицательные клетки). Получали стандартные дозозависимые (ДЗ) кривые для 72 часов инкубирования с тестируемыми соединениями. Результаты также сравнивали с моноклональным антителом Трастузумабом, описанным выше.

Цитотоксичность 2

Цитотоксичность промежуточного соединения 2 оценивали против разных линий опухолевых клеток через получение тройных ДЗ кривых 10-точечного, 2,5-кратного разведения от 100 до 0,03 нг/мл (1,26E-07-3,3E-11 М). Как показано в Таблице 10, где представлены результаты среднего геометрического значений IC_{50} , полученных в трех независимых экспериментах, цитотоксичность этого соединения была аналогичной во всех линиях опухолевых клеток независимо от их экспрессии HER 2, со значениями IC_{50} в нижнем наномолярном диапазоне, от 8,85E-10 до 2-31E-09 М. Средние геометрические значения IC_{50} по всей клеточной панели составляли 1,53E-09 М.

Таблица 10. Краткое описание *in vitro* цитотоксичности 2

	HER2 положительные		HER2 отрицательные	
	SK-BR-3	HCC-1954	SK-BR-3	HCC-1954
IC_{50} , мкг/мл	9,60E-04	1,80E-03	6,90E-04	1,70E-03
IC_{50} , М	1,23E-09	2,31E-09	8,85E-10	2,18E-09

Цитотоксичность ADC2

Цитотоксичность ADC2 оценивали против разных линий опухолевых клеток через получение тройных ДЗ кривых 10-точечного, 2,5-кратного разведения от 100 мкг/мл до 26 нг/мл (6,67E-07-1,75E-10 М). Оценку проводили в трех независимых экспериментах, и в Таблице 11 суммированы результаты, соответствующие средним геометрическим значениям значений IC_{50} , полученных в трех независимых экспериментах. Как показано в Таблице 11, ADC2 показал цитотоксичность,

аналогичную исходному лекарственному средству **2** только в HER2-положительных клетках. Однако в HER2-отрицательных клетках такая токсичность значительно меньше согласно индексу селективности, полученному делением среднего значения IC_{50} в HER2-отрицательных клетках на таковое в HER2-положительных клетках. Такая селективность позволяет сделать вывод, что ADC2 действует через взаимодействие антитела с мембраноассоциированным HER2 рецептором на опухолевых клетках, с последующей внутриклеточной доставкой цитотоксического лекарственного средства.

Таблица 11. Краткое описание *in vitro* цитотоксичности ADC2

	HER2 положительные		HER2 отрицательные		IC_{50} в HER2+ (ср. геом.)	IC_{50} в HER2- (ср. геом.)	Индекс селект.
	SK-BR-3	HCC-1954	SK-BR-3	HCC-1954			
IC_{50} (мкг/мл)	8,50E+00	1,80E+01	>1,0E+02	>1,0E+02	1,24E+01	>1,0E+02	>8,09
IC_{50} (М)	5,67E-08	1,20E-07	>6,67E-07	>6,67E-07	8,25E-08	>6,67E-07	

Пример биоактивности 3 - Цитотоксичность конъюгата ADC 3 и родственных реагентов против HER2 положительных и отрицательных клеток рака груди

In vitro цитотоксичность ADC3 оценивали против четырех разных клеточных линий рака груди человека, сверхэкспрессирующих или нет HER2 рецептор, включая SK-BR-3, HCC-1954 (HER2-положительные клетки), а также MDA-MB-231 и MCF-7 (HER2-отрицательные клетки). Получали стандартные дозозависимые кривые (ДЗ) для 72-часового инкубирования с тестируемыми соединениями.

Цитотоксичность ADC3

Цитотоксичность ADC3 оценивали против разных линий опухолевых клеток через получение тройных ДЗ кривых 10-точечного, 2,5-кратного разведения от 100 мкг/мл до 26 нг/мл ($6,67E-07$ - $1,75E-10$ М). Оценку проводили в трех независимых экспериментах, и в Таблице 12 суммированы результаты, соответствующие средним геометрическим значениям значений IC_{50} , полученных в трех независимых экспериментах. Как показано в Таблице 12, ADC3 показал цитотоксичность, аналогичную исходному лекарственному средству **1** только в HER2-положительных клетках. Однако в HER2-отрицательных клетках такая токсичность значительно меньше: около 56 раз ниже согласно индексу селективности, полученному делением среднего

значения IC_{50} в HER2-отрицательных клетках на таковое в HER2-положительных клетках. Такая селективность позволяет сделать вывод, что данный конъюгат действует через взаимодействие антитела с мембраноассоциированным HER2 рецептором на опухолевых клетках, с последующей внутриклеточной доставкой цитотоксического лекарственного средства.

Таблица 12. *In vitro* активность ADC3

	HER2 положительные		HER2 отрицательные		IC_{50} в HER2+ (ср. геом.)	IC_{50} в HER2- (ср. геом.)	Индекс селект.
	SK-BR-3	HCC-1954	MDA-MB-231	MCF-7			
IC_{50} (мкг/мл)	2,50E-01	2,70E-01	1,40E+01	1,70E+01	2,60E-01	1,94E+00	55,7
IC_{50} (М)	1,67E-09	1,80E-09	9,33E-08	1,00E-07	1,73E-09	9,66E-08	

Пример биоактивности 4: Демонстрация *in vivo* эффективности конъюгатов антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению

In vitro цитотоксичность ADC4 самого по себе оценивали против четырех разных клеточных линий рака груди человека, сверхэкспрессирующих или нет HER2 рецептор, включая SK-BR-3, HCC-1954 (HER2-положительные клетки), а также MDA-MB-231 и MCF-7 (HER2-отрицательные клетки). Получали стандартные дозозависимые кривые (ДЗ) для 72-часового инкубирования с тестируемыми соединениями.

Цитотоксичность ADC 4

Цитотоксичность ADC 4 оценивали против разных линий опухолевых клеток через получение тройных ДЗ кривых 10-точечного, 2,5-кратного разведения от 100 мкг/мл до 26 нг/мл (6,67E-07-1,75E-10 М). Оценку проводили в трех независимых экспериментах, и в Таблице 13 суммированы результаты, соответствующие средним геометрическим значениям значений IC_{50} , полученных в трех независимых экспериментах. Как показано в Таблице 13, ADC 4 показал цитотоксичность, аналогичную исходному лекарственному средству **2** только в HER2-положительных клетках. Однако в HER2-отрицательных клетках такая токсичность значительно меньше: около 14 раз ниже согласно индексу селективности, полученному делением среднего значения IC_{50} в HER2-отрицательных клетках на таковое в HER2-положительных клетках. Такая селективность позволяет сделать вывод, что конъюгат ADC4 действует через взаимодействие антитела с мембраноассоциированным HER2 рецептором на

опухолевых клетках, с последующей внутриклеточной доставкой цитотоксического лекарственного средства.

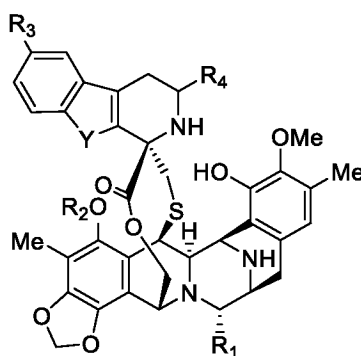
Таблица 13. *In vitro* активность ADC4

	HER2 положительные		HER2 отрицательные		IC ₅₀ в HER2+ (ср. геом.)	IC ₅₀ в HER2- (ср. геом.)	Индекс селект.
	SK-BR-3	HCC-1954	MDA- MB-231	MCF-7			
IC ₅₀ (мкг/мл)	3,10E-01	6,30E-01	7,00E+00	5,40E+00	4,42E-01	6,15E+00	13,91
IC ₅₀ (М)	2,07E-09	4,20E-09	4,67E-08	3,60E-08	2,95E-09	4,10E-08	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Конъюгат лекарственного средства, содержащий группировку лекарственного средства, ковалентно присоединенную к остальной части конъюгата лекарственного средства, имеющий формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$, где:

D представляет собой группировку лекарственного средства следующей формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера



(I),

где:

D ковалентно присоединена через гидроксигруппу или аминогруппу к $(X)_b$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(T)_g$ в случае его присутствия, или (L);

Y представляет собой -NH- или -O-;

R₁ представляет собой -OH или -CN;

R₂ представляет собой группу -C(=O)R_a;

R₃ представляет собой водород или группу -OR_b;

R₄ выбран из водорода, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c, -CH₂NH₂ и -CH₂NHProt^{NH};

R_a выбран из водорода, замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила;

R_b выбран из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила;

R_c выбран из замещенного или незамещенного C₁-C₁₂алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкенила и замещенного или незамещенного C₂-C₁₂алкинила; и

Prot^{NH} представляет собой защитную группу для амина;

X и T являются удлиняющими группами, которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый AA независимо является аминокислотной единицей;

L представляет собой линкерную группу;

w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

b равен целому числу 0 или 1;

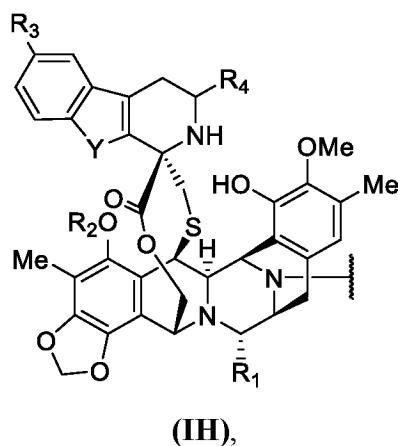
g равен целому числу 0 или 1;

Ab представляет собой группировку, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт; и

n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 1 до 20.

2. Конъюгат лекарственного средства, содержащий группировку лекарственного средства, ковалентно присоединенную к остальной части конъюгата лекарственного средства, имеющий формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n\text{-Ab}$, где:

D представляет собой группировку лекарственного средства следующей формулы (III) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера



где:

волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(X)_b$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к (L);

Y представляет собой -NH- или -O-;

R₁ представляет собой -OH или -CN;

R₂ представляет собой группу -C(=O)R_a;

R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$;

R_4 выбран из водорода, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R_c$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{NHProt}^{\text{NH}}$;

R_a выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила;

R_b выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила;

R_c выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила; и

Prot^{NH} представляет собой защитную группу для amino;

X и T являются удлиняющими группами, которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый AA независимо является аминокислотной единицей;

L представляет собой линкерную группу;

w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

b равен целому числу 0 или 1;

g равен целому числу 0 или 1;

Ab представляет собой группировку, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт; и

n представляет собой отношение группы $[\text{D}-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 1 до 20.

3. Конъюгат лекарственного средства по п. 1 или 2, где R_4 выбран из водорода, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})R_c$ и $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

4. Конъюгат лекарственного средства по п. 3, где R_c выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила; предпочтительно где R_c представляет собой метил.

5. Конъюгат лекарственного средства по п. 3, где R_4 представляет собой водород, $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

6. Конъюгат лекарственного средства по п. 5, где R_4 представляет собой водород или $-\text{CH}_2\text{OH}$.

7. Конъюгат лекарственного средства по п. 6, где R_4 представляет собой водород.

8. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-7, где Y представляет собой $-\text{NH}-$.

9. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-7, где Y представляет собой $-\text{O}-$.

10. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-9, где R_1 представляет собой $-\text{OH}$.

11. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-9, где R_1 представляет собой $-\text{CN}$.

12. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-11, где R_2 представляет собой группу $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил; предпочтительно где R_a выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила.

13. Конъюгат лекарственного средства по п. 12, где R_2 представляет собой ацетил.

14. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-13, где R_3 представляет собой водород или $-\text{OR}_b$, где R_b представляет собой замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил; предпочтительно где R_b выбран из замещенного или незамещенного метила, замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила.

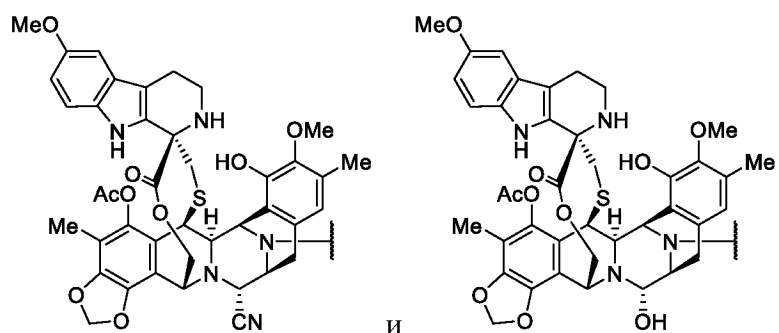
15. Конъюгат лекарственного средства по п. 14, где R_3 представляет собой водород.

16. Конъюгат лекарственного средства по п. 14, где R_3 представляет собой $-\text{OR}_b$, где R_b представляет собой замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил; предпочтительно где R_b выбран из замещенного или незамещенного метила,

замещенного или незамещенного этила, замещенного или незамещенного *n*-пропила, замещенного или незамещенного изопропила, замещенного или незамещенного *n*-бутила, замещенного или незамещенного изобутила, замещенного или незамещенного *втор*-бутила и замещенного или незамещенного *трет*-бутила.

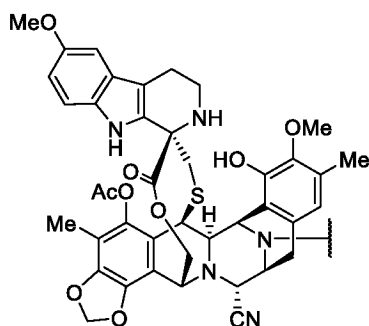
17. Конъюгат лекарственного средства по п. 16, где R₃ представляет собой метокси.

18. Конъюгат лекарственного средства по п. 1, где D представляет собой соединение формулы:



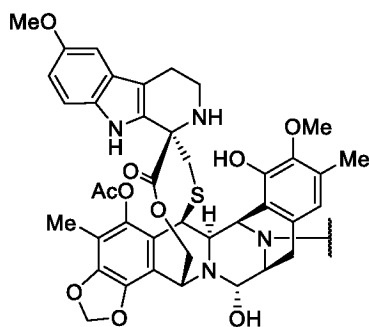
или его фармацевтически приемлемые соль или сложный эфир.

19. Конъюгат лекарственного средства по п. 18, где D представляет собой соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемые соль или сложный эфир.

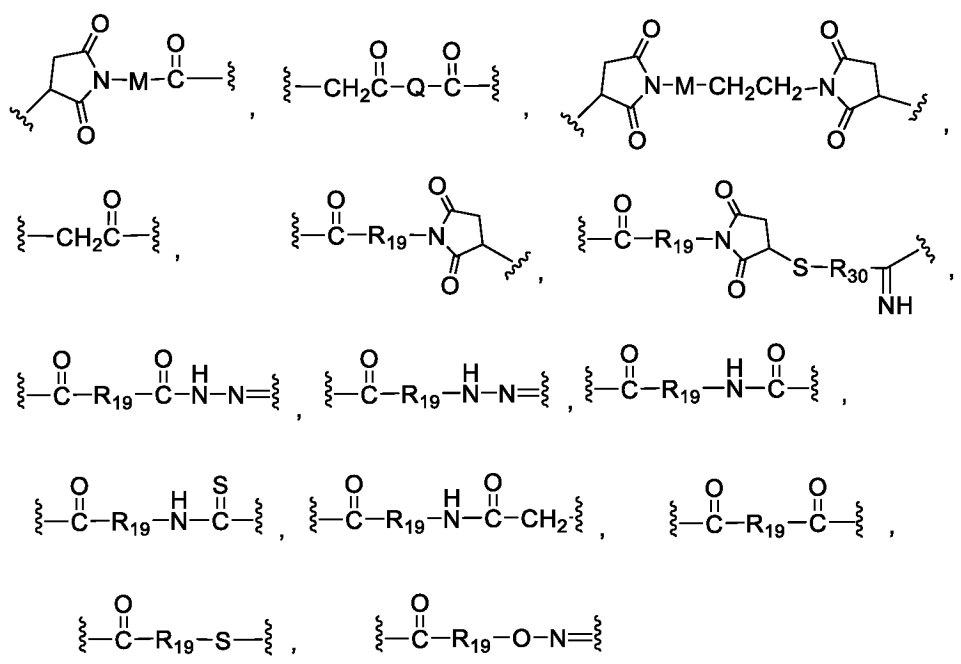
20. Конъюгат лекарственного средства по п. 18, где D представляет собой соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемые соль или сложный эфир.

21. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-20, где соль выбрана из гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, сульфата, нитрата, фосфата, ацетата, трифторацетата, малеата, фумарата, цитрата, оксалата, сукцината, тартрата, малата, манделата, метансульфоната, *пара*-толуолсульфоната, натрия, калия, кальция, аммония, этилендиамина, этаноламина, *N,N*-диалкиленэтанолamina, триэтанолamina и основных аминокислот.

22. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-21, где L представляет собой линкерную группу, выбранную из группы, состоящей из:



где

волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к Ab (волнистая линия справа) и к (T)_g в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или (X)_b в случае его присутствия, или D (волнистая линия слева);

R₁₉ выбран из групп -C₁-C₁₂алкилен-, -C₃-C₈карбоцикло-, -O-(C₁-C₁₂алкилен), -C₆-C₁₈арилен в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x, -C₁-C₁₂алкилен-C₆-C₁₈арилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x, -C₆-C₁₈арилен-C₁-C₁₂алкилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x, -C₁-C₁₂алкилен-(C₃-C₈карбоцикло)-, -(C₃-C₈карбоцикло)-C₁-C₁₂алкилен-, -C₅-C₁₄гетероцикло-, где указанная группа гетероцикло может быть

насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-C_1-C_{12}$ алкилен- $-(C_5-C_{14}$ гетероцикло)-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-(C_5-C_{14}$ гетероцикло)- C_1-C_{12} алкилен-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-(OCH_2CH_2)_r$ - и $-CH_2-(OCH_2CH_2)_r$ -, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ;

R_{30} представляет собой группу $-C_1-C_6$ алкилен-;

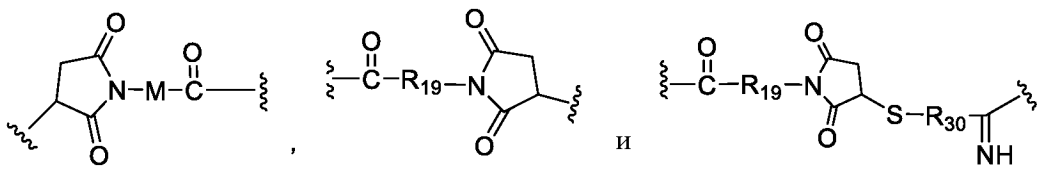
M выбран из группы, состоящей из групп $-C_1-C_6$ алкилен-, $-C_1-C_6$ алкилен- $-(C_3-C_8$ карбоцикло)-, $-(CH_2CH_2O)_s$ -, $-C_1-C_6$ алкилен- $-(C_3-C_8$ карбоцикло)- $CON(H$ или C_1-C_6 алкил)- C_1-C_6 алкилен-, фенилен, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , фенилен- C_1-C_6 алкилен-, где группировка фенилен может быть возможно замещена одним или более заместителями R_x , и $-C_1-C_6$ алкилен- $CON(H$ или C_1-C_6 алкил)- C_1-C_6 алкилен-;

Q выбран из группы, состоящей из $-N(H$ или C_1-C_6 алкил)фенилен- и $-N(H$ или C_1-C_6 алкил)- $(CH_2)_s$;

r равен целому числу в диапазоне от 1 до 10; и

s равен целому числу в диапазоне от 1 до 10.

23. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-22, где L представляет собой линкерную группу, выбранную из группы, состоящей из:



где:

волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к Ab (волнистая линия справа) и к (T)_g в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или к (X)_b (волнистая линия слева);

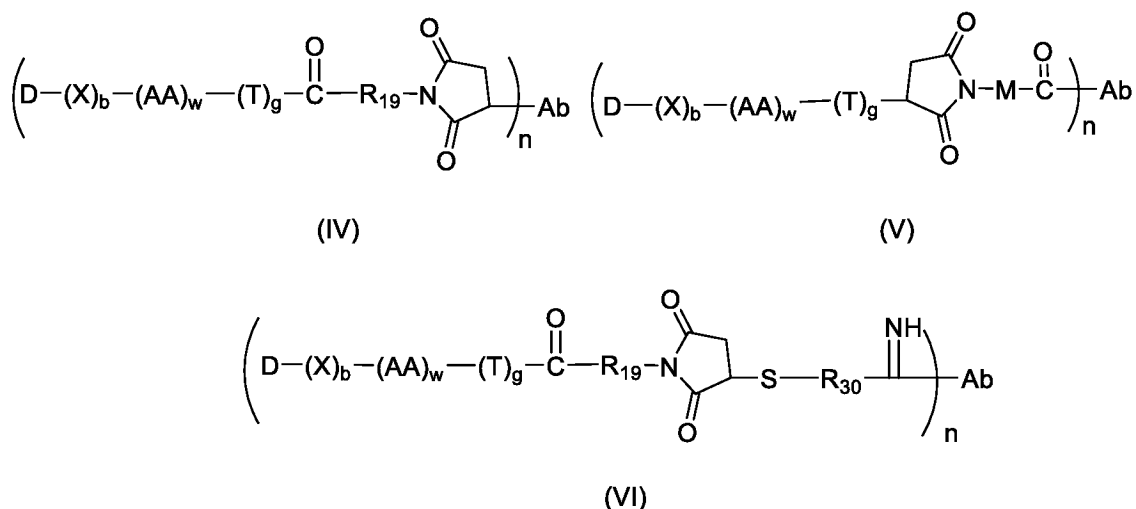
R₁₉ выбран из групп -C₁-C₁₂алкилен-, -O-(C₁-C₁₂алкилен), -C₆-C₁₂арилен в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x, -C₁-C₁₂алкилен-C₆-C₁₂арилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x, -C₆-C₁₂арилен-C₁-C₁₂алкилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x, -C₅-C₁₂гетероцикло-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x, -C₁-C₁₂алкилен-(C₅-C₁₂гетероцикло)-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x, -(C₅-C₁₂гетероцикло)-C₁-C₁₂алкилен-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x, -(OCH₂CH₂)_г- и -CH₂-(OCH₂CH₂)_г-, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x;

R₃₀ представляет собой группу -C₁-C₆алкилен-;

M выбран из группы, состоящей из групп -C₁-C₆алкилен-, -C₁-C₆алкилен-(C₃-C₈карбоцикло)- и фенилен, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x; и

г равен целому числу в диапазоне от 1-6.

24. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-23, выбранный из формул (IV), (V) и (VI):



где:

X и T являются удлиняющими группами, которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый AA независимо является аминокислотной единицей;

w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

b равен целому числу 0 или 1;

g равен целому числу 0 или 1;

D представляет собой группировку лекарственного средства;

Ab представляет собой группировку, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт;

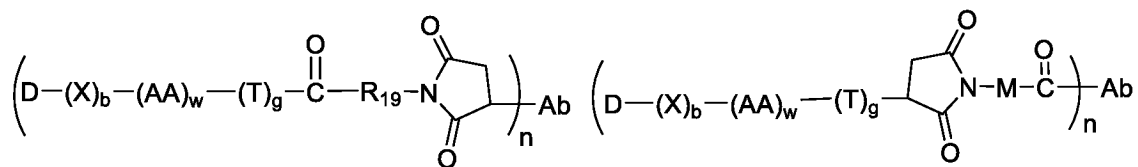
n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, где L является таким, как определено в формуле (IV), (V) или (VI), к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 1 до 20;

R_{19} выбран из групп $-C_1-C_8$ алкилен-, $-O-(C_1-C_8$ алкилен), $-C_1-C_8$ алкилен- C_6-C_{12} арилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , и $-C_6-C_{12}$ арилен- C_1-C_8 алкилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ;

R_{30} представляет собой группу $-C_2-C_4$ алкилен-; и

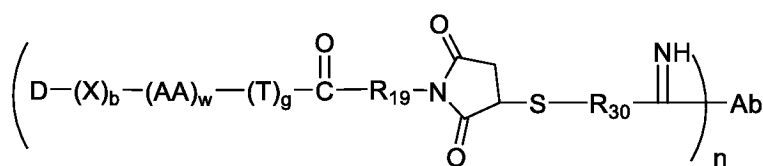
М выбран из группы, состоящей из групп -C₁-C₃алкилен- и -C₁-C₃алкилен-(C₅-C₇карбоцикло)-.

25. Конъюгат лекарственного средства по п. 24, выбранный из формул (IV), (V) и (VI):



(IV)

(V)



(VI)

где:

X и T являются удлиняющими группами, которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый AA независимо является аминокислотной единицей;

w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

b равен целому числу 0 или 1;

g равен целому числу 0 или 1;

D представляет собой группировку лекарственного средства;

Ab представляет собой группировку, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт;

n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, где L является таким, как определено в (IV), (V) или (VI), к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 1 до 20;

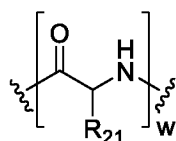
R₁₉ выбран из групп -C₁-C₆алкилен-, фенилен-C₁-C₆алкилен-, где группа фенилен может быть возможно замещена одним или более заместителями R_x, выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке в углеродной цепи, может быть возможно

замещен одним или более заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, арильных групп, имеющих от 6 до 12 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, и предпочтительно R_{19} представляет собой группу - C_1 - C_6 алкилен;

R_{30} представляет собой группу - C_2 - C_4 алкилен-; и

M представляет собой - C_1 - C_3 алкилен-(C_5 - C_7 карбоцикло)-.

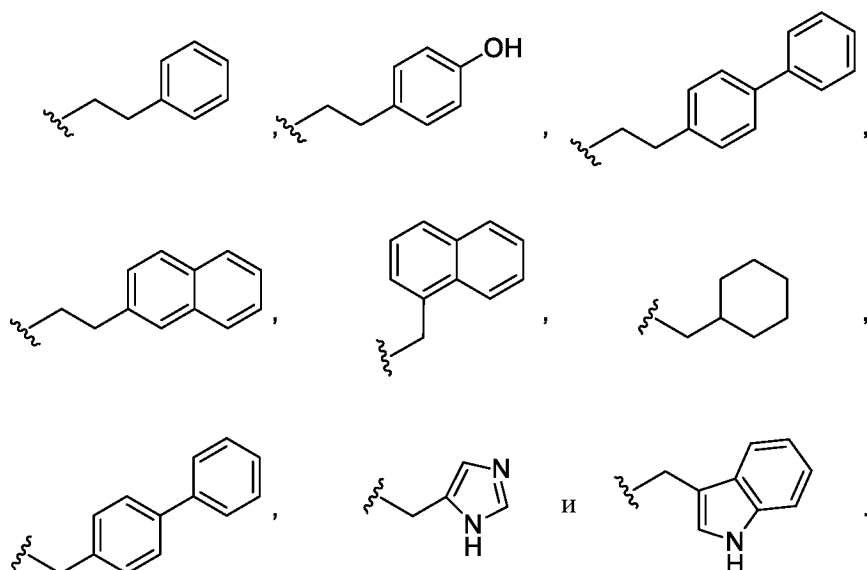
26. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-25, где $(AA)_w$ представлен формулой (II):



(II)

где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа); и

R_{21} в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, изобутила, *втор*-бутила, бензила, *пара*-гидроксибензила, групп - CH_2OH , - $CH(OH)CH_3$, - $CH_2CH_2SCH_3$, - CH_2CONH_2 , - CH_2COOH , - $CH_2CH_2CONH_2$, - CH_2CH_2COOH , - $(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, - $(CH_2)_3NH_2$, - $(CH_2)_3NHCOCH_3$, - $(CH_2)_3NHCHO$, - $(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, - $(CH_2)_4NH_2$, - $(CH_2)_4NHCOCH_3$, - $(CH_2)_4NHCHO$, - $(CH_2)_3NHCONH_2$, - $(CH_2)_4NHCONH_2$, - $CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-пиридилметил-, 3-пиридилметил-, 4-пиридилметил-, фенила, циклогексила,



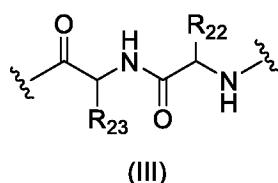
и w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12.

27. Конъюгат лекарственного средства по п. 26, где $(AA)_w$ представлен формулой (II), где:

R_{21} в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, *втор*-бутила, бензила, индолилметила, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ и $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$; и

w равен целому числу в диапазоне от 0 до 6.

28. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-26, где w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда $(AA)_w$ представлен формулой (III):



где:

волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа);

R_{22} выбран из метила, бензила, изопропила, *втор*-бутила и индолилметила; и

R_{23} выбран из метила, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$ и $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$.

29. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-28, где X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из следующих групп:

когда D ковалентно присоединена через аминогруппу:

$-COO-(C_1-C_6\text{алкилен})NH-$;

-COO-CH₂-(фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x)-NH-;

-COO-(C₁-C₆алкилен)NH-COO-CH₂-(фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x)-NH-;

-COCH₂NH-COCH₂-NH-;

-COCH₂NH-;

-COO-(C₁-C₆алкилен)S-;

-COO-(C₁-C₆алкилен)NHCO(C₁-C₆алкилен)S-; и

когда D ковалентно присоединена через гидроксигруппу:

-CONH-(C₁-C₆алкилен)NH-;

-COO-CH₂-(фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x)-NH-;

-CONH-(C₁-C₆алкилен)NH-COO-CH₂-(фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x)-NH-;

-COCH₂NH-COCH₂-NH-;

-COCH₂NH-;

-CONH-(C₁-C₆алкилен)S-;

-CONH-(C₁-C₆алкилен)NHCO(C₁-C₆алкилен)S-; и

b равен 0 или 1, предпочтительно 1.

30. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-29, где X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из следующих групп:

когда D ковалентно присоединена через аминогруппу:

-COO-(C₂-C₄алкилен)NH-;

-COO-CH₂-фенилен-NH-, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x, выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп;

-COO-(C₂-C₄алкилен)NH-COO-CH₂-(фенилен, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями R_x, выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп)-NH-;

-COCH₂NH-COCH₂-NH-;

-COO-(C₂-C₄алкилен)S-;

-COO-(C₂-C₄алкилен)NHCO(C₁-C₃алкилен)S-; или

когда D ковалентно присоединена через гидроксигруппу:

-CONH-(C₂-C₄алкилен)NH-;

-COO-CH₂-фенилен-NH-, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x, выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп;

-CONH-(C₂-C₄алкилен)NH-COO-CH₂-(фенилен, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями R_x, выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп)-NH-;

-COCH₂NH-COCH₂-NH-;

-CONH-(C₂-C₄алкилен)S-;

-CONH-(C₂-C₄алкилен)NHCO(C₁-C₃алкилен)S-; и

b равен 0 или 1, предпочтительно 1.

31. Конъюгат лекарственного средства по п. 30, где X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из следующих групп:

когда D ковалентно присоединена через аминогруппу:

-COO-CH₂-фенилен-NH-;

-COO(CH₂)₃NHCOOCH₂-фенилен-NH-;

-COO(CH₂)₃NH-;

-COO(CH₂)₃-S-;

-COO(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-; или

когда D ковалентно присоединена через гидроксигруппу:

-COO-CH₂-фенилен-NH-;

-CONH(CH₂)₃NHCOOCH₂-фенилен-NH-;

-CONH(CH₂)₃NH-;

-CONH(CH₂)₃-S-;

-CONH(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-; и

b равен 0 или 1, предпочтительно 1.

32. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-31, где T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из групп -

$\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{-NH-}$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{-[O}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкилен})\text{]}_j\text{-NH-}$, $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен})\text{-[O}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкилен})\text{]}_j\text{-NH-}$; где j равен целому числу от 1 до 25, и g равен 0 или 1.

33. Конъюгат лекарственного средства по п. 32, где T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из групп $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{NH-}$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{-[O}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{]}_j\text{-NH-}$, $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{-[O}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{]}_j\text{-NH-}$, где j равен целому числу от 1 до 10; и g равен 0 или 1.

34. Конъюгат лекарственного средства по п. 33, где T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из групп $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{NH-}$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{-[O}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{]}_j\text{-NH-}$, $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкилен})\text{-[O}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкилен})\text{]}_j\text{-NH-}$; где j равен целому числу от 1 до 5; и g равен 0 или 1.

35. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-34, где D представляет собой группировку лекарственного средства формулы **(II)** или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера, где:

R_1 представляет собой CN или OH ;

R_2 представляет собой $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, где R_a выбран из водорода и замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x ;

R_3 представляет собой водород или группу $-\text{OR}_b$, где R_b представляет собой замещенную или незамещенную $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкильную}$ группу, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x ,

R_4 выбран из водорода, $-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; и

Y представляет собой $-\text{NH-}$ или $-\text{O-}$.

36. Конъюгат лекарственного средства по п. 35, где D представляет собой группировку лекарственного средства формулы **(II)** или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера, где:

R_1 представляет собой CN или OH ;

R_2 представляет собой ацетил;

R_3 представляет собой водород или метокси, более предпочтительно метокси;

R_4 представляет собой водород или $-\text{CH}_2\text{OH}$; и

Y представляет собой $-\text{NH-}$ или $-\text{O-}$.

37. Конъюгат лекарственного средства по п. 35 или п. 36, где D представляет собой группировку лекарственного средства формулы **(III)** или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера, где:

R₁ представляет собой CN;

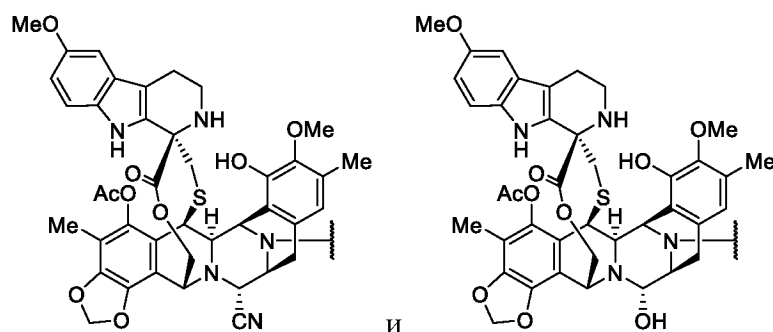
R₂ представляет собой ацетил;

R₃ представляет собой метокси;

R₄ представляет собой водород; и

Y представляет собой -NH- или -O-, предпочтительно -NH-.

38. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-37, где D выбрана из:



или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера, где волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к (X)_b в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или к (T)_g в случае его присутствия, или к (L).

39. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-38, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антигенсвязывающий пептид.

40. Конъюгат лекарственного средства по п. 39, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антитело, однодоменное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

41. Конъюгат лекарственного средства по п. 39 или 40, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой моноклональное антитело, поликлональное антитело или биспецифическое антитело, и где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет происхождение из любых видов, предпочтительно человека, мыши или кролика.

42. Конъюгат лекарственного средства по п. 40 или 41, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент выбраны из группы, состоящей из антитела человека,

антигенсвязывающего фрагмента антитела человека, гуманизированного антитела, антигенсвязывающего фрагмента гуманизированного антитела, химерного антитела, антигенсвязывающего фрагмента химерного антитела, гликозилированного антитела и гликозилированного антигенсвязывающего фрагмента.

43. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 40-42, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антигенсвязывающий фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Fab фрагмента, Fab' фрагмента, F(ab')₂ фрагмента и Fv фрагмента.

44. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 40-43, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело, которое иммуноспецифически связывается с антигенами раковой клетки, вирусными антигенами, антигенами клеток, которые продуцируют аутоиммунные антитела, ассоциированные с аутоиммунным заболеванием, микробными антигенами, и предпочтительно моноклональное антитело, которое иммуноспецифически связывается с антигенами раковой клетки.

45. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-44, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из Алемтузумаба, Анетумаба, Атезолизумаба, Авелумаба, Бевацизумаба, Блинатомумаба, Брентуксимаба, Катумаксомаба, Цетуксимаба, Кольтуксимаба, Даратумумаба, Денинтузумаба, Деносумаба, Депатуксизумаба, Динутуксимаба, Дурвалумаба, Элотузумаба, Энфортумаба, Глембатумумаба, Гемтузумаба, Ибритумомаба, Индатуксимаба, Индусатумаба, Инотузумаба, Ипилимумаба, Лабетузумаба, Ладиратузумаба, Лапритуксимаба, Лифастузумаба, Лорвотузумаба, Милатузумаба, Мирветуксимаба, Наратуксимаба, Нецитумумаба, Нимотузумаба, Ниволумаба, Обинутузумаба, Офатумумаба, Оларатумаба, Панитумумаба, Пембролизумаба, Пертузумаба, Пинатузумаба, Полатузумаба, Рамуцирумаба, Ровалпитузумаба, Саситузумаба, Силтуксимаба, Сиртратумаба, Софитузумаба, Вадастуксимаба, Ворсетузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части.

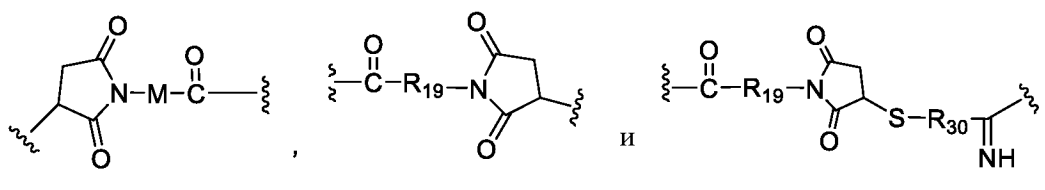
46. Конъюгат лекарственного средства по п. 45, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой

антитело, выбранное из группы, состоящей из Алемтузумаба, Анетумаба, Атезолизумаба, Авелумаба, Бевацизумаба, Блинатомумаба, Brentуксимаба, Катумаксомаба, Цетуксимаба, Даратумумаба, Денинтузумаба, Деносумаба, Депатуксизумаба, Динутуксимаба, Дурвалумаба, Элутузумаба, Энфортумаба, Глембатумумаба, Гемтузумаба, Ибритумомаба, Индатуксимаба, Индусатумаба, Инотузумаба, Ипилимумаба, Лабетузумаба, Ладиратузумаба, Лапритуксимаба, Мирветуксимаба, Наратуксимаба, Нецитумумаба, Нимотузумаба, Ниволумаба, Обинутузумаба, Офатумумаба, Оларатумаба, Панитумумаба, Пембролизумаба, Пертузумаба, Полатузумаба, Рамуцирумаба, Ровалпитузумаба, Саситузумаба, Силтуксимаба, Сиртратумаба, Вадастуксимаба, Ворсетузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части.

47. Конъюгат лекарственного средства по п. 45, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из Алемтузумаба, Атезолизумаба, Авелумаба, Бевацизумаба, Блинатомумаба, Brentуксимаба, Катумаксомаба, Цетуксимаба, Даратумумаба, Деносумаба, Динутуксимаба, Дурвалумаба, Элутузумаба, Гемтузумаба, Ибритумомаба, Инотузумаба, Ипилимумаба, Лабетузумаба, Нецитумумаба, Нимотузумаба, Ниволумаба, Обинутузумаба, Офатумумаба, Оларатумаба, Панитумумаба, Пембролизумаба, Пертузумаба, Рамуцирумаба, Ровалпитузумаба, Силтуксимаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, более предпочтительно Brentуксимаба, Гемтузумаба, Инотузумаба, Ровалпитузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, предпочтительно анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, более предпочтительно Трастузумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части.

48. Конъюгат лекарственного средства по п. 2, где:

L представляет собой линкерную группу, выбранную из группы, состоящей из:



где:

волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к Ab (волнистая линия справа) и к (T)_g в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или к (X)_b в случае его присутствия, или к D (волнистая линия слева);

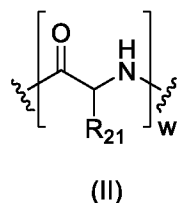
R₁₉ выбран из групп -C₁-C₁₂алкилен-, -O-(C₁-C₁₂алкилен), -C₆-C₁₂арилен в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x, -C₁-C₁₂алкилен-C₆-C₁₂арилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x, -C₆-C₁₂арилен-C₁-C₁₂алкилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x, -C₅-C₁₂гетероцикло-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x, -C₁-C₁₂алкилен-(C₅-C₁₂гетероцикло)-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x, -(C₅-C₁₂гетероцикло)-C₁-C₁₂алкилен-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x, -(OCH₂CH₂)₁- и -CH₂-(OCH₂CH₂)₁-, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x;

R₃₀ представляет собой группу -C₁-C₆алкилен-;

M выбран из группы, состоящей из групп -C₁-C₆алкилен-, -C₁-C₆алкилен-(C₃-C₈карбоцикло)- и фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x;

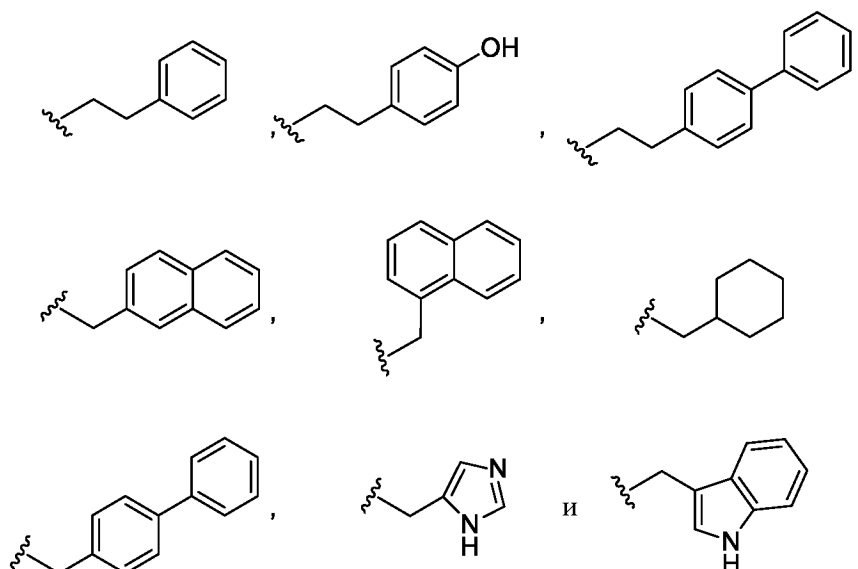
г равен целому числу в диапазоне от 1-6;

(AA)_w представлен формулой (II):



где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к (X)_b в случае его присутствия, или к группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к (T)_g в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа);

R₂₁ в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, изобутила, *втор*-бутила, бензила, *пара*-гидроксibenзила, групп -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂COOH, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂CH₂COOH, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₃NHCOCH₃, -(CH₂)₃NHCHO, -(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₄NHCOCH₃, -(CH₂)₄NHCHO, -(CH₂)₃NHCONH₂, -(CH₂)₄NHCONH₂, -CH₂CH₂CH(OH)CH₂NH₂, 2-пиридилметил-, 3-пиридилметил-, 4-пиридилметил-, фенила, циклогексила,



w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

где X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп -COO-(C₁-C₆алкилен)NH-, -COO-CH₂-(фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x)-NH-, -COO-(C₁-C₆алкилен)NH-COO-CH₂-(фенилен, который может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x)-NH-, -

$\text{COCH}_2\text{NH-COCH}_2\text{-NH-}$, $\text{-COCH}_2\text{-NH-}$, $\text{-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{алкилен)S-}$, $\text{-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{алкилен)NHCO(C}_1\text{-C}_6\text{алкилен)S-}$;

b равен 0 или 1, предпочтительно 1;

где T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп $\text{-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{алкилен)-NH-}$, $\text{-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{алкилен)-[O-(C}_2\text{-C}_6\text{алкилен)]}_j\text{-NH-}$ и $\text{-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{алкилен)-[O-(C}_2\text{-C}_6\text{алкилен)]}_j\text{-NH-}$, где j равен целому числу от 1 до 25;

g равен 0 или 1;

D представляет собой группировку лекарственного средства формулы (II) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера, где:

R_1 представляет собой CN или OH;

R_2 представляет собой C(=O)R_a , где R_a выбран из водорода и замещенного или незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x ;

R_3 представляет собой водород или группу -OR_b , где R_b представляет собой замещенную или незамещенную $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкильную}$ группу, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x ;

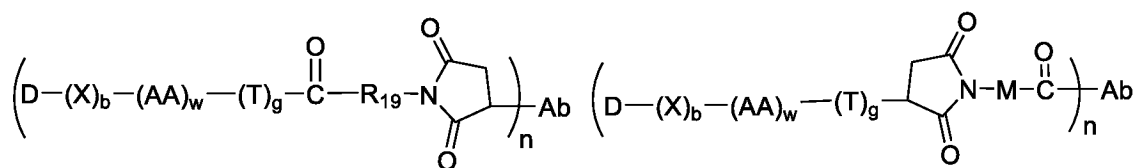
R_4 представляет собой водород, $\text{-CH}_2\text{OH}$ или $\text{-CH}_2\text{NH}_2$;

Y представляет собой -NH- или -O- ;

группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и она выбрана из группы, состоящей из антитела человека, антигенсвязывающего фрагмента антитела человека, гуманизированного антитела, антигенсвязывающего фрагмента гуманизированного антитела, химерного антитела, антигенсвязывающего фрагмента химерного антитела, гликозилированного антитела и гликозилированного антигенсвязывающего фрагмента; и

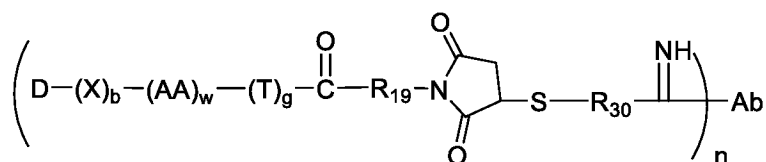
n представляет собой отношение группы $[\text{D-(X)}_b\text{-(AA)}_w\text{-(T)}_g\text{-(L)-}]$ к группировке Ab, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 1 до 12.

49. Конъюгат лекарственного средства по п. 2, выбранный из формул (IV), (V) и (VI):



(IV)

(V)



(VI)

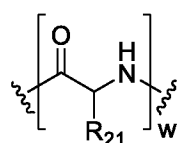
где:

R_{19} выбран из групп $-C_1-C_8$ алкилен-, $-O-(C_1-C_8$ алкилен), $-C_1-C_8$ алкилен- C_6-C_{12} арилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , и $-C_6-C_{12}$ арилен- C_1-C_8 алкилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ;

R_{30} представляет собой группу $-C_2-C_4$ алкилен-;

M выбран из группы, состоящей из групп $-C_1-C_3$ алкилен- и $-C_1-C_3$ алкилен- $(C_5-C_7$ карбоцикло)-;

$(AA)_w$ представлен формулой (II)



(II)

где:

волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа);

R_{21} в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, *втор*-бутила, бензила, индолилметила, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ и $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$;

w равен целому числу от 0 до 6;

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из групп $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})NH-$, $-COO-CH_2\text{-фенилен-NH-}$, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})NH-COO-CH_2\text{-(фенилен, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями } R_x, \text{ выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп)-NH-}$, $-COCH_2NH-COCH_2-NH-$, $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})S-$ и $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})NHCO(C_1-C_3\text{алкилен})S-$;

b равен 0 или 1, предпочтительно 1;

где T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-NH-$, $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_j-NH-$ и $-COO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_j-NH-$, где j равен целому числу от 1 до 10;

g равен 0 или 1;

D представляет собой группировку лекарственного средства формулы (II) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера, где:

R_1 представляет собой CN или OH;

R_2 представляет собой ацетил;

R_3 представляет собой водород или метокси, более предпочтительно метокси;

R_4 представляет собой водород или $-CH_2OH$;

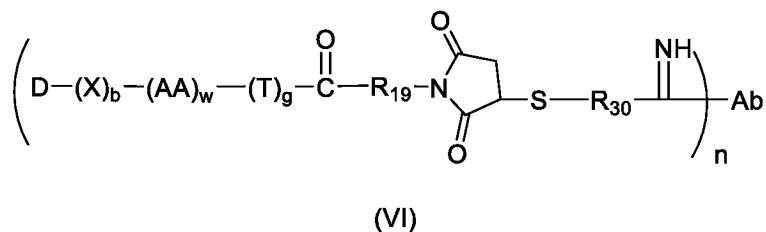
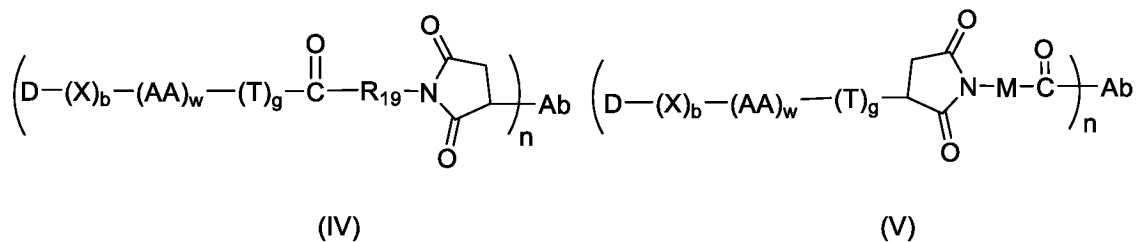
Y представляет собой $-NH-$ или $-O-$;

группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело, которое иммуноспецифически связывается с антигенами раковой клетки, вирусными антигенами, антигенами клеток, которые продуцируют аутоиммунные антитела, ассоциированные с аутоиммунным заболеванием, микробными антигенами, и

предпочтительно моноклональное антитело, которое иммуноспецифически связывается с антигенами раковой клетки; и

n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, где L является таким, как определено в формулах (IV), (V) или (VI), к группировке Ab, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 3 до 8.

50. Конъюгат лекарственного средства по п. 2, выбранный из формул (IV), (V) и (VI):



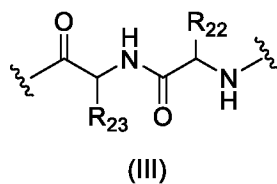
где:

R_{19} выбран из групп - C_1 - C_6 алкилен-, -фенилен- C_1 - C_6 алкилен-, где группа фенилен может быть возможно замещена одним или более заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке в углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, арильных групп, имеющих от 6 до 12 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, и предпочтительно R_{19} представляет собой группу C_1 - C_6 алкилен;

R_{30} представляет собой группу - C_2 - C_4 алкилен-;

M представляет собой - C_1 - C_3 алкилен-(C_5 - C_7 карбоцикло)-;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда $(AA)_w$ представлен формулой (III):



где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к (X)_b в случае его присутствия, или к группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к (T)_g в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа);

R₂₂ выбран из метила, бензила, изопропила, *втор*-бутила и индолилметила;

R₂₃ выбран из метила, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHCONH₂ и -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂;

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из групп -COO-(C₂-C₄алкилен)NH-, -COO-CH₂-фенилен-NH-, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x, выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, -COO-(C₂-C₄алкилен)NH-COO-CH₂-(фенилен, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями R_x, выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп или цианогрупп)-NH-, -COCH₂NH-COCH₂-NH-, -COO-(C₂-C₄алкилен)S- и -COO-(C₂-C₄алкилен)NHCO(C₁-C₃алкилен)S-;

b равен 0 или 1, предпочтительно 1;

где T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп -CO-(C₁-C₄алкилен)-NH-, -CO-(C₁-C₄алкилен)-[O-(C₂-C₄алкилен)]_j-NH- и -COO-(C₁-C₄алкилен)-[O-(C₂-C₄алкилен)]_j-NH-, где j равен целому числу от 1 до 5;

g равен 0 или 1;

D представляет собой группировку лекарственного средства формулы (II) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера, где:

R₁ представляет собой CN;

R₂ представляет собой ацетил;

R₃ представляет собой метокси;

R₄ представляет собой водород;

Y представляет собой -NH- или -O-;

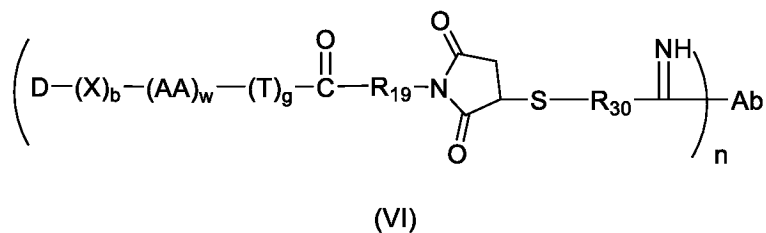
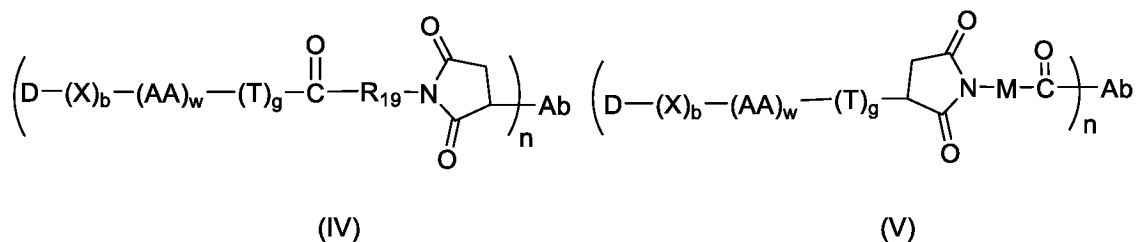
группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой моноклональное антитело, выбранное из группы, состоящей из Алемтузумаба, Анетумаба, Атезолизумаба, Авелумаба, Бевацизумаба, Блинатомумаба, Brentuxsимаба, Катумаксумаба, Цетуксимаба, Кольтуксимаба, Даратумумаба, Денинтузумаба, Деносумаба, Депатуксизумаба, Динутуксимаба, Дурвалумаба, Элутузумаба, Энфортумаба, Глембатумумаба, Гемтузумаба, Ибритумумаба, Индатуксимаба, Индусатумаба, Инотузумаба, Ипилимумаба, Лабетузумаба, Ладиратузумаба, Лапритуксимаба, Лифастузумаба, Лорвотузумаба, Милатузумаба, Мирветуксимаба, Наратуксимаба, Нецитумумаба, Нимотузумаба, Ниволумаба, Обинутузумаба, Офатумумаба, Оларатумаба, Панитумумаба, Пембролизумаба, Пертузумаба, Пинатузумаба, Полатузумаба, Рамуцирумаба, Ровалпитузумаба, Саситузумаба, Силтуксимаба, Сиртратумаба, Софитузумаба, Вадастуксимаба, Ворсетузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части; предпочтительно Алемтузумаба, Атезолизумаба, Авелумаба, Бевацизумаба, Блинатомумаба, Brentuxsимаба, Катумаксумаба, Цетуксимаба, Даратумумаба, Деносумаба, Динутуксимаба, Дурвалумаба, Элутузумаба, Гемтузумаба, Ибритумумаба, Инотузумаба, Ипилимумаба, Лабетузумаба, Нецитумумаба, Нимотузумаба, Ниволумаба, Обинутузумаба, Офатумумаба, Оларатумаба, Панитумумаба, Пембролизумаба, Пертузумаба, Рамуцирумаба, Ровалпитузумаба, Силтуксимаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, более предпочтительно Brentuxsимаба, Гемтузумаба, Инотузумаба, Ровалпитузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, предпочтительно анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, более предпочтительно Трастузумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части; и

n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, где L является таким, как определено в формулах (IV), (V) или (VI), к группировке Ab, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 3 до 5.

51. Конъюгат лекарственного средства по п. 50, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из Алемтузумаба, Анетумаба, Атезолизумаба, Авелумаба, Бевацизумаба, Блинатомумаба, Brentuxимаба, Катумаксомаба, Цетуксимаба, Даратумумаба, Денинтузумаба, Деносумаба, Депатуксизумаба, Динутуксимаба, Дурвалумаба, Элотузумаба, Энфортумаба, Глембатумумаба, Гемтузумаба, Ибритумумаба, Индатуксимаба, Индусатумаба, Инотузумаба, Ипилимумаба, Лабетузумаба, Ладиратузумаба, Лапритуксимаба, Мирветуксимаба, Наратуксимаба, Нецитумумаба, Нимотузумаба, Ниволумаба, Обинутузумаба, Офатумумаба, Оларатумаба, Панитумумаба, Пембролизумаба, Пертузумаба, Полатузумаба, Рамуцирумаба, Ровалпитузумаба, Саситузумаба, Силтуксимаба, Сиртратумаба, Вадастуксимаба, Ворсетузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части.

52. Конъюгат лекарственного средства по п. 50, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из Алемтузумаба, Атезолизумаба, Авелумаба, Бевацизумаба, Блинатомумаба, Brentuxимаба, Катумаксомаба, Цетуксимаба, Даратумумаба, Деносумаба, Динутуксимаба, Дурвалумаба, Элотузумаба, Гемтузумаба, Ибритумумаба, Инотузумаба, Ипилимумаба, Лабетузумаба, Нецитумумаба, Нимотузумаба, Ниволумаба, Обинутузумаба, Офатумумаба, Оларатумаба, Панитумумаба, Пембролизумаба, Пертузумаба, Рамуцирумаба, Ровалпитузумаба, Силтуксимаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, более предпочтительно Brentuxимаба, Гемтузумаба, Инотузумаба, Ровалпитузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, предпочтительно анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, более предпочтительно Трастузумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части.

53. Конъюгат лекарственного средства по п. 2, выбранный из формул (IV), (V) и (VI):



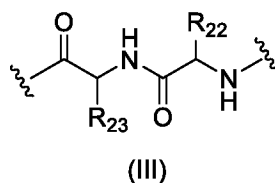
где:

R_{19} представляет собой $-C_2-C_6$ алкилен-;

R_{30} представляет собой $-C_2-C_4$ алкилен-;

M представляет собой $-C_1-C_3$ алкилен- $-(C_5-C_7$ карбоцикло)-;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда $(AA)_w$ представлен формулой (III):



где R_{22} представляет собой изопропил, R_{23} выбран из метила и $-(CH_2)_3NHCONH_2$, где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа);

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из групп $-COO-(C_2-C_4$ алкилен) $NH-$, $-COO-CH_2$ -фенилен- $NH-$, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, $-COO-(C_2-C_4$ алкилен) $NH-COO-CH_2$ -(фенилен, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов

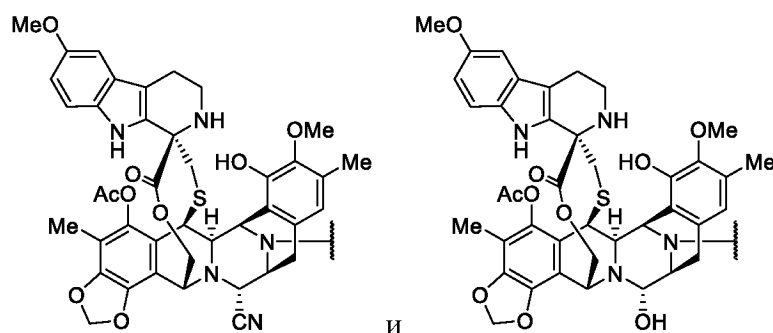
галогена, нитрогрупп и цианогрупп)-NH-, -COCH₂NH-COCH₂-NH-, -COO-(C₂-C₄алкилен)S- и -COO-(C₂-C₄алкилен)NHCO(C₁-C₃алкилен)S;

b равен 0 или 1, предпочтительно 1;

где Т представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп -CO-(C₁-C₄алкилен)-NH-, -CO-(C₁-C₄алкилен)-[O-(C₂-C₄алкилен)]_j-NH- и -COO-(C₁-C₄алкилен)-[O-(C₂-C₄алкилен)]_j-NH-, где j равен целому числу от 1 до 5;

g равен 0 или 1;

D представляет собой группировку лекарственного средства, выбранную из:



или их фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера; где волнистые линии означают точку ковалентного присоединения к (X)_b в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или к (T)_g в случае его присутствия, или к линкеру;

группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, выбрана из Брентуксимаба, Гемтузумаба, Инотузумаба, Ровалпитузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части; и

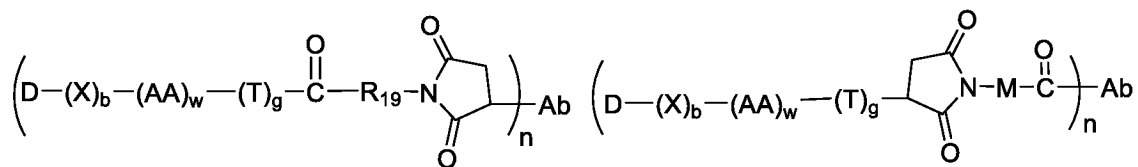
n представляет собой отношение группы [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-], где L является таким, как определено в формулах (IV), (V) или (VI), к группировке Ab, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 3 до 5.

54. Конъюгат лекарственного средства по п. 53, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, выбрана из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части.

55. Конъюгат лекарственного средства по п. 53, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой

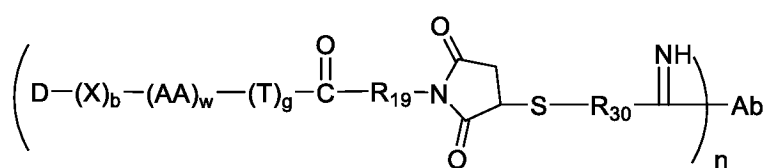
Трастузумаб или его антигенсвязывающий фрагмент или иммунологически активную часть.

56. Конъюгат лекарственного средства по п. 2, выбранный из формул (IV), (V) и (VI):



(IV)

(V)



(VI)

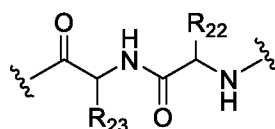
где:

R_{19} представляет собой $-C_2-C_6$ алкилен-;

R_{30} представляет собой $-C_2-C_4$ алкилен-;

M представляет собой $-C_1-C_3$ алкилен- $(C_5-C_7$ карбоцикло)-;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда $(AA)_w$ представлен формулой (III):



(III)

где R_{22} представляет собой изопропил, R_{23} выбран из метила и $-(CH_2)_3NHCONH_2$, и волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ в случае его присутствия, или группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа);

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из групп $-COO-(C_2-C_4$ алкилен) $NH-$, $-COO-CH_2$ -фенилен- $NH-$, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, $-COO-(C_2-C_4$ алкилен) $NH-COO-CH_2$ -(фенилен, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от

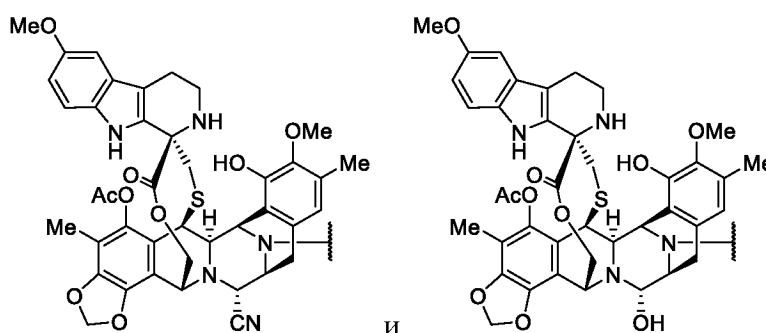
1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп)-NH-, -COCH₂NH-COCH₂-NH-, -COO-(C₂-C₄алкилен)S- и -COO-(C₂-C₄алкилен)NHCO(C₁-C₃алкилен)S-;

b равен 0 или 1, предпочтительно 1;

где Т представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп -CO-(C₁-C₄алкилен)-NH-, -CO-(C₁-C₄алкилен)-[O-(C₂-C₄алкилен)]_j-NH- и -COO-(C₁-C₄алкилен)-[O-(C₂-C₄алкилен)]_j-NH-, где j равен целому числу от 1 до 5;

g равен 0 или 1;

D представляет собой группировку лекарственного средства, выбранную из:



или их фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера; где волнистые линии означают точку ковалентного присоединения к (X)_b в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или к (T)_g в случае его присутствия, или к линкеру;

группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, выбрана из Брентуксимаба, Гемтузумаба, Инотузумаба, Ровалпитузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части; и

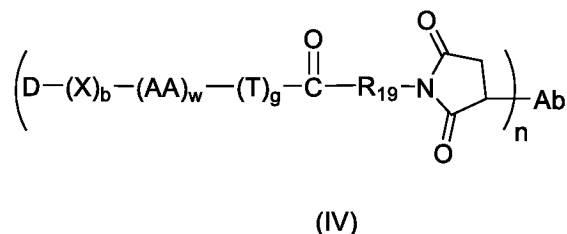
n представляет собой отношение группы [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-], где L является таким, как определено в формулах (IV), (V) или (VI), к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 3 до 5.

57. Конъюгат лекарственного средства по п. 56, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, выбрана из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части.

58. Конъюгат лекарственного средства по п. 56, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой

Трастузумаб или его антигенсвязывающий фрагмент или иммунологически активную часть.

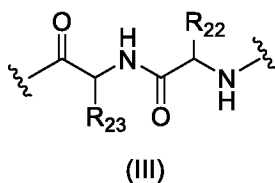
59. Конъюгат лекарственного средства по п. 2 формулы (IV):



где:

R_{19} представляет собой C_2 - C_5 алкилен-;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда $(AA)_w$ представлен формулой (III):



где R_{22} представляет собой изопропил, R_{23} выбран из метила и $-(CH_2)_3NHCONH_2$, и волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа);

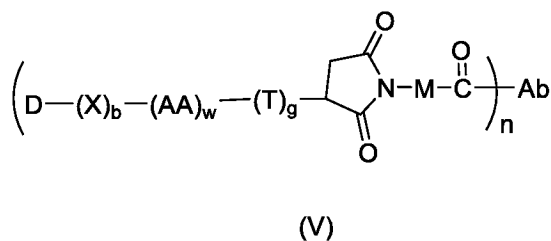
X представляет собой группу $-COOCH_2$ -фенилен- NH -;

b равен 1;

T представляет собой удлиняющую группу формулы $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_4-NH$ -;

g равен 0 или 1;

или формулы (V)



где M представляет собой -метил-циклогексил-;

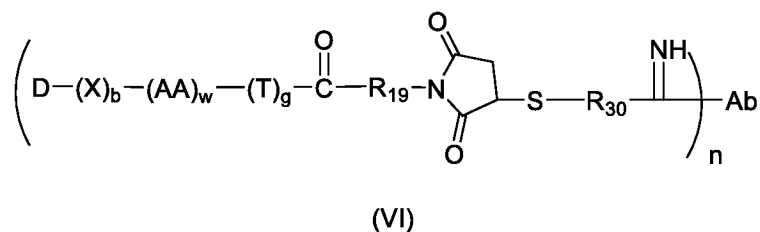
b равен 1;

w равен 0;

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из $-(CH_2)_3S-$ и $-(CH_2)_3NHCO(CH_2)_2S-$;

g равен 0;

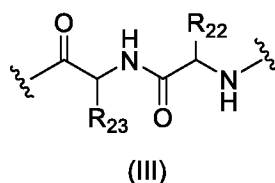
или формулы (VI)



где R_{19} представляет собой $-C_2-C_5$ алкилен-;

R_{30} представляет собой $-C_3$ алкилен-;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда $(AA)_w$ представлен формулой (III):



где R_{22} представляет собой изопропил, R_{23} выбран из метила и $-(CH_2)_3NHCONH_2$, и волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к группировке лекарственного средства (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к линкеру (волнистая линия справа); и

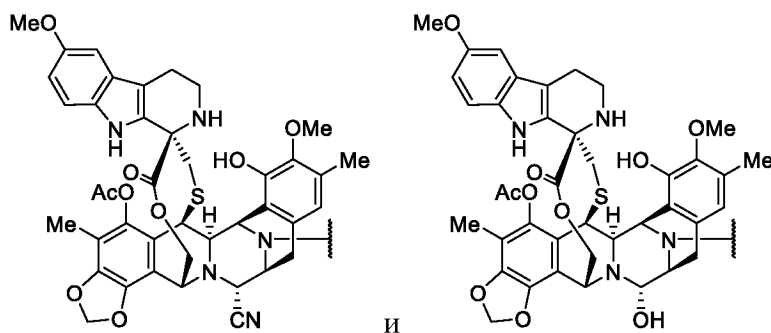
X представляет собой группу $-COOCH_2$ -фенилен-NH;

b равен 1;

T представляет собой удлиняющую группу формулы $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_4-NH-$;

g равен 0 или 1;

D представляет собой группировку лекарственного средства, выбранную из:



или их фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера; где волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(X)_b$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к линкеру;

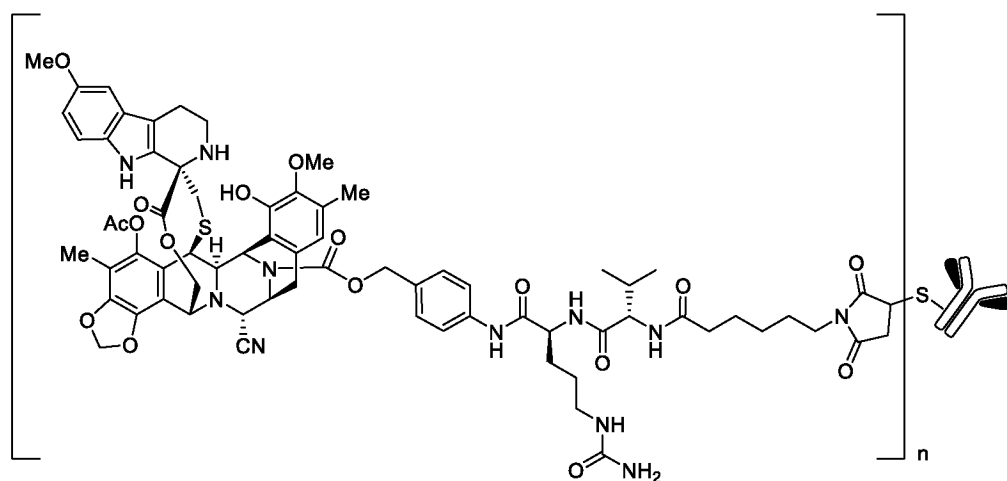
группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, выбрана из Брентуксимаба, Гемтузумаба, Инотузумаба, Ровалпитузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части; и

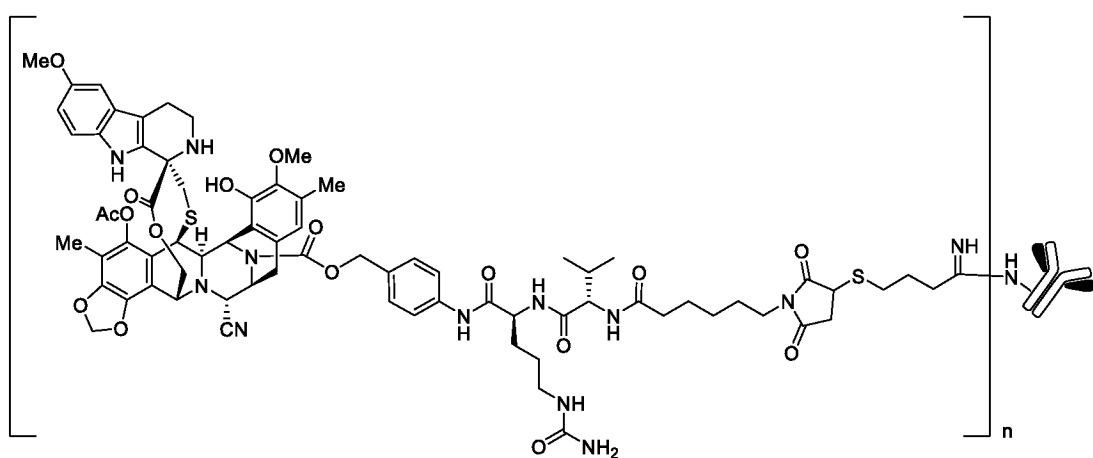
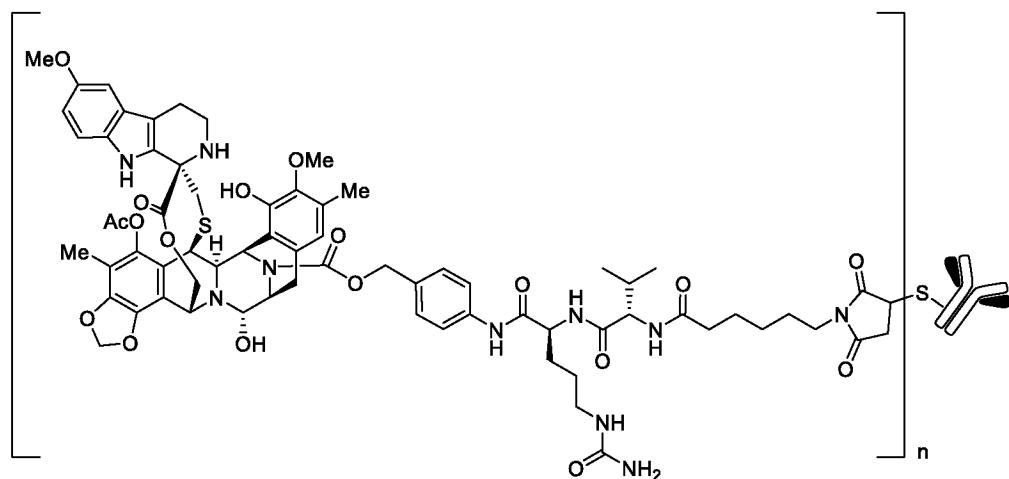
n представляет собой отношение группы $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, где L является таким, как определено в формуле (IV), к группировке, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и находится в диапазоне от 3 до 5, и предпочтительно равен 4.

60. Конъюгат лекарственного средства по п. 59, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, выбрана из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части.

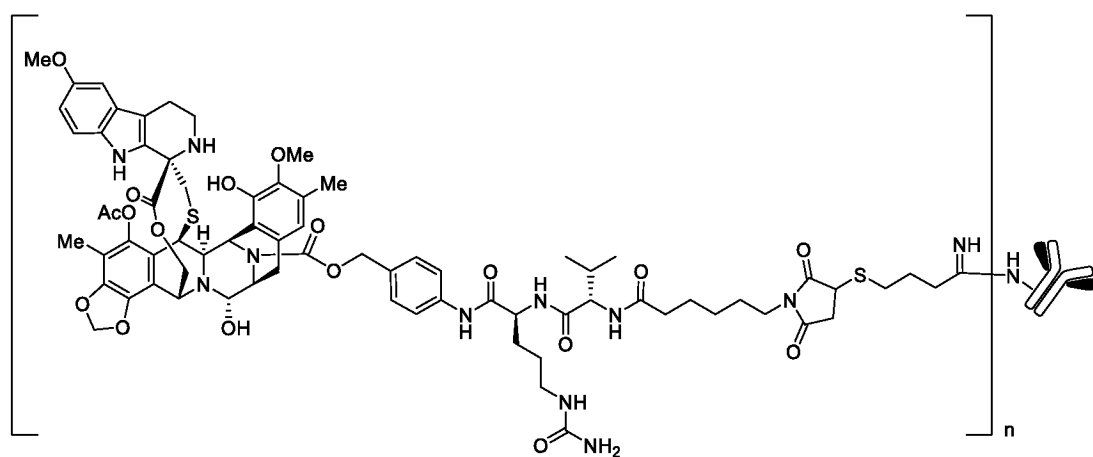
61. Конъюгат лекарственного средства по п. 59, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, представляет собой Трастузумаб или его антигенсвязывающий фрагмент или иммунологически активную часть.

62. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п. 1, выбранный из группы, состоящей из:

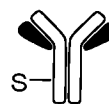




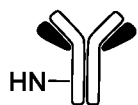
И



,



где n равен от 2 до 6, более предпочтительно 3, 4 или 5, и каждый



независимо выбран из Брентуксимаба, Гемтузумаба, Инотузумаба, Ровалпитузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD30 антитела или их

антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, и более предпочтительно он выбран из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, в частности, Трастузумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части.

63. Конъюгат лекарственного средства по п. 62, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, выбрана из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части.

64. Конъюгат лекарственного средства по п. 62, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, выбрана из Трастузумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части.

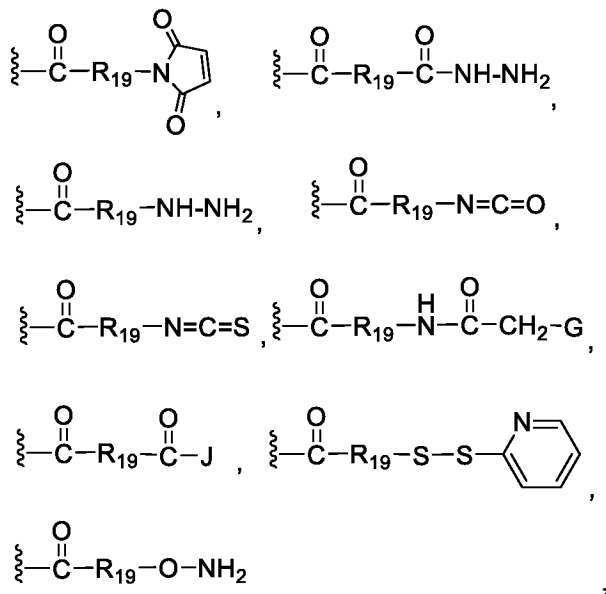
65. Конъюгат лекарственного средства по п. 64, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, выбрана из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части.

66. Конъюгат лекарственного средства по п. 64, где группировка Ab, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, выбрана из Трастузумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части.

67. Конъюгат антитело-лекарственное средство по любому из пп. 1-66 в выделенной или очищенной форме.

68. Соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ или формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, где:

L_1 представляет собой линкер, выбранный из группы формул, состоящей из:



где каждая из волнистых линий означает точку ковалентного присоединения к (Т)_г в случае его присутствия, или (АА)_в в случае его присутствия, или к (Х)_б в случае его присутствия, или к D;

G выбран из галогена, групп -O-мезил и -O-тозил;

Г выбран из галогена, гидроксигрупп, групп *N*-сукцинимидокси, *O*-(4-нитрофенил), *O*-пентафторфенил, *O*-тетрафторфенил и *O*-C(O)-OR₂₀;

R₁₉ выбран из групп -C₁-C₁₂алкилен-, -C₃-C₈карбоцикло-, -O-(C₁-C₁₂алкилен), -C₆-C₁₈арилен в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x, -C₁-C₁₂алкилен-C₆-C₁₈арилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x, -C₆-C₁₈арилен-C₁-C₁₂алкилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x, -C₁-C₁₂алкилен-(C₃-C₈карбоцикло)-, -(C₃-C₈карбоцикло)-C₁-C₁₂алкилен-, -C₅-C₁₄гетероцикло-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x, -C₁-C₁₂алкилен-(C₅-C₁₄гетероцикло)-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x, -(C₅-C₁₄гетероцикло)-C₁-C₁₂алкилен-, где указанная группа гетероцикло может быть

насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-(OCH_2CH_2)_g$ и $-CH_2-(OCH_2CH_2)_g$, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ;

R_{20} представляет собой C_1 - C_{12} алкильную или арильную группу, имеющую от 6 до 18 атомов углерода в одном или более ароматических колец, где указанные арильные группы возможно замещены одним или более заместителями R_x ;

g равен целому числу в диапазоне от 1-10;

b равен целому числу 0 или 1;

g равен целому числу 0 или 1;

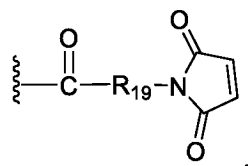
w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

где, для соединений формулы $D-(X)_b(AA)_w(T)_g-H$, $b+w+g \neq 0$;

каждый из D , R_x , X , T и AA является таким, как определено в любом из пп. 1-67.

69. Соединение формулы $D-(X)_b(AA)_w(T)_g-L_1$ или формулы $D-(X)_b(AA)_w(T)_g-H$ по п. 68, где:

L_1 представляет собой линкер формулы:



где:

волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(T)_g$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к D ;

R_{19} выбран из групп $-C_1$ - C_{12} алкилен-, $-O$ -(C_1 - C_{12} алкилен), $-C_6$ - C_{12} арилен в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , $-C_1$ - C_{12} алкилен- C_6 - C_{12} арилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , $-C_6$ - C_{12} арилен- C_1 - C_{12} алкилен-, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , $-C_5$ - C_{12} гетероцикло-, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей

по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-(C_1-C_{12} \text{алкилен}-(C_5-C_{12} \text{гетероцикло})-$, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-(C_5-C_{12} \text{гетероцикло})-C_1-C_{12} \text{алкилен}-$, где указанная группа гетероцикло может быть насыщенной или ненасыщенной группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная группа возможно замещена одним или более заместителями R_x , $-(OCH_2CH_2)_g-$ и $-CH_2-(OCH_2CH_2)_g-$, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ;

g равен целому числу в диапазоне от 1-6;

b равен целому числу 0 или 1;

g равен целому числу 0 или 1;

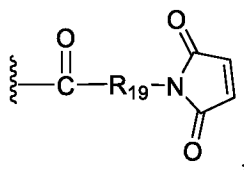
w равен целому числу в диапазоне от 0 до 12;

где, для соединений формулы $D-(X)_b(AA)_w(T)_g-H$, $b+w+g \neq 0$;

каждый из D , R_x , X , AA и T является таким, как определено в любом из пп. 1-67.

70. Соединение формулы $D-(X)_b(AA)_w(T)_g-L_1$ или формулы $D-(X)_b(AA)_w(T)_g-H$ по п. 68, где:

L_1 представляет собой линкер формулы:



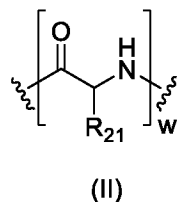
где:

волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(T)_g$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к D ;

R_{19} выбран из групп $-(C_1-C_8 \text{алкилен})-$, $-O-(C_1-C_8 \text{алкилен})-$, $-(C_1-C_8 \text{алкилен}-C_6-C_{12} \text{ариленил})-$, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , и $-C_6-C_{12} \text{ариленил}-C_1-C_8 \text{алкилен}-$, где указанная группа арилен находится в одном или более колец, которые

могут быть возможно замещены одним или более заместителями R_x , где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x ;

(AA)_w представлен формулой (II):



где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к (X)_b в случае его присутствия, или D (волнистая линия слева) и к (T)_g в случае его присутствия, или L₁ или к атому водорода (волнистая линия справа);

где R_{21} выбран в каждом случае из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, *втор*-бутила, бензила, индолилметила, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ и $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, и w равен целому числу от 0 до 6;

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из группы, состоящей из групп $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})NH-$, $-COO-CH_2\text{-фенилен-NH}$, где указанная группа фенилен может быть возможно замещена 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})NH-COO-CH_2\text{-(фенилен)}$, который может быть возможно замещен 1-4 заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп)-NH-, $-COCH_2NH-COCH_2-NH-$, $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})S-$ и $-COO-(C_2-C_4\text{алкилен})-NHCO(C_1-C_3\text{алкилен})S-$, или

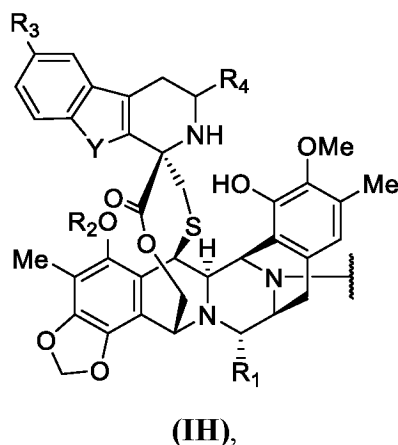
T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-NH-$; $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_j-NH-$ и $-COO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_j-NH-$, где j равен целому числу от 1 до 10;

b равен 0 или 1;

g равен 0 или 1;

где, для соединений формулы $D-(X)_b(AA)_w-(T)_g-H$, $b+w+g \neq 0$; и

D представляет собой группировку лекарственного средства формулы **(IIH)** или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера



где волнистая линия в **(IIH)** означает точку ковалентного присоединения к $(X)_b$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к L_1 ;

R_1 представляет собой -OH или -CN;

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$, где R_a выбран из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x ;

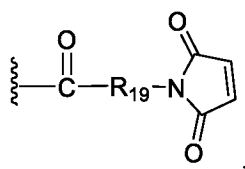
R_3 представляет собой водород или группу $-OR_b$, где R_b представляет собой замещенную или незамещенную C_1 - C_6 алкильную группу, где возможные заместители представляют собой один или более заместителей R_x ;

Y представляет собой -NH- или -O-; и

R_4 представляет собой водород, $-CH_2OH$ или $-CH_2NH_2$.

71. Соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ или формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$ по п. 68, где:

L_1 представляет собой группу формулы:

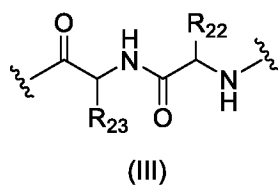


где:

волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(T)_g$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к D;

R_{19} выбран из групп -C₁-C₆алкилен-, фенилен-C₁-C₆алкилен-, где группа фенилен может быть возможно замещена одним или более заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, где каждый из вышеуказанных алкиленовых заместителей, сам по себе или присоединенный к другой группировке в углеродной цепи, может быть возможно замещен одним или более заместителями R_x , выбранными из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигрупп, имеющих от 1 до 6 атомов углерода, арильных групп, имеющих от 6 до 12 атомов углерода, атомов галогена, нитрогрупп и цианогрупп, и предпочтительно R_{19} представляет собой группу C₁-C₆алкилен;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда $(AA)_w$ представлен формулой (III):



где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ в случае его присутствия, или D (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или L₁, или к атому водорода (волнистая линия справа);

R_{22} выбран из метила, бензила, изопропила, *втор*-бутила и индолилметила;

R_{23} выбран из метила, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$ и $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$;

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп -COO-CH₂-фенилен-NH-, -COO(CH₂)₃NHCOO-CH₂-фенилен-NH-, -COO-(CH₂)₃NH-, -COO(CH₂)₃-S- и -COO-(CH₂)₃NHCO-(CH₂)₂S-; или

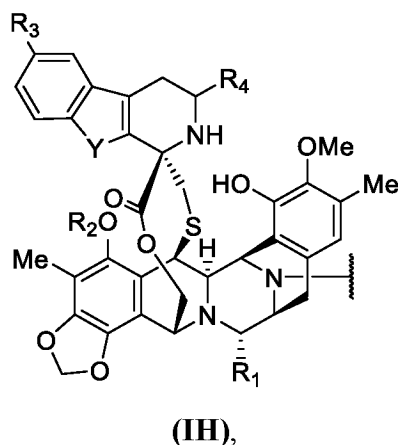
где T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп -CO-(C₁-C₄алкилен)-NH-, -CO-(C₁-C₄алкилен)-[O-(C₂-C₄алкилен)]_j-NH- и -COO-(C₁-C₄алкилен)-[O-(C₂-C₄алкилен)]_j-NH-, где j равен целому числу от 1 до 5;

b равен целому числу 0 или 1;

g равен 0 или 1;

где, для соединений формулы D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H, $b+w+g \neq 0$; и

или D представляет собой группировку лекарственного средства формулы (II) или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера:



где волнистая линия в (II) означает точку ковалентного присоединения к (X)_b в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или к (T)_g в случае его присутствия, или к L₁;

R₁ представляет собой CN или OH;

R₂ представляет собой ацетил;

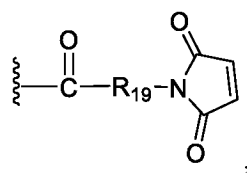
R₃ представляет собой водород или метокси, предпочтительно метокси;

Y представляет собой -NH- или -O-; и

R₄ представляет собой водород, -CH₂OH или -CH₂NH₂.

72. Соединение формулы D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L₁ или формулы D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H по п. 68, где:

L₁ представляет собой линкер формулы:

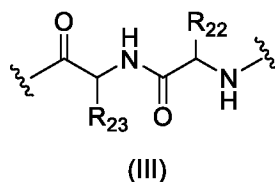


где:

волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к (T)_g в случае его присутствия, или (AA)_w в случае его присутствия, или к (X)_b в случае его присутствия, или к (D);

R₁₉ представляет собой -C₂-C₆алкилен-;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда (AA)_w представлен формулой (III):



R_{22} представляет собой изопропил, R_{23} выбран из метила и $-(CH_2)_3NHCONH_2$, где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ в случае его присутствия, или D (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или L_1 , или к атому водорода (волнистая линия справа);

X представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп $-COO-CH_2$ -фенилен-NH-, $-COO(CH_2)_3NHCOO-CH_2$ -фенилен-NH-, $-COO-(CH_2)_3NH$ -, $-COO(CH_2)_3-S$ - и $-COO-(CH_2)_3NHCO-(CH_2)_2S$ -;

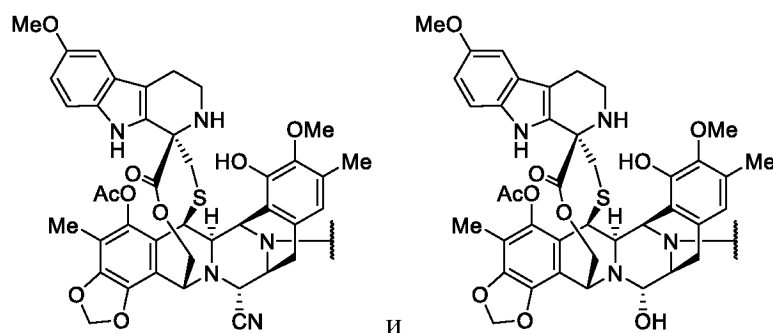
где T представляет собой удлиняющую группу, выбранную из групп $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-NH$ -, $-CO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_j-NH$ - и $-COO-(C_1-C_4\text{алкилен})-[O-(C_2-C_4\text{алкилен})]_j-NH$ -, где j равен целому числу от 1 до 5;

b равен 0 или 1;

g равен 0 или 1;

где, для соединений формулы $D-(X)_b(AA)_w(T)_g-H$, $b+w+g \neq 0$; и

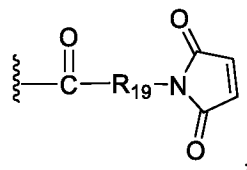
D представляет собой лекарственное средство, выбранное из:



или их фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера; где волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(X)_b$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к L_1 .

73. Соединение формулы $D-(X)_b(AA)_w(T)_g-L_1$ или формулы $D-(X)_b(AA)_w(T)_g-H$ по п. 68, где:

L_1 представляет собой группу формулы:

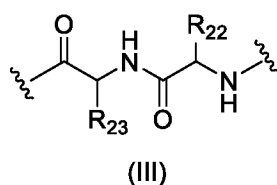


где:

волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(T)_g$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к D;

R_{19} представляет собой $-C_2-C_5$ алкилен-;

w равен 0 или 2, и когда w равен 2, тогда $(AA)_w$ представлен формулой (III):



где R_{22} представляет собой изопропил, R_{23} выбран из метила и $-(CH_2)_3NHCONH_2$, где волнистые линии означают точку ковалентных присоединений к $(X)_b$ в случае его присутствия, или к D (волнистая линия слева) и к $(T)_g$ в случае его присутствия, или L_1 , или к атому водорода (волнистая линия справа);

X представляет собой группу $-COO-CH_2$ -фенилен-NH-;

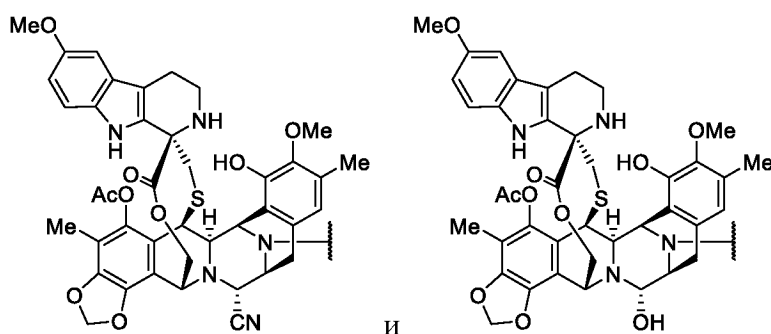
T представляет собой группу $-CO-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_4-NH-$;

b равен целому числу 0 или 1;

g равен 0 или 1;

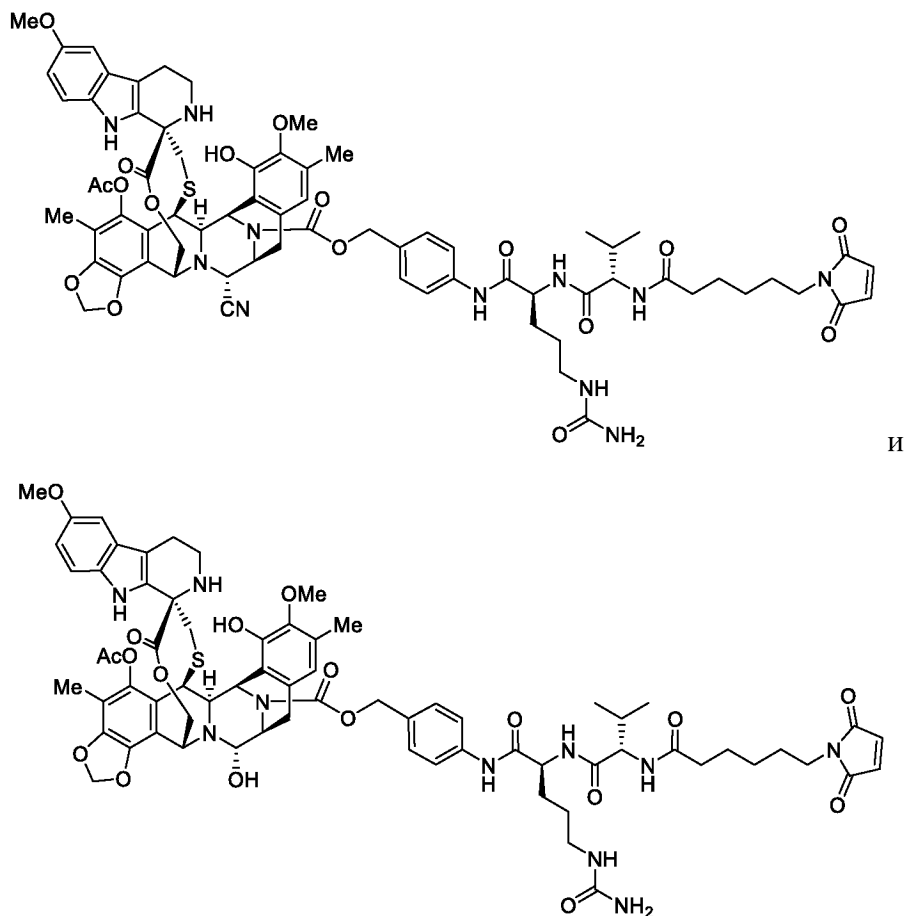
где, для соединений формулы $D-(X)_b(AA)_w-(T)_g-H$, $b+w+g \neq 0$; и

D представляет собой группировку лекарственного средства, выбранную из:



или их фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира, сольвата, таутомера или стереоизомера; где волнистая линия означает точку ковалентного присоединения к $(X)_b$ в случае его присутствия, или $(AA)_w$ в случае его присутствия, или к $(T)_g$ в случае его присутствия, или к L_1 .

74. Соединение формулы $D-X-(AA)_w-(T)_g-L_1$ по любому из пп. 68-73, выбранное из:



75. Соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ или формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, где каждый из D, X, AA, T, L_1 , b, g и w является таким, как определено в любом из пп. 1-66; но дополнительно где, если соединение представляет собой соединение формулы $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, то $b+w+g \neq 0$.

76. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-75, где $b+g+w$ не равно 0.

77. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-76, где $b+w$ не равно 0.

78. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-77, где, когда w не равен 0, тогда b равен 1.

79. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-77, где, когда w равен 0, тогда b равен 1.

80. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-79, где, если не определено иное, в случае замещения, замещаемые группы замещены одним или более

заместителями R_x , которые независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_{12} алкильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y , C_2 - C_{12} алкенильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y , C_2 - C_{12} алкинильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y , атомов галогена, оксогрупп, тиогрупп, цианогрупп, нитрогрупп, OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$, $OCONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, $S(O)R_y$, SO_2R_y , $P(O)(R_y)OR_z$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , $NR_yC(=O)NR_yR_z$, $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, арильных групп, имеющих от 6 до 18 атомов углерода в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из группы, состоящей из R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z и $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, аралкильных групп, содержащих алкильную группу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода, замещенных возможно замещенной арильной группой, как определено выше, аралкилоксигрупп, содержащих алкоксигруппу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода, замещенных возможно замещенной арильной группой, как определено выше, и 5-14-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической группы, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная гетероциклическая группа возможно замещена одним или более заместителями R_y , и где имеется более одного возможного заместителя по любой данной группе, причем возможные заместители R_y могут быть одинаковыми или разными;

каждый R_y и R_z независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_{12} алкильных групп, C_1 - C_{12} алкильных групп, которые замещены по меньшей мере одним атомом галогена, аралкильных групп, содержащих C_1 - C_{12} алкильную группу, которая замещена арильной группой, имеющей от 6 до 18 атомов углерода в одном или более колец, и гетероциклоалкильных групп, содержащих C_1 - C_{12} алкильную группу, которая замещена 5-14-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах).

81. Группировка лекарственного средства, как она определена в любом из пп. 1-21, для применения в качестве полезной нагрузки в конъюгате антители-лекарственное средство.

82. Применение группировки лекарственного средства, как она определена в любом из пп. 1-21, в получении конъюгата антитело-лекарственное средство.

83. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-67 для применения в качестве лекарственного средства.

84. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-67 для применения в лечении рака, и более предпочтительно рака, выбранного из рака легких, включая немелкоклеточный рак легких (NSCLC), рака желудка, колоректального рака, рака груди, карциномы поджелудочной железы, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака матки, рака протоков слюнной железы, рака яичников, рака почек, лейкоза, множественной миеломы и лимфомы.

85. Конъюгат лекарственного средства по п. 84, где рак представляет собой HER2 положительный рак, предпочтительно HER2 положительный рак легких, включая HER2 положительный NSCLC, HER2 положительный рак желудка, HER2 положительный колоректальный рак, HER2 положительный рак груди, HER2 положительную карциному поджелудочной железы, HER2 положительный рак эндометрия, HER2 положительный рак мочевого пузыря, HER2 положительный рак шейки матки, HER2 положительный рак пищевода, HER2 положительный рак желчного пузыря, HER2 положительный рак матки, HER2 положительный рак протоков слюнной железы и HER2 положительный рак яичников, особенно предпочтительно HER2 положительный рак груди, HER2 положительный рак яичников и HER2 положительный рак желудка, наиболее предпочтительно HER2 положительный рак груди.

86. Фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-67 и фармацевтически приемлемый носитель.

87. Способ профилактики или лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества конъюгата лекарственного средства по любому из пп. 1-67.

88. Способ лечения рака по п. 84, где рак выбран из рака легких, включая NSCLC, рака желудка, колоректального рака, рака груди, карциномы поджелудочной железы, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака матки, рака протоков слюнной железы, рака яичников, рака почек, лейкоза, множественной миеломы и лимфомы.

89. Способ по п. 88, где рак представляет собой HER2 положительный рак, предпочтительно HER2 положительный рак легких, включая HER2 положительный

NSCLC, HER2 положительный рак желудка, HER2 положительный колоректальный рак, HER2 положительный рак груди, HER2 положительную карциному поджелудочной железы, HER2 положительный рак эндометрия, HER2 положительный рак мочевого пузыря, HER2 положительный рак шейки матки, HER2 положительный рак пищевода, HER2 положительный рак желчного пузыря, HER2 положительный рак матки, HER2 положительный рак протоков слюнной железы и HER2 положительный рак яичников, особенно предпочтительно HER2 положительный рак груди, HER2 положительный рак яичников и HER2 положительный рак желудка, наиболее предпочтительно HER2 положительный рак груди.

90. Применение конъюгата лекарственного средства по любому из пп. 1-67 в изготовлении лекарственного средства для лечения рака, предпочтительно рака, выбранного из рака легких, включая NSCLC, рака желудка, колоректального рака, рака груди, карциномы поджелудочной железы, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака матки, рака протоков слюнной железы, рака яичников, рака почек, лейкоза, множественной миеломы и лимфомы.

91. Применение по п. 90, где рак представляет собой HER2 положительный рак, предпочтительно HER2 положительный рак легких, включая HER2 положительный NSCLC, HER2 положительный рак желудка, HER2 положительный колоректальный рак, HER2 положительный рак груди, HER2 положительную карциному поджелудочной железы, HER2 положительный рак эндометрия, HER2 положительный рак мочевого пузыря, HER2 положительный рак шейки матки, HER2 положительный рак пищевода, HER2 положительный рак желчного пузыря, HER2 положительный рак матки, HER2 положительный рак протоков слюнной железы и HER2 положительный рак яичников, особенно предпочтительно HER2 положительный рак груди, HER2 положительный рак яичников и HER2 положительный рак желудка, наиболее предпочтительно HER2 положительный рак груди.

92. Набор, содержащий терапевтически эффективное количество конъюгата лекарственного средства по любому из пп. 1-67 и фармацевтически приемлемый носитель.

93. Набор по п. 87 для применения в лечении рака, и более предпочтительно рака, выбранного из рака легких, включая NSCLC, рака желудка, колоректального рака, рака груди, карциномы поджелудочной железы, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака матки, рака протоков

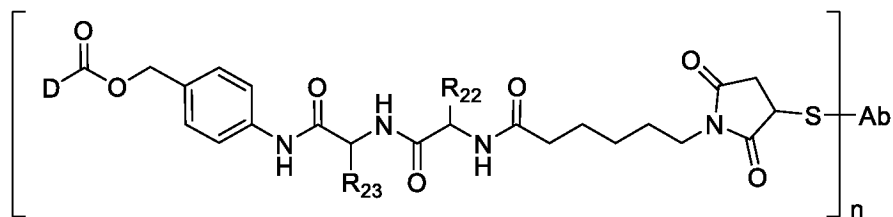
слюнной железы, рака яичников, рака почек, лейкоза, множественной миеломы и лимфомы.

94. Набор по п. 93, где рак представляет собой HER2 положительный рак, предпочтительно HER2 положительный рак легких, включая HER2 положительный NSCLC, HER2 положительный рак желудка, HER2 положительный колоректальный рак, HER2 положительный рак груди, HER2 положительную карциному поджелудочной железы, HER2 положительный рак эндометрия, HER2 положительный рак мочевого пузыря, HER2 положительный рак шейки матки, HER2 положительный рак пищевода, HER2 положительный рак желчного пузыря, HER2 положительный рак матки, HER2 положительный рак протоков слюнной железы и HER2 положительный рак яичников, особенно предпочтительно HER2 положительный рак груди, HER2 положительный рак яичников и HER2 положительный рак желудка, наиболее предпочтительно HER2 положительный рак груди.

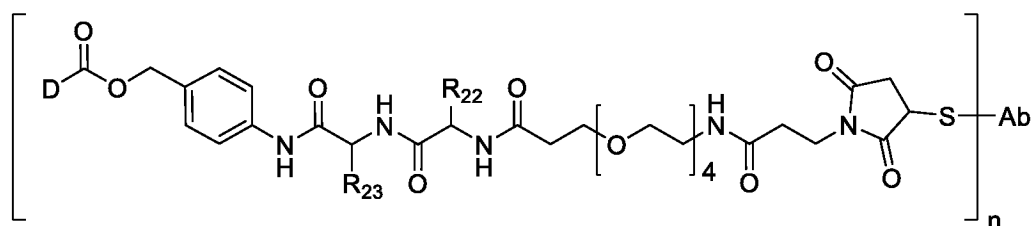
95. Конъюгат лекарственного средства по любому из пп. 1-67, где n находится в диапазоне от 1-12, 1-8, 3-8, 3-6, 3-5, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; предпочтительно составляет 3, 4 или 5, или более предпочтительно 4.

96. Способ получения конъюгата антитело-лекарственное средство по любому из пп. 1-67, включающий конъюгирование группировки Ab, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, и лекарственного средства D, где Ab и D являются такими, как определено в любом из пп. 1-67.

97. Способ по п. 96 для получения конъюгата антитело-лекарственное средство формулы (G) или (G'):



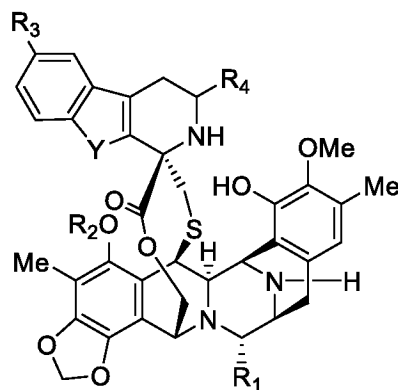
(G)



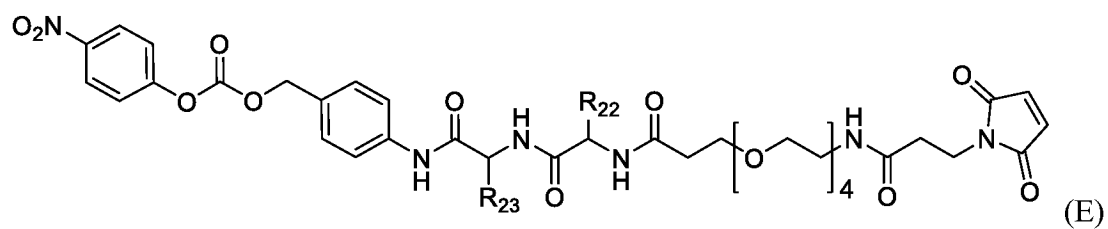
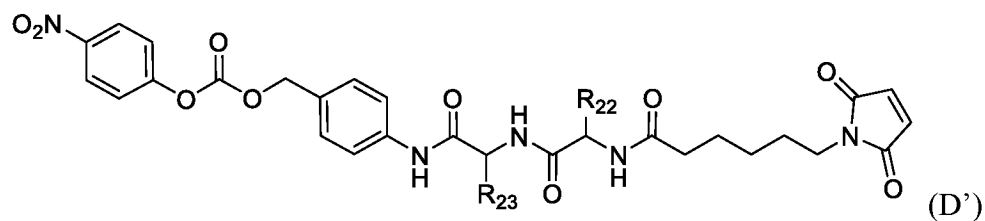
(G'),

где указанный способ включает следующие стадии:

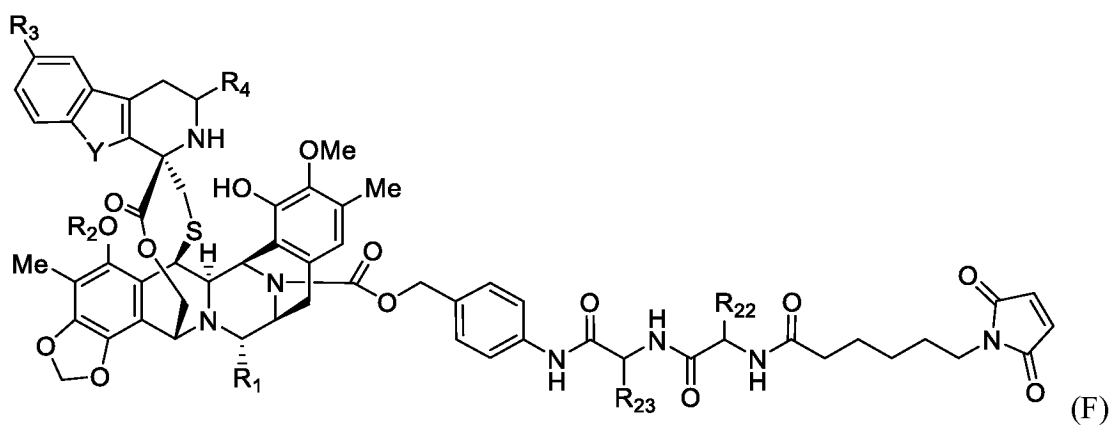
- (1) взаимодействие лекарственного средства D-Н формулы (II)-Н:

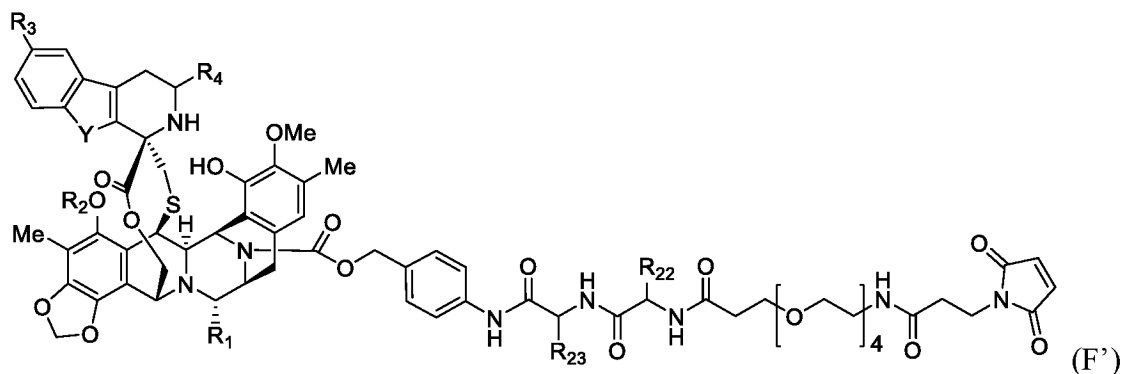


где заместители в определениях (II)-Н являются такими, как определено в любом из пп. 1-67, с соединением формулы (D') или (E):

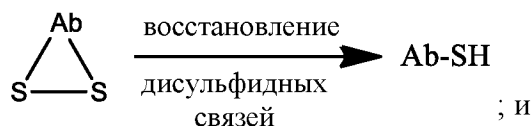


с получением соединения формулы (F) или (F'), соответственно:

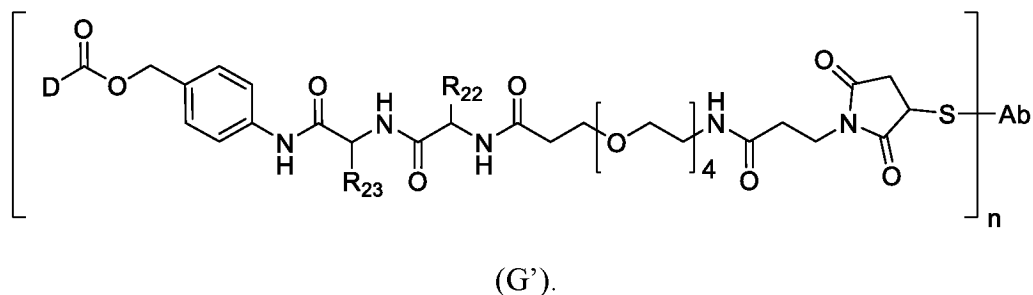
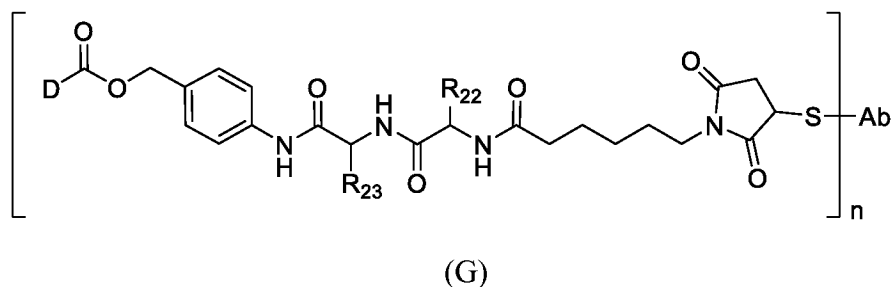




(2) частичное восстановление одной или более дисульфидных связей в антителе, подлежащем конъюгированию, с получением восстановленного антитела Ab-SH, имеющего свободные тиольные группы :



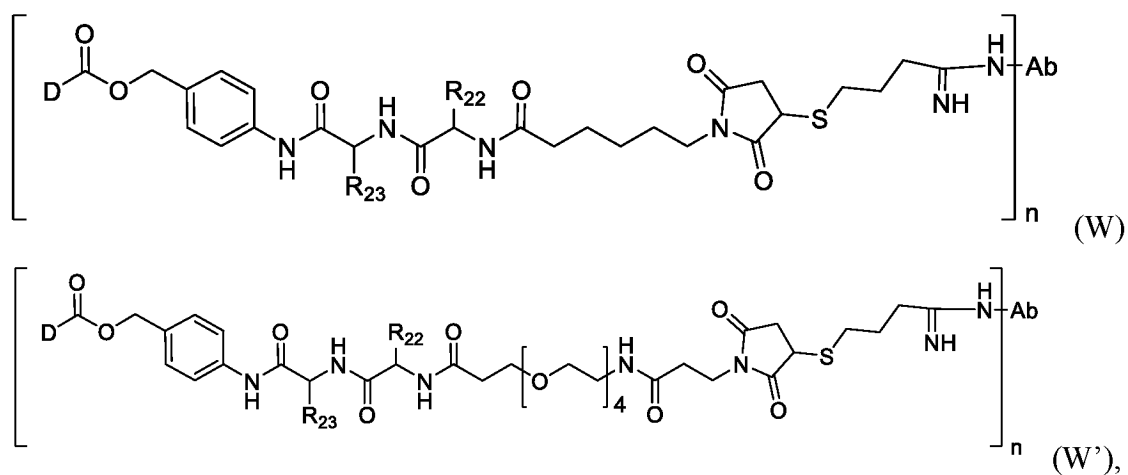
(3) взаимодействие частично восстановленного антитела Ab-SH, имеющего свободные тиольные группы, с соединением формулы (F) или (F'), полученным на стадии (1), с получением желаемого конъюгата антитело-лекарственное средство формулы (G) или (G'), соответственно:



98. Способ по п. 97, где антитело выбрано из Брентуксимаба, Гемтузумаба, Инотузумаба, Ровалпитузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD 30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, которое частично восстановлено на стадии (2) с использованием гидрохлорида трис[2-карбоксиэтил]фосфина, предпочтительно антитело выбрано из анти-HER2 антитела,

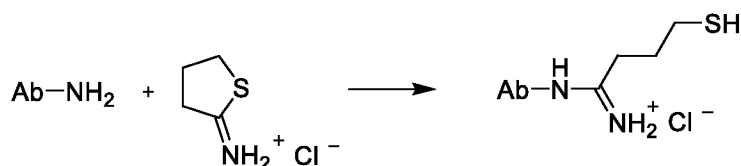
такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, которое частично восстановлено на стадии (2) с использованием гидрохлорида трис[2-карбоксиэтил]фосфина, и более предпочтительно оно представляет собой Трастузумаб или его антигенсвязывающий фрагмент или иммунологически активную часть, которое частично восстановлено на стадии (2) с использованием гидрохлорида трис[2-карбоксиэтил]фосфина.

99. Способ по п. 96 для получения конъюгата антитело-лекарственное средство формулы (W) или (W'):

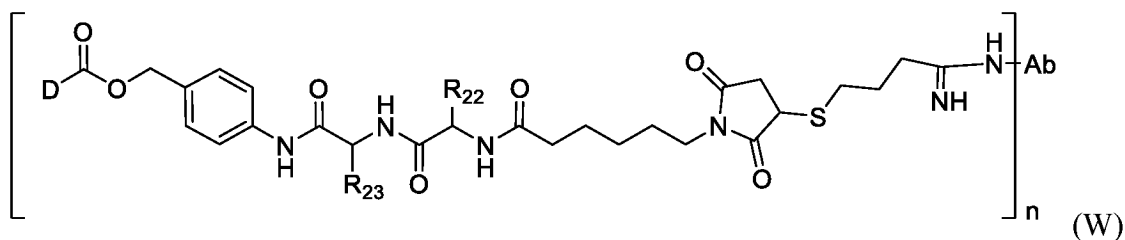


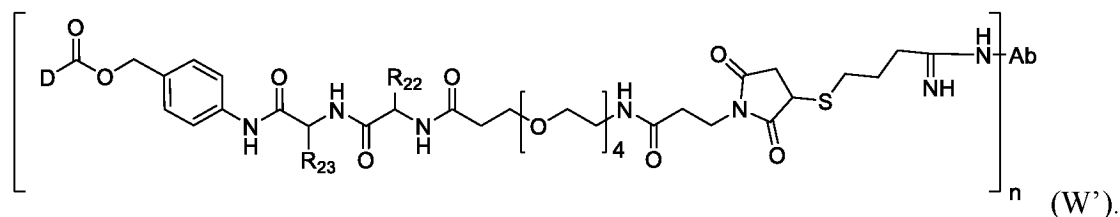
где указанный способ включает следующие стадии:

(1) взаимодействие антитела с гидрохлоридом 2-иминотиолана (реагент Трота) с получением тиол-активированного антитела:



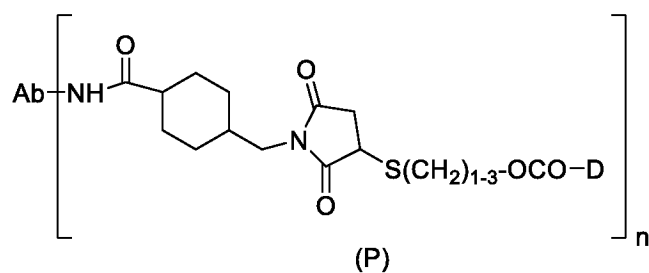
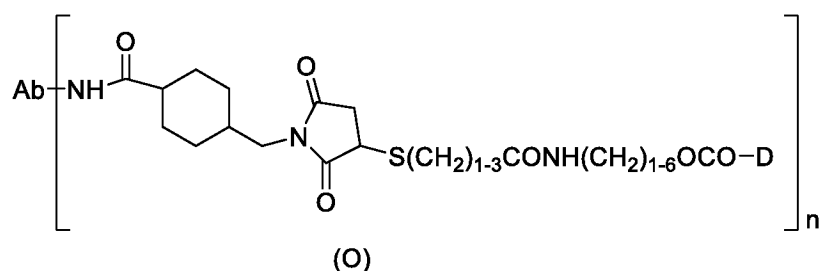
(2) взаимодействие тиол-активированного антитела с соединением формулы (F) или (F') с получением желаемого конъюгата антитело-лекарственное средство формулы (W) или (W'), соответственно





100. Способ по п. 99, где антитело выбрано из Брентуксимаба, Гемтузумаба, Инотузумаба, Ровалпитузумаба, анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, анти-CD4 антитела, анти-CD5 антитела, анти-CD13 антитела и анти-CD 30 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, предпочтительно антитело выбрано из анти-HER2 антитела, такого как Трастузумаб, и анти-CD13 антитела или их антигенсвязывающего фрагмента или иммунологически активной части, и наиболее предпочтительно оно представляет собой Трастузумаб или его антигенсвязывающий фрагмент или иммунологически активную часть.

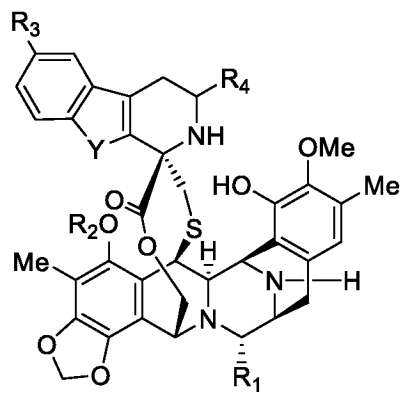
101. Способ по п. 96 для получения конъюгата антитело-лекарственное средство формулы (O) или (P):



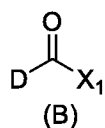
где указанный способ включает следующие стадии:

(1) либо:

(а) взаимодействие лекарственного средства формулы (II)-H:

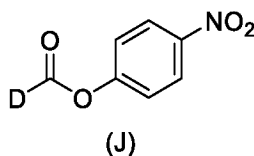


где заместители в определениях **(Ih)**-H являются такими, как определено в любом из пп. 1-67, с соединением формулы $X_2-C(O)-X_1$, где X_1 и X_2 являются уходящими группами, с получением соединения формулы (B):



и точкой присоединения $-(C=O)X_1$ группы является свободная $-NH_2$ группа соединения формулы D-H, либо

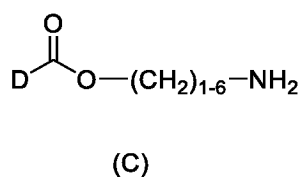
(б) взаимодействие указанного лекарственного средства (D-H) формулы **(Ih)**-H, как определено выше, с 4-нитрофенилхлорформиатом с получением соединения формулы (J):



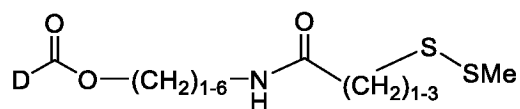
и точка присоединения (4-нитрофенил)-O-CO- группы является такой же, как для $X_1(CO)$ группы в (а) выше;

(2) либо:

(в) взаимодействие соединения формулы (B), полученного на стадии (1), с гидроксисоединением формулы $HO-(CH_2)_{1-6}NHProt^{NH}$, и удаление $Prot^{NH}$ группы из сопряженного соединения с получением соединения формулы (C):



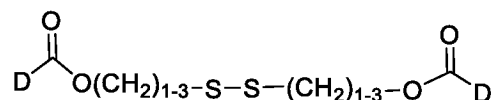
с последующим взаимодействием полученного соединения формулы (C) с соединением формулы $Me-S-S-(CH_2)_{1-3}-CO_2H$ с получением соединения формулы (K):



(K)

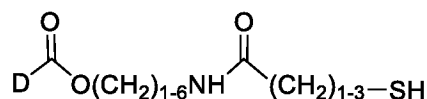
, или

(Г) взаимодействие соединения (J), полученного на стадии (1), с соединением формулы $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{SProt}^{\text{SH}}$ и удаление Prot^{NH} группы из сопряженного соединения с получением соединения формулы (L):

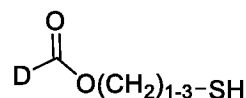


(L)

(3) взаимодействие (K) или (L), полученного на стадии (2), с дитиотреитолом в условиях восстановления дисульфида с получением соединений формулы (M) и (N), соответственно:

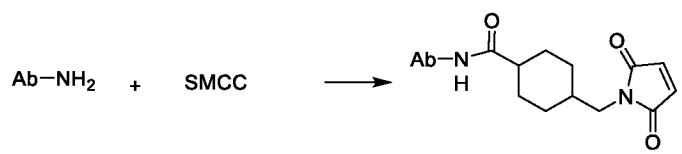


(M)

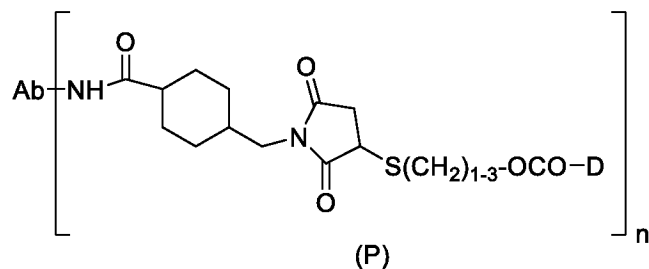
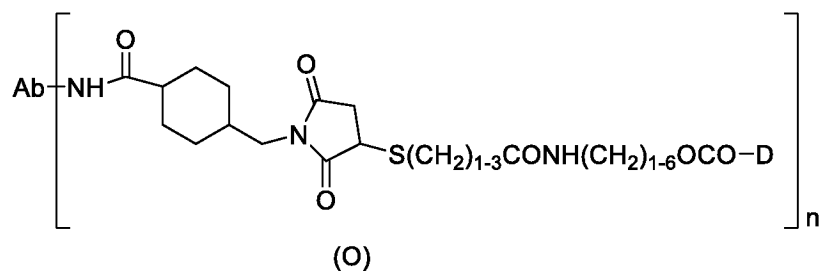


(N)

(4) взаимодействие антитела, подлежащего конъюгированию, с сукцинимидил-4-(*N*-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилатом для дериватизации указанного антитела по одной или более лизиновым группам с сукцинимидил-4-(*N*-малеимидометил)циклогексан-1-карбонильной группой:



(5) взаимодействие дериватизированного антитела, полученного на стадии (4), либо с (M), либо с (N), полученными на стадии (3), с получением желаемого конъюгата антитело-лекарственное средство формулы (O) или (P):



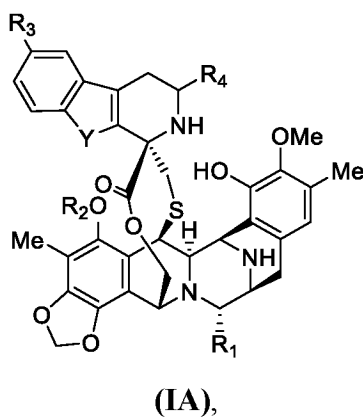
102. Способ по п. 101, где соединение формулы $\text{X}_2-\text{C}(\text{O})-\text{X}_1$ представляет собой 1,1'-карбонилдиимидазол.

103. Способ по п. 101 или п. 102, где гидроксисоединение, взаимодействующее с соединением формулы (B), предпочтительно представляет собой $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{NHProt}^{\text{NH}}$, и предпочтительно $\text{HO}-(\text{CH}_2)_3-\text{NHProt}^{\text{NH}}$.

104. Способ по любому из пп. 101-102, где соединение, взаимодействующее с соединением формулы (C) для получения соединения формулы (K), представляет собой 3-(метилдисульфанил)пропановую кислоту.

105. Способ по п. 101, где соединение формулы $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{SProt}^{\text{SH}}$, которое взаимодействует с соединением формулы (J) для получения соединения формулы (L), представляет собой $\text{HO}-(\text{CH}_2)_3\text{SProt}^{\text{SH}}$.

106. Соединение формулы (IA)



где:

Y представляет собой -NH- или -O-;

R₁ представляет собой -OH или -CN;

R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$;

R_3 представляет собой водород или группу OR_b ;

R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$, $-CH_2NH_2$ и $-CH_2NHProt^{NH}$;

R_a выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила;

R_b выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила;

R_c выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_{12} алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкенила и замещенного или незамещенного C_2 - C_{12} алкинила; и

$Prot^{NH}$ представляет собой защитную группу для амина;

при условии что, когда R_4 представляет собой водород, тогда Y представляет собой $-O-$.

107. Соединение по п. 106, где R_2 представляет собой группу $-C(=O)R_a$, где R_a представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

108. Соединение по п. 107, где R_2 представляет собой ацетил.

109. Соединение по любому из пп. 106-108, где R_3 выбран из водорода и OR_b , где R_b представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

110. Соединение по п. 109, где R_3 выбран из водорода и метокси.

111. Соединение по любому из пп. 106-110, где R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$ и $-CH_2NH_2$, где R_c представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

112. Соединение по п. 111, где R_4 выбран из водорода, $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$.

113. Соединение по п. 112, где R_4 выбран из водорода и $-CH_2OH$.

114. Соединение по п. 113, где R_4 представляет собой водород.

115. Соединение по любому из пп. 106-114, где R_1 представляет собой $-CN$.

116. Соединение по любому из пп. 106-114, где R_1 представляет собой $-OH$.

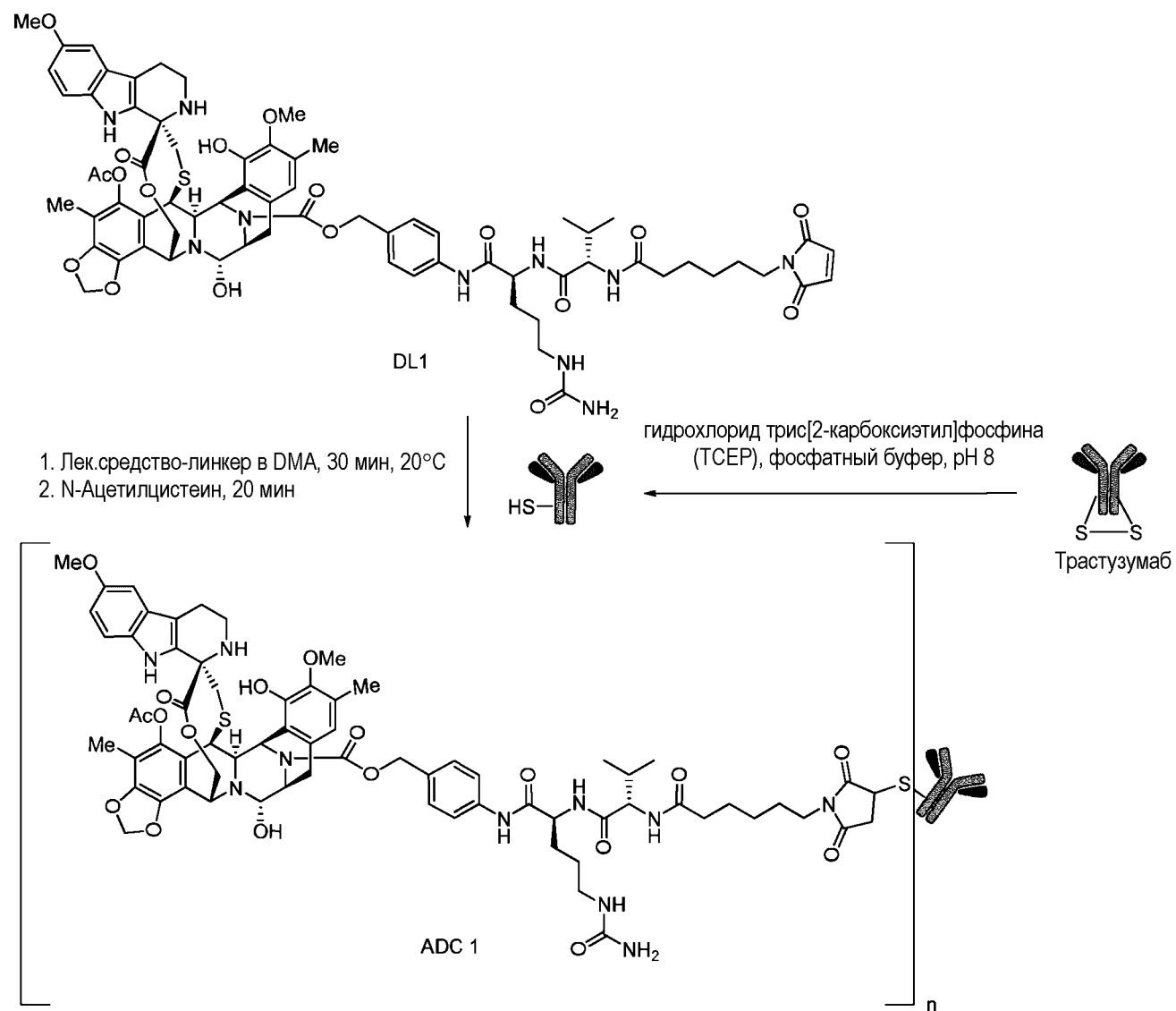
117. Соединение по любому из пп. 106-116, где Y представляет собой $-NH-$.

118. Соединение по любому из пп. 106-116, где Y представляет собой $-O-$.

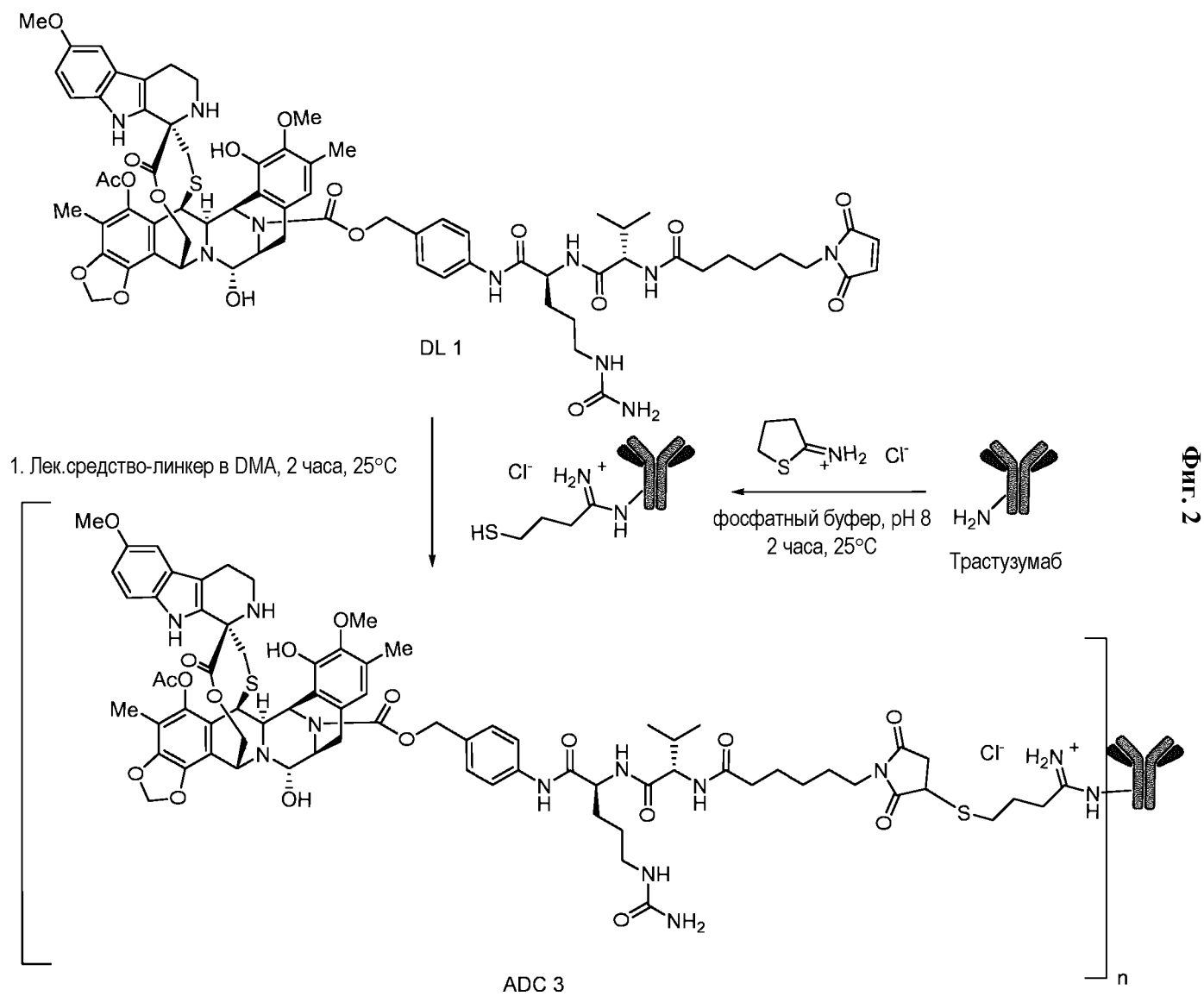
119. Соединение по любому из пп. 106-118, где, в случае замещения, замещаемые группы замещены одним или более заместителями R_x , которые независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_{12} алкильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y , C_2 - C_{12} алкенильных групп,

которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y , C_2 - C_{12} алкинильных групп, которые могут быть возможно замещены по меньшей мере одной группой R_y , атомов галогена, оксогрупп, тиогрупп, цианогрупп, нитрогрупп, OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$, $CONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, $S(O)R_y$, SO_2R_y , $P(O)(R_y)OR_z$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , $NR_yC(=O)NR_yR_z$, $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, арильных групп, имеющих от 6 до 18 атомов углерода в одном или более колец, которые могут быть возможно замещены одним или более заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранными из группы, состоящей из R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z и $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, аралкильных групп, содержащих алкильную группу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода, замещенных возможно замещенной арильной группой, как определено выше, аралкилоксигрупп, содержащих алкоксигруппу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода, замещенных возможно замещенной арильной группой, как определено выше, и 5-14-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической группы, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах), где указанная гетероциклическая группа возможно замещена одним или более заместителями R_y , и где имеется более одного возможного заместителя по любой данной группе, причем возможные заместители R_y могут быть одинаковыми или разными;

каждый R_y и R_z независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_{12} алкильных групп, C_1 - C_{12} алкильных групп, которые замещены по меньшей мере одним атомом галогена, аралкильных групп, содержащих C_1 - C_{12} алкильную группу, которая замещена арильной группой, имеющей от 6 до 18 атомов углерода в одном или более колец, и гетероциклоалкильных групп, содержащих C_1 - C_{12} алкильную группу, которая замещена 5-14-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической группой, имеющей одно или более колец и содержащей по меньшей мере один атом кислорода, азота или серы в указанном(ых) кольце(ах).



Фиг. 1



Фиг. 2